



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 27 novembre 2024

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - SPEVIGO 150 mg
(Prévention du PPG de l'adulte et de l'adolescent) (spésolimab)
(CT_AP-426)

Examen - Inscription - SPEVIGO 150 mg (Prévention du PPG de l'adulte
et de l'adolescent) (spésolimab) (CT-21140)

Examen - Extension d'indication - SPEVIGO 450 mg (EIT dans le
traitement du PPG de l'adolescent) (CT-21142)

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - SPEVIGO 150 mg
(Prévention du PPG de l'adulte et de l'adolescent) (spésolimab)
(CT_AP-426)

Examen - Inscription - SPEVIGO 150 mg (Prévention du PPG de l'adulte
et de l'adolescent) (spésolimab) (CT-21140)

Examen - Extension d'indication - SPEVIGO 450 mg (EIT dans le
traitement du PPG de l'adolescent) (CT-21142)

Examen - Post-AMM - Première demande - SPEVIGO 150 mg (Prévention du PPG de l'adulte et de l'adolescent) (spésolimab) (CT AP-426)

Examen - Inscription - SPEVIGO 150 mg (Prévention du PPG de l'adulte et de l'adolescent) (spésolimab) (CT-21140)

Examen - Extension d'indication - SPEVIGO 450 mg (EIT dans le traitement du PPG de l'adolescent) (CT-21142)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous allons passer à l'évaluation de SPEVIGO, avec Bernard Guillot, qui va être notre rapporteur externe.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Monsieur Guillot est là, je le fais rentrer. Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le professeur Guillot en situation de conflit d'intérêts.

(Pr Bernard Guillot rejoint la séance)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Bienvenue, Bernard, encore une fois. Merci de ta présence et de ta disponibilité. Nous allons procéder à l'évaluation de SPEVIGO. Il n'y a pas de contribution. Je vais tout de suite donner la parole aux chefs de projet, je ne sais pas qui commence.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Je vais commencer. Vous allez examiner la demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM et la demande d'inscription en droit commun de SPEVIGO en solution injectable, sous forme de seringue préremplie de 150 milligrammes, dans l'indication de la prévention des poussées de psoriasis pustuleux généralisé chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans.

SPEVIGO, dont le principe actif est le spésolimab, est un anti-interleukine 36. La commission de la transparence a déjà rendu un avis pour SPEVIGO au dosage de 450 milligrammes administré en intraveineux en 2023, dans une autre indication : le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé chez l'adulte en monothérapie.

Pour rappel, le collège avait rendu une décision d'accès précoce post-AMM favorable, bien que la commission de la transparence avait voté un avis défavorable. Pour le droit commun dans cette même indication, SPEVIGO avait obtenu un SMR important et un ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique.

SPEVIGO dispose d'une AMM conditionnelle depuis le 9 décembre 2022. Cette AMM conditionnelle a été accordée étant donné les données limitées sur le retraitement d'une poussée. Elle est soumise à la réalisation d'une étude de phase IV, l'étude EFFISAYIL ON, qui devrait fournir des résultats de tolérance à plus long terme, notamment sur l'immunogénicité

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - SPEVIGO 150 mg
(Prévention du PPG de l'adulte et de l'adolescent) (spésolimab)
(CT_AP-426)

Examen - Inscription - SPEVIGO 150 mg (Prévention du PPG de l'adulte
et de l'adolescent) (spésolimab) (CT-21140)

Examen - Extension d'indication - SPEVIGO 450 mg (EIT dans le
traitement du PPG de l'adolescent) (CT-21142)

en cas de plusieurs administrations du produit, et confirmer l'efficacité du traitement lors d'un retraitement par spésolimab en cas de récurrence. Les résultats finaux de cette étude sont attendus pour 2028.

Concernant les revendications du laboratoire, celui-ci sollicite une autorisation d'accès précoce dans un périmètre restreint chez les patients présentant une maladie réfractaire, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants au traitement actuellement disponible. En parallèle, il sollicite une demande d'inscription de SPEVIGO sur la liste Sécurité sociale et collectivités dans le périmètre de l'indication AMM, avec comme revendication un SMR important, une ASMR de niveau IV dans la prise en charge et pas d'ISPR.

Concernant les données disponibles, la demande du laboratoire repose principalement sur les résultats de l'étude EFFISAYIL 2, une étude de phase II, de recherche de doses, de preuve de concept, mais également qui fait office d'étude pivot. C'est une étude de supériorité randomisée en double aveugle, comparative versus placebo et réalisée chez 123 patients adultes et adolescents atteints de psoriasis pustuleux modéré à sévère. La durée de l'étude était au maximum de 48 semaines, avec une possibilité d'entrer dans l'étude d'extension avec un suivi de la tolérance jusqu'à 5 ans. Les patients devaient arrêter tout traitement systémique et topique du PPG avant ou au moment de la randomisation.

Concernant le critère de jugement principal qui était le délai de survenue de la première poussée de psoriasis pustuleux généralisé jusqu'à la semaine 48, le spésolimab au dosage de 300 milligrammes toutes les quatre semaines a été supérieur au placebo, avec un *hazard ratio* d'environ 0,6 et un p significatif.

Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés, les résultats ont été statistiquement significatifs uniquement pour le premier critère, qui était le pourcentage de patients ayant au moins une poussée de psoriasis pustuleux généralisé durant les 48 semaines, avec une différence ajustée du risque de 39 % en faveur du spésolimab. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre le spésolimab et le placebo sur le score PSS, qui est un score qui évalue les symptômes de la maladie. L'analyse du dernier critère concernant le score de qualité de vie DLQI n'a pas pu être effectuée.

Concernant ce dossier, nous avons fait appel au Docteur Bernard Guillot et je lui laisse la parole pour la présentation de son rapport.

M. GUILLOT.- Merci. Le psoriasis pustuleux généralisé a déjà été évoqué concernant l'accès précoce et le remboursement du traitement des poussées, avec une injection intraveineuse de 450 milligrammes, normalement en dose unique, et des incertitudes sur la répétition des injections selon le nombre de poussées.

Ici, nous abordons une situation différente : la prévention de nouvelles poussées chez des patients ayant déjà eu un psoriasis pustuleux, et non le traitement des poussées. C'est une

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - SPEVIGO 150 mg
(Prévention du PPG de l'adulte et de l'adolescent) (spésolimab)
(CT_AP-426)

Examen - Inscription - SPEVIGO 150 mg (Prévention du PPG de l'adulte
et de l'adolescent) (spésolimab) (CT-21140)

Examen - Extension d'indication - SPEVIGO 450 mg (EIT dans le
traitement du PPG de l'adolescent) (CT-21142)

situation clinique distincte. Il est intéressant d'avoir un traitement de fond pour traiter ces patients afin d'éviter les poussées.

Le psoriasis pustuleux généralisé est une maladie rare, mais grave. Certes elle se manifeste par des lésions cutanées érythémateuses et pustuleuses diffuses, mais surtout, étant donné la diffusion d'érythème et d'anomalies biologiques quasiment constantes, elle s'accompagne volontiers de défaillances cardio-rénales et d'hypocalcémies avec des risques d'hypocalcémies. Cette maladie nécessite une hospitalisation dans 50 % des cas et présente un taux de mortalité de 4 à 5 %. Ce n'est pas énorme étant donné la rareté de la maladie, mais malheureusement, cela existe.

D'après le SNDS, on compte 6,9 cas par million d'habitants, ce qui est une maladie peu fréquente.

Elle est invalidante, car elle nécessite des hospitalisations fréquentes, lors des poussées, c'est une fois sur deux. Il y a une modification de l'image de soi. Cela provoque des douleurs, un prurit et cela gêne la vie sociale et professionnelle. Ainsi, pour le premier critère de l'accès précoce (grave, rare et invalidant), on peut répondre par l'affirmative.

Concernant les traitements appropriés, selon les recommandations françaises de 2019, trois médicaments peuvent potentiellement être utilisés en traitement de fond : la ciclosporine et l'acitrétine, les deux n'ont pas l'AMM, le méthotrexate qui a l'AMM, ou éventuellement des anti-TNF ou anti-IL17 peuvent être envisagés en seconde ligne, mais hors AMM et sans démonstration scientifique de l'intérêt de ces anti-cytokines.

Les recommandations françaises ont été actualisées par un consensus d'experts par la méthode DELPHI, publiées en 2022-2023. Elles positionnent la ciclosporine comme traitement de fond de première intention du psoriasis pustuleux généralisé. En cas de poussée pendant le traitement de fond, on changeait de molécule, passant au méthotrexate ou à l'acitrétine, et inversement.

Y a-t-il des alternatives thérapeutiques dans le cas qui nous concerne aujourd'hui de la demande d'accès précoce ? Le laboratoire demande d'accès précoce chez des patients qui sont en échec, contre-indication ou intolérance aux traitements classiques. Dans cette situation, il n'y a pas d'alternative thérapeutique ni de traitement approprié en concurrence avec le spésolimab. On peut répondre positivement à la deuxième question dans cette situation.

Concernant le caractère innovant de la spécialité, la population étudiée est représentative. Il faut noter que les patients de 12 à 18 ans ne représentent que 6,5 % de la cohorte, mais le PPG n'est pas une maladie de l'enfant et l'adolescent, cette maladie touche principalement les personnes de 50 ans et plus. C'est donc difficile de recruter beaucoup de patients. Le laboratoire revendique une indication à partir de 12 ans et a inclus les patients disponibles dans cette tranche d'âge.

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - SPEVIGO 150 mg
(Prévention du PPG de l'adulte et de l'adolescent) (spésolimab)
(CT_AP-426)

Examen - Inscription - SPEVIGO 150 mg (Prévention du PPG de l'adulte
et de l'adolescent) (spésolimab) (CT-21140)

Examen - Extension d'indication - SPEVIGO 450 mg (EIT dans le
traitement du PPG de l'adolescent) (CT-21142)

Pour l'accès précoce, le placebo est un comparateur adapté, car on s'adresse à des patients en échec, intolérance ou contre-indication aux traitements classiques. Il n'aurait pas été logique de le comparer à autre chose. Par contre, on le verra tout à l'heure, ce sera une des limites de l'étude dans le cadre du remboursement. C'est dommage qu'il y ait eu ce placebo parce que pour le remboursement, on aurait aimé savoir comment positionner ce produit par rapport aux autres.

Le critère de jugement principal, le délai de survenue de la première poussée de psoriasis généralisé, est pertinent et adapté. C'est un traitement qui est donné pour éviter que les malades fassent des poussées. On va regarder s'ils font plus de poussées ou pas.

La quantité d'effets observés, le chef de projet vous en a parlé. Vous voyez que selon les groupes posologiques versus le placebo, on a un nombre de patients qui font des poussées qui est bien plus faible dans les groupes traités, notamment dans le groupe 1, puisqu'il n'y a que 10 % des patients qui font des poussées dans le délai de surveillance du traitement, soit trois malades, alors qu'il y en a un sur deux qui fait des poussées dans le groupe placebo. La significativité est tout à fait présente.

Par contre, on ne connaît pas la place dans la stratégie thérapeutique. Pour ce qui est des signaux de toxicité, il y a effectivement des réactions au site d'injection, il y a des infections, des signes généraux, mais des choses assez classiques avec une anti-interleukine. Il n'y a pas de nouveaux signes sur cette étude de phase II par rapport à la phase I que l'on avait vue précédemment.

Est-ce une nouvelle modalité de prise en charge, apportant un changement substantiel ? Oui, à cause des résultats thérapeutiques qui sont obtenus. Manifestement, on a la démonstration que ça fait mieux quand on utilise SPEVIGO que quand on ne fait rien. On peut prévenir effectivement des poussées. Par ailleurs, il y a un plan de développement qui est adapté à cela et ça prouve le besoin qui est insuffisamment couvert, puisque, comme vous l'avez compris, que ce soit la ciclosporine, le méthotrexate ou l'acitrétine, ce sont des médicaments dont d'une part le niveau de preuve est fort limité et d'autre part qui ne sont pas suffisants pour gérer cette maladie.

Le médicament est donc innovant, avec la démonstration d'une diminution nette des poussées sur le psoriasis pustuleux généralisé, y compris à long terme, puisqu'on est en surveillance à 48 semaines.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée. Oui, puisqu'on n'a pas d'alternative dans le créneau de l'indication qu'a retenu le laboratoire pour cet accès précoce. De plus, il y a un risque lors des poussées de faire une décompensation cardio-rénale. Il faut éviter que ces patients fassent des poussées, donc le traitement ne peut pas être différé.

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - SPEVIGO 150 mg
(Prévention du PPG de l'adulte et de l'adolescent) (spésolimab)
(CT_AP-426)

Examen - Inscription - SPEVIGO 150 mg (Prévention du PPG de l'adulte
et de l'adolescent) (spésolimab) (CT-21140)

Examen - Extension d'indication - SPEVIGO 450 mg (EIT dans le
traitement du PPG de l'adolescent) (CT-21142)

Après, on peut toujours dire : oui, mais puisqu'on a maintenant SPEVIGO qu'on peut donner à forte dose dans le traitement d'une poussée, on est tranquille. Oui, mais c'est un peu dommage d'attendre la poussée pour pouvoir traiter ces patients. Je pense donc que le traitement ne peut pas être différé.

Juste une petite remarque, et cela se résoudra assez vite par le laboratoire, mais ce sont des seringues pré-remplies de 150 milligrammes. La dose de charge initiale est une dose de 600 milligrammes, ce qui veut dire quatre injections sur quatre sites différents. C'est tout de même un peu dur pour le patient de recevoir quatre injections. Après, dans le traitement d'entretien, ce sera deux injections dans deux sites différents pour chaque nouvelle injection. Il y a tout de même un point d'adaptation entre la présentation du produit et les contraintes posologiques qui sont celles proposées dans la posologie de l'AMM.

J'ai fini mon rapport sur l'accès précoce.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - On passe au droit commun.

M. GUILLOT. - Par contre, pour le droit commun, je n'ai pas fait de plaque spécifique, d'une part parce que le temps a été un peu contraint, et d'autre part, parce qu'on travaille sur les mêmes données.

Pour le remboursement, c'est dans le cadre d'une AMM qui situe le produit en traitement de première intention, indépendamment de l'échec des traitements classiques ou d'une intolérance. Évidemment, cela remet en question le choix du placebo comme comparateur, car on aurait aimé savoir si ce produit fait mieux que le méthotrexate, la ciclosporine ou l'acitrétine. L'absence de comparateur actif va beaucoup nous gêner dans l'interprétation des résultats et le positionnement de ce produit.

Je vais aller directement à la conclusion. Ils revendiquent un SMR important, dont acte. La Commission l'a accordé pour le traitement des poussées, ce qui ne pose pas de difficulté. Par contre, il demande une ASMR de niveau IV versus un placebo, ce qui me paraît bizarre. Il est étrange de valoriser une ASMR simplement par rapport à un placebo, alors qu'il existe des traitements utilisés régulièrement pour les patients atteints de psoriasis pustuleux. Je suis un peu réservé concernant le traitement préventif dans les revendications du laboratoire.

Dans le remboursement, il y a une deuxième extension d'indication pour le traitement des adolescents de 12 à 18 ans. C'est problématique, car ils demandent l'extension d'indication dans le traitement des poussées pour les 12 à 18 ans sans aucune donnée. Ils s'appuient simplement sur le fait que dans le traitement préventif, ils ont inclus 8 patients, dont 6 ont été exposés au SPEVIGO, pour dire qu'ils n'ont rien remarqué de spécial chez ces enfants, que ça marchait aussi bien que chez les adultes et que dans une modélisation, il n'y a pas de différence. Cela me gêne beaucoup.

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - SPEVIGO 150 mg
(Prévention du PPG de l'adulte et de l'adolescent) (spésolimab)
(CT_AP-426)

Examen - Inscription - SPEVIGO 150 mg (Prévention du PPG de l'adulte
et de l'adolescent) (spésolimab) (CT-21140)

Examen - Extension d'indication - SPEVIGO 450 mg (EIT dans le
traitement du PPG de l'adolescent) (CT-21142)

Doit-on considérer, de manière générale, qu'un enfant de 12 ans est un adulte et qu'on ne fait pas de différence entre 12 et 18 ans ? Pourquoi pas, je ne suis pas pédiatre, mais je suis très gêné d'avoir une revendication d'extension d'indication sans apporter aucune preuve factuelle de la place de ce produit chez les 12-18 ans. Je connais la sagesse de la commission, je n'ai pas beaucoup d'inquiétude, mais je le souligne simplement. Après il y a très peu d'expérience, car le psoriasis pustuleux généralisé n'est pas une maladie de l'enfant ou de l'adolescent, mais une maladie de l'adulte, et plutôt dans la deuxième partie de la vie.

Je trouve un peu choquant qu'il n'y ait que 6 patients sous SPEVIGO entre 12 et 18 ans. Le chef de projet disait à juste titre, mais il y en avait 2 dans le bras placebo, donc il n'y en a que 6 qui ont été exposés au produit. C'est une grosse limite pour la deuxième extension d'indication réclamée au remboursement, mais je vous laisse en juger.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Bernard, une question à ce sujet : comment les traitez-vous, en particulier avec le fait que vous ne pouvez pas utiliser la ciclosporine en dessous de 16 ans ?

M. GUILLOT. - On n'a aucun problème avec le méthotrexate ni avec l'acitrétine. De toute façon, le méthotrexate a l'AMM, donc il n'y a pas de problème. L'acitrétine fonctionne très bien chez les jeunes, c'est plutôt bien supporté. Il y a un problème chez les jeunes femmes, parce que c'est un médicament extrêmement tératogène et dans les trois ans qui vont suivre l'arrêt du traitement, il faut être évidemment extrêmement vigilant sur les méthodes de contraception et tout ça, mais le méthotrexate, notamment, marche très bien.

Ce serait un progrès pour les 12-18 ans d'avoir du SPEVIGO, mais c'est vrai que, concernant l'avis de la commission de transparence, vous êtes sûrement comme moi, vous préféreriez avoir un peu de grain à moudre pour la démonstration de la pertinence, même si, encore une fois, il me semble que ce sera utile. Mais si j'arrive à chaque fois en expertise en vous disant : oui, il est vraiment bien ce produit, ça va être utile, vous ne me demanderez pas souvent de revenir vous faire des expertises.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Étienne.

M. Le Pr LENGLINE, Vice-Président. - Merci, Bernard. J'avais une question plutôt sur l'accès précoce. J'ai bien compris que la stratégie actuelle consistait à jongler avec trois molécules. Est-on capable de savoir, dans l'essai pivot, combien de personnes avaient reçu les différents traitements ? Au sein de l'étude qui est présentée, y a-t-il des patients qui sont effectivement sans alternative ? Je trouve un peu compliqué quand on donne un essai dans un contexte thérapeutique où il y a des médicaments et qu'on dit que c'est pour ceux qui sont en échec de tout. On n'est pas capable de savoir, premièrement, s'il y a vraiment des patients inclus dans cette étude qui étaient en échec de tout et, deuxièmement, si l'effet du traitement est transposable dans une population particulièrement résistante aux autres traitements par rapport à l'ensemble de la population de l'étude.

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - SPEVIGO 150 mg
(Prévention du PPG de l'adulte et de l'adolescent) (spésolimab)
(CT_AP-426)

Examen - Inscription - SPEVIGO 150 mg (Prévention du PPG de l'adulte
et de l'adolescent) (spésolimab) (CT-21140)

Examen - Extension d'indication - SPEVIGO 450 mg (EIT dans le
traitement du PPG de l'adolescent) (CT-21142)

M. GUILLOT.- Oui, la plupart ont eu des traitements préalables. Je ne peux pas te le dire comme ça de mémoire. Je ne sais pas les chefs de projet ont la réponse en direct. Je vais essayer de me remettre sur la NIT pour te répondre, mais effectivement, la plupart des patients ont déjà reçu des traitements systémiques.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- 75 %.

M. GUILLOT.- Merci d'avoir vérifié, parce que je n'en étais pas certain. 75 % des patients, la population est tout de même assez représentative de la population accès précoce.

Un cheffe de projet pour la HAS.- Ils avaient des antécédents de poussée malgré ce traitement systémique.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je ne sais pas si c'était un échec ou si c'était parce qu'il y avait des contre-indications, en revanche.

M. GUILLOT.- Dans mon souvenir, ce n'est pas précis, mais dans la mesure où les deux situations sont acceptées comme justification au SPEVIGO, est-il important de savoir si ce sont des intolérances ou des contre-indications ou des échecs ? Je ne sais pas si c'est majeur.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Tu as raison.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Bonjour Bernard. As-tu regardé les résultats dans le petit sous-groupe des jeunes ? On ne peut sans doute pas faire de statistiques, mais au moins, s'ils n'ont pas tous récidivé à court terme sous traitement, y a-t-il des *caveats* importants ?

M. GUILLOT.- Dans ma mémoire, il n'y a pas eu d'analyses en sous-groupe des huit patients de 12 à 18 ans. Cela a été analysé dans l'ensemble de la population. Si je me trompe, les chefs de projet me corrigeront.

Un chef de projet pour la HAS.- Dans le groupe adolescent, il n'y a pas eu de poussées observées.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Dans aucun des deux bras ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- OK, merci.

M. GUILLOT.- Le problème, c'est la rareté de la maladie dans cette tranche d'âge. C'est difficile, parce qu'on ne connaît pas très bien l'évolution naturelle de la maladie du psoriasis pustuleux du jeune.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'avais une question sur le score supérieur ou égal à 2, pour toi, c'est pertinent, cliniquement ?

M. GUILLOT.- C'est un score classique d'utilisation dans cette maladie. Supérieur ou égal à 2, comme progression par rapport au nombre d'items, oui ça me paraît correct.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Merci.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne vois pas d'autres questions ou d'autres commentaires. Tu as été très clair, manifestement, Bernard. On va te remercier. Je te demande de prendre congé. Merci à toi, au revoir.

(Pr Bernard Guillot quitte la séance)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Les chefs de projet ont peut-être un commentaire ?

Un chef de projet pour la HAS.- Peut-être un commentaire à propos de l'accès précoce, pour vous rappeler ce que vous aviez écrit dans le précédent avis, où il y avait la même problématique avec ces traitements qui sont utilisés hors AMM. Vous aviez dit : « Bien que ces traitements de fond soient utilisés en pratique, il convient de noter que l'efficacité et la tolérance de la ciclosporine chez les patients atteints de PPG n'ont été évaluées que dans le cadre d'études de cas ou d'études rétrospectives et qu'aucune étude n'a évalué le bénéfice du méthotrexate dans la prise en charge du PPG. La démonstration clinique à l'appui de l'utilisation des médicaments biologiques utilisés en pratique pour le traitement du PPG est mal établie et principalement basée sur des données de faible niveau de preuve : études ouvertes sur de faibles effectifs, études mono-bras et sur des patients asiatiques uniquement. »

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- OK, mais le méthotrexate a une AMM tout de même.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, mais avec aucune démonstration à l'appui dans le psoriasis pustuleux généralisé.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il a une AMM depuis combien d'années ?

Un chef de projet pour la HAS.- Matusalem.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Voilà. Je vous propose qu'on vote d'abord le droit commun. Il nous avait semblé pertinent de réduire le périmètre et de voter dans le périmètre dans lequel les patients ont déjà été traités, c'est-à-dire après les traitements actuellement disponibles. Dans ce contexte, effectivement, de proposer un SMR importante et une ASMR IV sans ISP. Seriez-vous d'accord pour qu'on aborde le sujet de cette façon ?

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - SPEVIGO 150 mg
(Prévention du PPG de l'adulte et de l'adolescent) (spésolimab)
(CT_AP-426)

Examen - Inscription - SPEVIGO 150 mg (Prévention du PPG de l'adulte
et de l'adolescent) (spésolimab) (CT-21140)

Examen - Extension d'indication - SPEVIGO 450 mg (EIT dans le
traitement du PPG de l'adolescent) (CT-21142)

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On met un miroir ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On mettrait un miroir pour les patients qui ne sont pas dans ce contexte, ce qui nous rendrait un peu plus cohérents avec l'accès précoce également et avec ce que nous avons fait antérieurement.

M. DIATTA, pour la HAS.- Michel, apparemment, la restriction, c'est peut-être une erreur de ma part pour le compte rendu. Il n'y a pas de restriction proposée sur le droit commun ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, mais il est préférable de la faire, n'est-ce pas ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Dans le traitement des poussées, on n'avait pas fait de restriction.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Le traitement des poussées n'est peut-être pas tout à fait pareil que le traitement en prévention.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Tu parles aussi des adolescents, des 12 à 18 ans ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Non, les adolescents, on en parlera après. Je parle du droit commun. Ou on vote sur l'ensemble du périmètre. Si c'est l'ensemble du périmètre tel qu'il est présenté, manifestement, il n'y a pas eu de comparaison et on entend tout à fait ce qu'a dit notre expert, Bernard Guillot. Dans ce contexte, je vois mal comment on pourrait proposer une ASMR IV. On a dit également qu'il y avait tout de même, pour l'accès précoce, 75 % des patients qui avaient reçu des traitements biologiques antérieurement. Par conséquent, on pourrait considérer que dans le contexte où les personnes traitées par méthotrexate ou ciclosporine, sont intolérantes à ces médicaments ou insuffisamment bien traités, alors le médicament mériterait une ASMR IV. Je ne sais pas quel est votre avis sur ce sujet.

Un intervenant.- On peut dire qu'on dirait en deuxième ligne.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Ce qui serait plus cohérent avec les patients inclus dans l'étude.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Cela permet effectivement de valoriser le médicament qui, sans doute, le justifie. D'autre part, dans ce cas, il faudra qu'on ne vote pas le miroir insuffisant comme à notre habitude, mais qu'on vote V.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Peut-être, oui, tu as raison. Quelqu'un s'oppose-t-il à cette proposition ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- On limite aux adultes, alors.

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - SPEVIGO 150 mg
(Prévention du PPG de l'adulte et de l'adolescent) (spésolimab)
(CT_AP-426)

Examen - Inscription - SPEVIGO 150 mg (Prévention du PPG de l'adulte
et de l'adolescent) (spésolimab) (CT-21140)

Examen - Extension d'indication - SPEVIGO 450 mg (EIT dans le
traitement du PPG de l'adolescent) (CT-21142)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Pour le moment, on fait les adultes. Après, on fera l'accès précoce et on fera l'extension de l'indication.

Un chef de projet pour la HAS.- Juste peut-être pour préciser que SPEVIGO, c'est le premier traitement avec une indication dans la prévention des poussées. C'est vrai que si on compare la durée d'action avec la ciclosporine, je ne suis pas sûr que ce soit le plus judicieux de les positionner au même niveau dans la strate. SPEVIGO est davantage un traitement de première intention dans la prévention que...

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On ne peut pas dire ça. Ce n'est pas ce que dit Bernard Guillot. Dans la prévention en première ligne, ils donnent du méthotrexate ou les deux autres médicaments en prévention. C'est leur première ligne. On ne peut pas considérer que c'est ça. Si on considère qu'on le met au même niveau en première ligne, ce n'est pas cohérent avec ce que nous a dit Bernard. S'ils le considèrent comme étant en première ligne, à ce moment-là, ils auraient dû obligatoirement faire de la ciclosporine ou du méthotrexate en comparateur. On est bien d'accord ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On ne peut pas donner à la fois un accès précoce, quand il n'y a pas de traitement approprié, avec les mêmes données qu'un traitement dont les données suggéreraient que c'est un traitement de première ligne. Ce serait un peu curieux.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On donne l'accès précoce effectivement dans cette même indication. Ça me paraît plus cohérent.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Le problème, c'est comment articuler l'indication dans le traitement des poussées ensuite la prévention. Ça voudrait dire qu'on donne un traitement d'une poussée après en entretien, on passe à la ciclosporine, à l'acitrétine avant de reprendre le SPEVIGO.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est pour cela qu'on a eu chaque fois une difficulté, et je vous rappelle qu'on avait eu un gros problème pour discuter de ce traitement. Bernard Guillot l'avait précisé, et c'est pour cette raison qu'on avait donné un accès précoce négatif pour ce médicament. Le collège ne nous a pas suivis, mais on ne savait pas le positionner dans la stratégie puisqu'on ignorait s'il se situait en traitement de la crise ou en prévention. Je crois qu'on se retrouve un peu dans la même situation actuellement. Alors que clairement, c'est un médicament qui relève plus de la prévention, semble-t-il, que de la crise.

Personnellement, je proposerais plutôt de le placer dans le contexte de la prévention en deuxième ligne, après les médicaments tels qu'ils sont utilisés en pratique dans la stratégie thérapeutique actuelle des dermatologues.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je suis d'accord. Dans l'étude clinique, les poussées qui précédaient le traitement de prévention, comment étaient-elles traitées ?

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - SPEVIGO 150 mg
(Prévention du PPG de l'adulte et de l'adolescent) (spésolimab)
(CT_AP-426)

Examen - Inscription - SPEVIGO 150 mg (Prévention du PPG de l'adulte
et de l'adolescent) (spésolimab) (CT-21140)

Examen - Extension d'indication - SPEVIGO 450 mg (EIT dans le
traitement du PPG de l'adolescent) (CT-21142)

Un chef de projet pour la HAS.- Elles étaient traitées principalement avec l'acitrétine, la ciclosporine dans une moindre proportion, et le méthotrexate dans une proportion encore plus faible.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- La proposition de Michel correspond plutôt bien aux données dont nous disposons, même si ce n'est effectivement pas totalement satisfaisant.

Un chef de projet pour la HAS.- La problématique, c'est que les recommandations actuelles ne distinguent pas la phase de poussée et la phase d'entretien. Là, on a pour la première fois un traitement qui arrive avec une indication dans les poussées, puis une extension d'indication dans la prévention des poussées.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est un peu le paradoxe du fait qu'on nous ait poussés à le prendre en première ligne dans le traitement des poussées, tout de même. Bernard Guillot, depuis le début, dit la même chose. Il dit qu'il y a d'abord un premier type de traitement, qui sont le méthotrexate et la ciclosporine, et que, pour le moment, ils ont une pratique thérapeutique qui est celle-là. Je ne sais pas si elle repose sur des recommandations, mais c'est tout de même comme ça que ça se passe.

Pierre Attali et Catherine Simonin.

M. Le Dr ATTALI, membre de la CT.- Pourrait-on envisager d'élargir le périmètre en précisant les deux aspects suivants ? D'une part pour quelqu'un qui a déjà été traité pour une poussée, de poursuivre le traitement en prévention. D'autre part, si le traitement n'a pas été utilisé dans le cas d'une poussée, de le considérer en deuxième ligne. C'est en effet difficile de changer de traitement si quelqu'un a déjà été traité pour une poussée. Je ne sais pas en pratique comment ils vont procéder. Serait-il possible de préciser ce cas particulier ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Catherine.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Merci, Michel. Je suis d'accord avec toi quand tu dis qu'il y a d'abord des poussées, un traitement, quel qu'il soit, et que s'il y a un traitement de prévention des prochaines poussées, ça vient après. Autrement, un accès précoce, comment le donne-t-on ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est bien pour cela qu'on avait dit qu'on ne savait pas le placer dans la stratégie si c'était préventif ou curatif. Le collège ne nous avait pas suivis, mais on est dans une petite difficulté. J'estime qu'on est dans le cadre de la prévention, là. Par conséquent, dans ce cadre, les dermatologues nous disent qu'ils ont une approche thérapeutique. On a les éléments pour être cohérent avec l'accès précoce dans le cadre de l'indication qui nous est demandée. J'ai envie de vous le proposer comme cela. On en rediscutera si, éventuellement, cela pose des problèmes. Je vous propose de voter le droit commun dans la restriction de l'indication, après les traitements actuellement disponibles. On

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - SPEVIGO 150 mg
(Prévention du PPG de l'adulte et de l'adolescent) (spésolimab)
(CT_AP-426)

Examen - Inscription - SPEVIGO 150 mg (Prévention du PPG de l'adulte
et de l'adolescent) (spésolimab) (CT-21140)

Examen - Extension d'indication - SPEVIGO 450 mg (EIT dans le
traitement du PPG de l'adolescent) (CT-21142)

a proposé une ASMR IV et dans le contexte où elle se situe en miroir, une ASMR V, ce qui peut permettre de résoudre la difficulté. Cela me paraît le plus cohérent, mais c'est clair qu'on est dans une situation un peu ambiguë.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- L'avons-nous vu en droit commun dans les poussées ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Non.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- On ne peut rien en dire, alors.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On l'a vu chez l'adulte.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- En droit commun ou en accès précoce ?

Un chef de projet pour la HAS.- En droit commun.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Il a quoi en droit commun dans les poussées ?

Un chef de projet pour la HAS.- SMR important et ASMR de niveau IV dans la stratégie.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- On a considéré que c'était un plus alors que c'était aussi une étude contre le placebo.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, tout a fait.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Si on est cohérent, il ne faut pas couper les cheveux en quatre, même si je comprends tout à fait les réserves exprimées par Michel.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Effectivement, on va mettre une ASMR IV pour être cohérent avec ce qu'on a dit dans les poussées. C'était contre le placebo également dans les poussées, mais ce n'est pas cohérent avec la stratégie thérapeutique telle qu'elle est développée à l'heure actuelle. Ça veut dire qu'on le met en première ligne et qu'on le privilégie par rapport aux autres médicaments, dont on n'est pas certain qu'ils fassent mieux que les autres traitements.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Mais qui ont un moins bon niveau de preuve.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Mais on est cohérent avec ce qu'on a dit dans les poussées. Bon on reste dans le périmètre, et c'est vous qui déciderez si vous mettez une ASMR IV ou une ASMR V.

M. DIATTA, pour la HAS.- Michel, Bernard le met en première intention dans son propos.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, mais après les traitements disponibles.

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - SPEVIGO 150 mg
(Prévention du PPG de l'adulte et de l'adolescent) (spésolimab)
(CT_AP-426)

Examen - Inscription - SPEVIGO 150 mg (Prévention du PPG de l'adulte
et de l'adolescent) (spésolimab) (CT-21140)

Examen - Extension d'indication - SPEVIGO 450 mg (EIT dans le
traitement du PPG de l'adolescent) (CT-21142)

M. DIATTA, pour la HAS.- Non, il le met comme traitement de première intention. Mais après, c'est la stratégie. Il dit qu'on n'a pas d'éléments permettant de le positionner de manière préférentielle par rapport aux autres, mais il le positionne tout de même en première intention.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas ce qu'il a dit. Il a dit qu'il regrettait de ne pas avoir de comparaison. Il a passé son temps à nous le dire sur le droit commun.

M. DIATTA, pour la HAS.- C'est ce que je dis, mais après, il dit qu'il le met comme traitement de première intention.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est cohérent. Si on dit qu'on veut le comparer avec le comparateur, cela veut dire qu'on ne sait pas s'il fait mieux. Dans ce cas, cela vaut une ASMR V par rapport au traitement qui existe. C'est tout.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Ils n'ont pas fait d'études en première ligne versus ciclosporine. C'est tout.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On vote dans la totalité de l'indication qui nous est présentée, ISP, SMR ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 17 votants et vous avez voté pour : pas d'ISP : 17 voix, SMR important : 17 voix, ASMR V : 13 voix, ASMR IV : 4 voix.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est donc pas d'ISP, important, V.

Ensuite, on vote l'accès précoce dans l'indication qui est plus restreinte, telle qu'elle est demandée par le laboratoire, pour lequel il y avait un avis favorable sans discussion majeure. Oui ou non pour l'accès précoce ?

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 17 votants et vous avez voté à l'unanimité pour l'autorisation d'accès précoce.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il nous reste à voter maintenant pour l'extension d'indication pour les adolescents. Patrick, peux-tu nous donner ton avis de pédiatre ?

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je suis contre pour les enfants. Je suis assez d'accord avec ce qui a été dit précédemment. Il y a des alternatives dans cette tranche d'âge. C'est très rare et on n'a pas assez de données. Je suis contre l'extrapolation aux adolescents de plus de 12 ans.

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - SPEVIGO 150 mg
(Prévention du PPG de l'adulte et de l'adolescent) (spésolimab)
(CT_AP-426)

Examen - Inscription - SPEVIGO 150 mg (Prévention du PPG de l'adulte
et de l'adolescent) (spésolimab) (CT-21140)

Examen - Extension d'indication - SPEVIGO 450 mg (EIT dans le
traitement du PPG de l'adolescent) (CT-21142)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Pierre Cochat n'est pas là, donc je ne vais pas parler pour lui. Il n'y a pas d'autres pédiatres présents aujourd'hui ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Véronique n'est pas là.

Une intervenante.- On considère qu'il y a des alternatives parce que le méthotrexate est donné en pratique.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Le méthotrexate est considéré comme un traitement de pratique courante. C'est ce que nous a dit Bernard Guillot. Il nous a dit qu'il a l'indication dans ce contexte et que ça marche bien. C'est bien ce que j'ai entendu.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vous laisse voter.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- J'ai une question. A-t-il eu des études faites avec les autres produits qui sont donnés pour les enfants ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Non.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- C'est la même chose. On est dans la même situation.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, mais il y a une AMM, avec un usage reconnu chez les enfants pour lesquels il y a une rareté, avec aucune donnée sur le sujet.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Il n'y a pas de données, ni dans un cas ni dans l'autre ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, Catherine, mais il y a un usage.

Une cheffe de projet pour la HAS.- SPEVIGO, il y a une étude versus placebo.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Il y a des données sur les enfants ?

M^{me} le Dr CHEVRET, membre de la CT.- Il y en a 8, on l'a dit.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y en a 8, mais il y en a 2 dans le groupe placebo. Il n'y a rien qui s'est passé, ni dans le groupe placebo ni dans le groupe traité. Je ne sais pas ce qu'on peut faire.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il me semble que méthotrexate n'a pas l'AMM chez l'enfant.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce n'est pas ce que nous a dit Bernard Guillot.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Le méthotrexate n'a pas l'AMM chez l'enfant. Qu'est-ce que cela veut dire cela ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Dans le PPG, on vérifie.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il est utilisé, c'est le comparateur.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- De toute façon qu'il y ait une AMM ou pas, s'il est utilisé.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Il pose tout de même un problème chez les jeunes filles, le méthotrexate.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il nous a parlé effectivement de l'autre médicament qui posait aussi un problème.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- L'isotrétinoïne. De ce point de vue, sur le SPEVIGO, nous n'avons pas de données ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Non.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est ce que nous a dit l'expert. Il a insisté là-dessus.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vous laisse voter.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Le bureau a dit quoi ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne parle pas à la place de Pierre Cochat. Simplement, il nous a dit que, concernant les pédiatres, qu'ils considéraient que les adolescents étaient un peu comme les adultes. C'est ce qu'il dit habituellement, mais je ne suis pas Pierre Cochat. Il était plutôt favorable à l'alignement sur l'adulte.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Merci Michel.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 17 votants. J'ai 5 voix pour l'alignement pour l'adulte. Concernant le SMR, j'ai 11 voix pour insuffisant, 6 voix pour important.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Ça veut dire SMR insuffisant, ASMR V. Géric.

M. MAURA, CNAM.- Oui, c'est juste pour demander le statut de médicament d'exception. Merci.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- OK. Merci beaucoup. On termine par un dossier pas tout à fait simple non plus.

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - SPEVIGO 150 mg
(Prévention du PPG de l'adulte et de l'adolescent) (spésolimab)
(CT_AP-426)

Examen - Inscription - SPEVIGO 150 mg (Prévention du PPG de l'adulte
et de l'adolescent) (spésolimab) (CT-21140)

Examen - Extension d'indication - SPEVIGO 450 mg (EIT dans le
traitement du PPG de l'adolescent) (CT-21142)