



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 janvier 2021

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

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.

1. OTEZLA 10 - 20 - 30 mg (aprémilast) (CT-18796)

Mme GATTULLI, Chargée de mission.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport.

Le chef de projet. - Il s'agit d'une demande d'inscription d'Otezla (aprémilast) 10 mg, 20 mg, 30 mg en comprimé pelliculé sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication suivante obtenue le 8 avril 2020. Le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'AMM à savoir : « Otezla est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'ulcères buccaux associés à la Maladie de Behçet (MB) qui sont éligibles à un traitement systémique et pour lesquels la colchicine est contre-indiquée, inefficace ou mal tolérée. »

Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la commission doit évaluer l'extension d'indication dans l'entièreté de l'AMM. Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV et pas d'ISP. La demande d'inscription d'Otezla repose dans le traitement des ulcères oraux de la Maladie de Behçet sur les données d'efficacité et de tolérance issus principalement de deux études multicentriques comparatives versus placebo, randomisées en groupes parallèles avec une période en double aveugle de 12 semaines. Il y a également une étude de phase III, réalisée chez 207 patients adultes atteints de la Maladie de Behçet et avec au moins trois épisodes d'ulcères oraux dans les 12 mois précédant la randomisation et au moins deux ulcères oraux au cours de la visite de sélection ainsi qu'une étude de phase II, réalisée chez 111 patients adultes atteints de la Maladie de Behçet ayant au moins deux ulcères oraux à l'inclusion.

La période de double aveugle de 12 semaines versus placebo était suivie d'une période d'extension ouverte avec traitement actif de 52 semaines dans l'étude de phase III et de 12 semaines dans l'étude de phase II. Dans l'étude de phase III, 207 patients ont été randomisés pour recevoir soit l'aprémilast 30 milligrammes deux fois par jour pour 104 patients, soit un placebo pour 103 patients. Les patients inclus étaient atteints de la Maladie de Behçet avec au moins deux ulcères buccaux à la visite de sélection et au moins deux ulcères buccaux à la visite de randomisation, sans atteinte d'organes majeurs (pulmonaire, gastro-intestinales, du système nerveux central).

Les nombres moyens d'aphtes buccaux au début de l'étude étaient respectivement de 4,2 et de 3,9 dans le groupe aprémilast et placebo. Les patients inclus devaient être précédemment traités par au moins un traitement non biologique de la Maladie de Behçet et être éligibles à un traitement systémique. Parmi les traitements antérieurs aussi figure la colchicine pour environ la moitié des patients. L'âge des patients est en moyenne de quarante ans et la durée moyenne de la maladie est d'environ 7 ans. L'aire sous la courbe du nombre d'ulcères oraux entre l'inclusion et la semaine 12 était le critère de jugement principal et elle était significativement plus faible dans le groupe aprémilast que dans le groupe placebo (respectivement 129,54 versus 122,14 soit une différence entre les deux courbes de 92,60). Un nombre moyen d'ulcères quotidien a été calculé en divisant l'aire sous la courbe du nombre d'ulcères oraux entre l'inclusion et la semaine 12 par 84 jours. Il est ainsi rapporté respectivement dans le groupe placebo et dans le groupe aprémilast un nombre de 2,64 et 1,54 ulcères.

A titre informatif, il a notamment été suggéré une réduction de l'aire sous la courbe du nombre d'ulcères oraux entre l'inclusion et la semaine 12 par rapport au groupe placebo sur les sous-groupes non stratifiés : en fonction de la prise antérieure ou non de colchicine et en fonction de la prise antérieure ou non de corticoïdes oraux. La supériorité de l'aprémilast par rapport au placebo a été démontrée sur 7 des 13 critères de jugement secondaires hiérarchisés. Les résultats sur les 7 critères hiérarchiques dont la qualité de vie ont été les suivants : l'évolution de la douleur, l'activité de la maladie par différents scores, le maintien de la réponse complète entre la semaine 6 et 12, le délai pour arriver à une réponse pendant la phase contrôlée, le pourcentage de patients ayant une réponse complète ou les ulcères oraux à la semaine 12 et la qualité de vie, avec une baisse de trois points du score BQOL.

Par ailleurs, Dans l'étude BCT-001 une diminution statistiquement significative du nombre moyen d'ulcères buccaux à la semaine 12 (critère de jugement principal) en faveur de l'aprémilast a été démontrée avec 0,4 (0,28) ulcères dans le groupe apémilast versus 2,0 (0,28) ulcères dans le groupe placebo, soit une différence moyenne de -1,6 ulcère. Dans cette étude, les critères de jugement secondaires n'ont pas fait l'objet d'une gestion de l'inflation du risque alpha et ont donc un caractère exploratoire.

En termes de tolérance, des effets indésirables ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe apémilast que dans le groupe placebo. Durant la phase de traitement contrôlé, ils comprenaient majoritairement des diarrhées, des nausées et des céphalées. La majorité des effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée. Respectivement, il y a eu trois effets indésirables graves dans le groupe apémilast dans l'étude de phase III et deux dans l'étude de phase II. Durant les phases de traitement actif en ouvert, les effets indésirables les plus fréquemment étaient semblables à ceux de la phase de traitement contrôlée. Parmi les effets indésirables rapportés durant cette phase de traitement actif, on note la survenue d'un cancer de l'endomètre, un cas de tuberculose ganglionnaire ainsi qu'un cas de zona dans les groupes exposés à l'aprémilast et qui ont été considérés comme pouvant être liés au traitement par l'investigateur. Aucun décès n'est survenu au cours de ces études.

Trois experts ont été sollicités sur ce dossier : le Docteur GUILLOT comme membre référent, le Docteur COGAN dont vous avez eu le rapport écrit et le Docteur RIVIERE présente par téléphone. Cette dernière nous a également fait un rapport écrit. Je vais vous lire les conclusions du rapport du Docteur COGAN et je laisserai ensuite la parole aux Docteurs RIVIERE et GUILLOT.

Le docteur COGAN écrit que « L'Otezla apparaît comme un traitement très efficace de l'aphtose buccale récurrente chez des patients atteints de maladie de Behçet dont la qualité de vie reste impactée compte tenu d'une efficacité insuffisante des traitements de première ligne actuellement recommandés. L'efficacité de l'Otezla a pu être démontrée dans des études contre placebo et bien que les résultats obtenus apparaissent plus encourageants que ceux concernant la colchicine, aucune étude n'est actuellement disponible comparant les deux médicaments.

A ce stade, l'Otezla apparaît comme le traitement de seconde ligne de choix chez des patients atteints de Maladie de Behçet qui présentent une aphtose récurrente non contrôlée par des traitements locaux ou l'administration de colchicine. Les patients dont l'aphtose est contrôlée

par une corticothérapie chronique avec une dose de prednisolone $\geq 7,5$ mg sont également candidats à un traitement par Otezla dès lors que l'Otezla permettrait un sevrage complet de prednisolone ou une réduction significative de la corticothérapie. »

J'en ai terminé pour la présentation.

M. COCHAT, Président.- Merci Caroline. Madame RIVIERE, nous vous donnons la parole.

M^{me} RIVIERE.- Bonjour à tous et meilleurs vœux. Je suis d'accord avec les conclusions de mon collègue. Un petit nombre de patients tolère très mal la colchicine. C'est complètement stabilisé par la colchicine au niveau des aphtes, aphtes qui peuvent effectivement avoir un retentissement sur la qualité de vie. Dans la vraie vie, puisque c'est un petit peu mon rôle de parler de la vraie vie, c'est vrai qu'on voit seulement les patients les plus graves en CHU. Ce sont les patients qui sont traités pour d'autres raisons neurologiques et ophtalmologiques, par des traitements qui contrôlent l'aphtose.

Nous sommes rarement gênés par une aphtose invalidante. Il faut bien se rappeler que les patients inclus dans ces études de phase II et III sont des patients peu graves et sans atteintes d'organes majeures depuis au moins un an. Ça, c'est principalement important concernant les associations avec les médicaments que nous pouvons être amenés à faire. Les traitements par corticothérapie au long cours uniquement pour une attaque cutanée aux muqueuses sont tout à fait exceptionnels.

Ensuite, concernant le critère de jugement (le nombre d'aphtes et l'aire sous la courbe, ainsi que la douleur). Nous avons des patients qui ont parfois quelques aphtes malgré la colchicine mais qui les tolèrent très bien et pour qui cela n'impacte pas la qualité de vie. Je dis cela pour remettre en perspective : la colchicine n'est pas un médicament parfait, notamment sur ses effets secondaires. Dans mon rapport, j'ai insisté sur la possibilité d'utiliser un médicament particulier qui s'appelle le colchimax : c'est une association colchicine et poudre d'opium et il permet de tempérer les effets digestifs d'accélération du transit induits par la colchicine. Ici, c'est vrai qu'il y a un petit espace sur les patients qui ont des Maladies de Behçet peu graves essentiellement cutanées aux muqueuses, avec des lésions cutanées parfois un petit peu atypique et qui n'ont pas de réponse suffisante à la colchicine. Ils pourraient trouver là un médicament intéressant.

Je mets en garde sur un des effets secondaires qui a été mis en avance et qui est le syndrome dépressif. Les patients atteints de la Maladie de Behçet, surtout les hommes, sont souvent atteints de troubles dépressifs. Cela concerne également les femmes quand elles ont des atteintes ophtalmologiques et c'est vrai que la population étudiée par rapport à ces effets secondaires n'était peut-être pas la plus significative. Si on devait élargir cette indication à une population avec des atteintes d'organes majeures, ayant des traitements concomitants et peut-être des contextes dépressifs associés, il faudrait être attentif sur cet effet secondaire. Il me semble que si l'indication est respectée (la première ligne de colchicine ou de colchimax en cas d'effet digestif secondaires), il y a effectivement une place avec un traitement qui paraît efficace. Comme le soulignait le Docteur COGAN, je pense qu'un comparatif entre colchicine et aprémilast pourrait être intéressant en termes d'effets secondaires et d'efficacité. Ce travail de rapport m'a permis de revoir les études sur la colchicine de près. Elles sont quand même

ridicules au vu du nombre de patients concernés par la Maladie de Behçet notamment en Turquie et en Iran, puisqu'elles ont été faites sur un tout petit nombre de patients. Il y a deux études anciennes : une des années 80 et une un petit peu plus récente dans les années 2000 pour essayer de démontrer l'inefficacité de la colchicine car les conclusions sont assez étonnantes au vu de l'expérience clinique de l'ensemble des médecins qui prennent en charge et charge la Maladie de Behçet.

Ces deux études turques ont conclu à l'absence d'efficacité de la colchicine. Il y a une étude contre placebo randomisée iranienne qui, elle, avec un nombre de patients plus conséquent, a conclu à l'efficacité – non pas sur le nombre d'aphtes mais sur un indicateur d'échelle de qualité de vie iranien spécifique – en disant que cela marchait très bien sur l'aphtose. C'est vrai que le PNDS ou les recommandations de l'ARE mettent en avant la colchicine parce que l'expérience clinique montre qu'elle fonctionne très bien sur les aphtes.

Nous sommes un petit peu étonnés que pour ce médicament qui coûte 50 euros par mois en traitement, il n'y ait pas d'évaluation correcte sur son efficacité. Il a quand même une place et je pense que ce serait dommage de le remplacer directement par l'aprémilast. Encore une fois, je suis toutefois d'accord avec les conclusions et l'AMM qui pourrait être étendue, mais je me demande s'il ne faudrait pas faire attention à la restriction sur les malades peu sévères et non pas sur l'entière des malades.

M. COCHAT, Président. – Parfait, merci beaucoup pour des questions : ce produit nous est présenté pour agir sur les ulcères buccaux. Or, il y a quand même des ulcères ailleurs, dans le Behçet. Je ne connais pas le mode d'action de l'aprémilast mais c'est surprenant que cela ne soit pas proposé également pour traiter ces autres ulcérations. Deuxièmement, vous dites qu'il serait intéressant d'avoir une étude comparative entre l'aprémilast et la colchicine. Je vous rejoins totalement dans l'absolu mais par rapport à l'indication, le laboratoire se positionne dans le cas où la colchicine est contre-indiquée, inefficace ou mal tolérée. Dans ce cadre, on ne peut pas leur demander cette comparaison – même si dans l'absolu, c'est sûr que ce serait intéressant.

M^{me} RIVIERE. – C'est pour cela qu'ils n'ont pas pris de comparateur : ils se sont positionnés en deuxième ligne. Comme il n'y a pas de recommandation hiérarchisée de la deuxième ligne, ils auraient pu se comparer à l'Imurel, qui fait partie des médicaments que l'on peut être amenés à donner. C'est toutefois rare qu'on cortisone les gens au long cours juste pour des ulcères buccaux. Il n'y a toutefois pas de comparateur officiel. Des effets sont décrits dans l'étude comme étant positifs sur l'aphtose génitale. Or, elle est quand même relativement rare par rapport à l'aphtose buccale. Autant les aphtes buccaux peuvent être quasiment hebdomadaires, autant l'aphtose génitale pourra être très éparse pendant l'année et ce n'est pas aussi récurrent. Peu de patients avaient des aphtes génitaux au moment de leur étude et même s'ils ont dit qu'il y avait une amélioration de l'aphtose, c'est compliqué.

Les cycles peuvent jouer sur le déclenchement de l'aphtose génitale pour les femmes et il y a énormément de facteurs. Je pense que c'est relativement compliqué de déterminer l'aphtose génitale chez les femmes. C'est plus facile chez l'homme parce que l'accès à l'aphte est facile mais chez les femmes, ce sont des lésions pouvant être vulvaires tout comme plus profondes. Il faut un examen et la plupart du temps, le diagnostic de l'aphtose génitale peut être difficile.

à retenir quand on doit poser le diagnostic de la Maladie de Behçet. Dans ce cas, il nous faut une aphtose bipolaire pour avoir le nombre de points de critères et pour être formels sur le diagnostic.

L'aphtose génitale, sur les douleurs et lésions étiquetées herpétiques ou plein d'autre chose au niveau de la muqueuse génitale féminine, fait que nous avons rarement une certitude gynécologique sur un examen fait au moment de la lésion. De fait, nous sommes obligés de retenir les éléments cliniques racontés par les patients. Parfois, on peut avoir des cicatrices vulvaires permettant de conforter le diagnostic, mais ce n'est pas évident. L'aphtose génitale est un paramètre très compliqué dans le diagnostic formel certain pour arriver à un effectif de gens concernés par l'aphtose génitale de façon importante, de sorte à montrer quelque chose me paraît très compliqué en recherche clinique.

M. COCHAT, Président.- D'accord. Ça me va bien, comme explication.

M. GUILLOT, pour la HAS.- Bonjour Sophie et bonne année à toi aussi. Merci pour ton rapport et pour tes explications. J'aimerais quand même te poser quelques questions avant d'aller sur les critiques. Tu ne parles pas du tout du mudalidomide, qui est quand même un produit que l'on utilise beaucoup dans les aphtoses quelles qu'elles soient et qui est un produit qui fonctionne, notamment dans les aphtoses du Behçet. Pour moi, ça aurait pu être un comparateur et j'aimerais ton avis là-dessus. Ensuite, je partage ton avis sur le fait que c'est pour des malades qui n'ont pas de troubles systémiques sévères mais qui vont avoir des immunosuppresseurs et des corticoïdes. Sous corticoïdes et immunosuppresseurs, l'aphtose a toutes les chances de disparaître et l'aphtose n'a plus beaucoup de place. Voilà mes questions, merci.

M. COCHAT, Président.- Je n'ai pas présenté Bernard et je m'en excuse. Nous avons eu ton rapport mais s'il y a des points d'analyse sur lesquels tu veux rebondir, vas-y.

M. GUILLOT, pour la HAS.- Oui, peut-être après la réponse de Sophie.

M. COCHAT, Président.- D'accord.

M^{me} RIVIERE.- Je réponds sur ces deux points. La première porte sur la thalidomide, que tu as l'habitude d'utiliser pour l'aphtose simple, éventuellement sans Behçet. Il est parfois utilisé dans le Behçet mais personnellement, je n'utilise jamais pour une raison très simple : la thalidomide est vectrice de thrombose veineuse.

Dans la maladie de Behçet, les traitements sont au long cours et la thalidomide est vecteur de neuropathie sévère. Les études sur la thalidomide sont rares dans la Maladie de Behçet et sont entachées de l'arrêt des traitements pour neuropathie. Nous avons affaire à des gens jeunes et il n'est pas question pour moi de leur introduire un traitement toxique sur le long cours ni de prendre un risque de thrombose dans une maladie qui est spontanément thrombosante.

Un des critères de la Maladie de Behçet dans la nouvelle classification, ce sont justement les thromboses veineuses ou artérielles. Comme tu le sais, il y a un paramètre veineux inflammatoire. Pour moi, la thalidomide est un médicament qui n'est pas indiqué dans la

maladie de Behçet et qui est potentiellement dangereux. Au vu des effets secondaires de la thalidomide et des études antérieures, je pense qu'ils ne pouvaient pas décider de prendre ce genre de comparateurs. Je suis d'accord avec toi : on l'utilise toutefois sans problème dans l'aphtose réfractaire.

Ensuite, pour la deuxième question, c'est que je disais tout à l'heure. Moi, je vois les gens avec des atteintes sévères et ils sont forcément sous Imurel, sous anti-TNF ainsi que sous d'autres immunosuppresseurs parfois. Ils ont des corticothérapies que l'on finit toujours par enlever. Les gens qui sont sous anti-TNF parce qu'ils ont eu des atteintes ophtalmologiques n'ont pas de corticoïdes et n'ont pas d'aphtes. Généralement, quand nous avons un traitement systémique, nous n'avons pas besoin d'avoir un traitement complémentaire.

Lundi, dans ma consultation, j'avais un monsieur suivi pour Behçet depuis plus de 20 ans, qui est sous anti-TNF et sous méthotrexate, et qui avait une aphtose qu'il décroît tous les 10 ou 15 jours. C'était très peu invalidant et prenait la forme d'un ou deux petits aphtes qui partaient en trois jours. Ce patient ne réclame absolument pas de traitement par rapport à cela. Il faudra donc mettre en balance les risques d'associations médicamenteuses, d'effets indésirables et d'interactions qu'on ne connaît pas avec la présence d'aphtes. La présence d'aphtes est un critère important mais la douleur est un critère qui l'est également. Voilà, je ne sais pas si j'ai répondu à ta question.

M. GUILLOT, pour la HAS.- Oui. Sur la thalidomide, je suis quand même d'accord avec toi. C'est cité dans le PMDS et il y a des protocoles de prévention très précis de la maladie thromboembolique liée à la thalidomide, d'autant qu'il faut des toutes petites doses dans l'aphtose. C'est une alternative, je comprends parfaitement tes précautions par rapport à ce produit, et merci pour ton éclaircissement sur la deuxième partie.

Si tu es d'accord, Pierre, je vais faire quelques critiques des essais qui sont proposés. Je ne vais pas revenir sur les résultats, Caroline les a parfaitement bien présentés. Je suis un petit peu embêté par le choix du comparateur placebo même si effectivement et compte tenu des revendications qu'ils font, le placebo est logique. Ce qui est ennuyeux c'est que dans leur étude, il n'y a que 50 % de gens qui ont eu de la colchicine et cela ne correspond pas tout à fait à la population pour laquelle ils demandent le remboursement mais davantage à la population AMM. Certes, une analyse en sous-groupes a été faite mais cette analyse n'était pas spécifique. Au départ, ça marche qu'on ait ou pas eu de la colchicine mais c'est quand même un niveau de démonstration faible.

Après, toujours sur le choix des comparateurs, ça a été évoqué par Sophie RIVIERE. Évidemment, si les patients sont très sévèrement atteints, ils ont des traitements actifs sur le reste et il y a un petit paradoxe dans ce dossier. Concernant le critère de jugement principal, cela me paraît toujours bizarre de prendre des constructions mathématiques alors que nous avons un symptôme parfaitement et facilement identifiable — surtout lorsqu'il y a aphtose buccale, contrairement à une aphtose génitale toujours compliquée à mettre en évidence. Le fait de prendre une aire sous la courbe, le patient s'en fiche complètement : « Madame, je suis très contente parce que votre aire sous la courbe a diminué de 50 % ». Ce qu'il veut, c'est ne plus avoir d'aphtes ou au moins avoir des aphtes qui ne lui fassent plus mal et qui ne l'empêchent pas de manger. Le gros problème des aphtes sévères, c'est l'anorexie et la perte

de poids. Là-dessus, je ne comprends pas le critère de jugement principal. Même à la fin des traitements, les gens gardent en moyenne 1,5 aphte dans leur population et cela veut dire qu'il en reste beaucoup.

Comme tu l'as évoqué, Pierre, je suis surpris sur le fait que les aphtes buccaux et les aphtes génitaux ou anaux soient séparés. Je suis surpris que cela marche dans les aphtes buccaux et que cela ne marche pas dans les aphtes génitaux. Dans les critères hiérarchisés, le premier qui ne sort pas est celui concernant l'amélioration des aphtes génitaux. Ce n'est donc peut-être pas seulement un hasard et on peut se demander si l'efficacité dans les aphtes buccaux n'est pas un petit peu liée au hasard puisque ça ne marche pas avec les génitaux. Le critère de jugement 12 semaines, c'est un petit peu court et ça a été évoqué sur un dossier précédent. Dans le cadre d'une pathologie chronique, ça me paraît un petit peu court.

Enfin, dernier point intrinsèque au dossier, on ne sait pas du tout ce que fait l'Otezla sur l'évolution générale de la Maladie de Behçet et c'est donc un traitement purement symptomatique. Ce médicament a une efficacité versus placebo et je pense qu'il a donc sa place dans la liste des médicaments indiqués, avec une quantité d'effets indésirables faibles voire très faibles. D'autre part, nous n'avons aucune possibilité de hiérarchiser dans la stratégie thérapeutique.

Mon deuxième commentaire sort un petit peu de l'instance. L'aphtose, c'est très fréquent. L'aphtose de Behçet, c'est quand même un petit peu plus rare et notamment dans la population européenne de l'Ouest. Il y a toutefois un risque de dérives d'utilisation. Si l'Otezla est remboursé dans l'aphtose de Behçet, il est fort probable qu'on le voit utilisé dans les aphtoses simplex. Même si elles sont simplex dans le nom, il me semble qu'il pourrait éventuellement y avoir un mésusage extrêmement préoccupant en l'absence de données d'efficacité sur l'aphtose simplex.

La population cible proposée par le laboratoire est composée de 3 654 malades de Behçet. Comme les aphtes buccaux représentent 100 %, on peut mettre ce chiffre. Or, si on tient compte des éléments rapportés par Sophie RIVIERE, il faudrait très fortement réduire cette population afin de réserver le produit aux patients qui n'ont pas d'atteintes systémiques – puisqu'ils sont eux-mêmes déjà couverts par d'autres produits.

Globalement, c'est donc un produit à prendre mais de manière modeste et en étant très vigilant sur la population cible afin d'éviter les dérives.

M^{me} RIVIERE.- Je suis complètement d'accord avec tes conclusions, Bernard. Pour le chiffre, il y a 3 000 et quelques Behçet sur une épidémiologie complètement artificielle puisqu'elle porte sur la Seine Saint-Denis où beaucoup des personnes sont d'origine immigrée et ce n'est pas applicable pour l'ensemble du territoire. Quand on reprend le rapport sur les atteintes à la moitié des patients ayant des atteintes sévères, seulement la moitié des personnes concernées pourraient en bénéficier. Là-dessus, la plupart des gens ont répondu à la colchicine. De fait, je pense qu'on serait au grand maximum à 30 % de la moitié de ces 3 000. Je n'avais pas envisagé la dérive dans l'autre sens. Quand vous avez un patient sous colchicine, il va vous dire qu'il a vu son transit s'accélérer un petit peu mais il n'a pas souvent de demande

particulière. Si nous avons un médicament avec moins d'accélération du transit, les gens le solliciteront peut-être davantage. Je ne sais pas, mais c'est une possibilité.

Dans l'autre aphtose, je n'ai pas d'expérience et je ne sais pas comment ça peut dériver. Sur les autres atteintes d'organes, je pense qu'ils voudront faire des études par rapport à l'atteinte rhumatologique. Actuellement, l'OTEZLA est indiqué dans le rhumatisme mais c'est vrai que l'atteinte rhumatologique de la maladie de Behçet ne pose quasiment aucun problème. C'est exceptionnel qu'elle pose des problèmes et ce serait étonnant qu'il y ait une niche pour l'atteinte cutanée.

Sur l'aire sous la courbe : le nombre d'ulcères est une chose mais la durée pendant laquelle les ulcères sont présents et ne cicatrisent pas est également un paramètre important. Moi, j'ai interprété leur changement de critère — puisque la première étude, celle de phase II en 2015 portait sur le nombre d'ulcères — et du passage à l'aire sous la courbe comme permettant de montrer le nombre de jours et la durée ainsi que la quantité d'ulcères sur une période. Un ulcère qui guérit en dix jours, ce n'est pas la même chose qu'un ulcère qui guérit en trois jours pour le patient. À mon avis, c'est pour ça qu'ils ont essayé d'intégrer un outil à même de mieux prendre en compte le résultat pour le patient.

M. GUEYFFIER, pour la HAS.- D'accord.

M. COCHAT, Président.- Dans le chat, Yann propose peut-être à juste titre de limiter la prescription aux spécialistes.

Le chef de projet.- C'est déjà le cas.

M. COCHAT, Président.- Ah, alors ça limite pas mal le mésusage. Aymeric allait également dans ce sens. François, un commentaire.

M. GUEYFFIER, pour la HAS.- Oui. Là aussi, j'aimerais dire que le critère de l'aire sous la courbe n'est pas très parlant et pas évident à communiquer aux patients. Toutefois, il y a quand même toujours les critères hiérarchisés. Celui de la réponse complète à 6 ou 12 semaines me paraît intéressant. Là, le pourcentage de patients entre les deux groupes placebo/aprémilast se renforce un petit peu et cela fait un patient sur trois en réponse complète. Ceci me paraît vraiment être l'information importante à délivrer aux patients ainsi que le critère le plus pertinent dans l'ensemble des résultats, tous positifs dans cette hiérarchie. Il y a certes un bénéfice modeste mais qui n'est pas de 100 %. Cela fait un patient sur trois ou quatre qui est « débarrassé » de sa maladie en prenant le médicament.

M. COCHAT, Président.- Moi, j'ai une autre question. Si l'on considère que c'est un des traitements possibles et qu'il est réservé en deuxième ligne après échec, insuffisance ou résistance à la colchicine, comment va-t-on traiter ces patients ? Je crois que la colchicine agit sur d'autres composants de la maladie que sur la seule aphtose buccale. Ceux qui vont être traités par Otezla auront-ils d'autres traitements en parallèle ?

M^{me} RIVIERE.- Comme on le disait tout à l'heure, la colchicine a malheureusement eu très peu d'études cliniques dignes de ce nom pour démontrer son effet articulaire ou sur les autres

lésions cutanées. C'est difficile de dire si c'est si c'est un effet démontré ou pas. En pratique clinique, c'est vrai que la colchicine est essentiellement mise sur les aphtes. Parfois, les gens continuent toutefois à avoir des lésions de type érythème noueux malgré la colchicine. Quoi qu'il en soit, nous avons quand même la sensation que ça améliore aussi les autres lésions cutanées.

Avec mon expérience clinique de 20 ou 25 ans de Behçet chez des patients plutôt gravement atteints, j'observe que l'atteinte articulaire n'est pas du tout au premier plan. Souvent, elle s'associe à d'autres symptômes qui obligent les corticoïdes en traitement d'attaque suivis par un traitement de fond. De fait, ce n'est pas vraiment problème. Chez les patients qui ont essentiellement une aphtose – j'en ai quelques-uns qui ont une maladie moins sévère – l'atteinte articulaire n'est pas non plus au premier plan.

Je ne suis pas sûre que, pour les patients qui auraient une aphtose particulièrement invalidante et qui ne répondraient pas à la colchicine, on leur propose de l'Otezla. Je l'ai utilisé hors AMM pour deux ou trois patients. Une d'entre eux a bien répondu, et ça a été un vrai plus parce qu'elle ne pouvait pas tolérer la colchicine – même si ce n'était pas parfait. Ça a aussi bien répondu sur des lésions cutanées assez invalidantes. En revanche, le dernier patient n'a absolument pas répondu à l'Otezla. Les autres atteintes pourront peut-être avoir un bénéfice mais sur l'atteinte articulaire, je n'ai aucune idée de ce que cela pourra donner. La colchicine que l'on donne à tous les Behçet les protège quand même peut-être d'une certaine gêne articulaire.

M. COCHAT, Président.- Si je reformule ce que vous avez dit, cela veut dire qu'il y a une place pour de l'Otezla en monothérapie chez certains de ces patients.

M^{me} RIVIERE.- Oui, en monothérapie, je pense que les patients peu sévères sont surtout gênés par l'aphtose et il y a effectivement une place en monothérapie. Cela n'aurait pas de sens de cortisoner quelqu'un pour les articulations. Personnellement, ça ne m'est jamais arrivé de devoir traiter l'atteinte articulaire spécifique chez quelqu'un qui n'avait pas d'autres atteintes d'organes et pas d'autre traitement de fond. Je ne sais pas si les rhumatologues ont un recrutement différent sur le Behçet mais l'atteinte articulaire est bien gérée. Le méthotrexate fait partie de traitements utilisés pour les atteintes neurologiques chroniques en préventif. Les anti-TNF articulaires traitent les atteintes articulaires. Les atteintes articulaires ne sont pas du tout au premier plan parce l'on traite le reste et les traitements sont des traitements qui peuvent concerner les articulaires. Or, l'atteinte articulaire, on voit la voit surtout diagnostic. À la suite de cela, le malade est pris en charge pour son atteinte ophtalmo ou neuro et ensuite, on n'en entend plus parler. Cela s'applique surtout à nos patients graves.

M. BLONDON, pour la HAS.- Je voudrais savoir s'il y a un intérêt à traiter les aphtoses peu ou pas symptomatiques, notamment en termes d'évolutivité ultérieure de la maladie aphteuse dans le Behçet.

M^{me} RIVIERE.- Il n'y a pas d'étude et je ne peux pas vous répondre. En France, il y a toujours eu l'idée qu'on mettait les Behçet sous colchicine pour prévenir des atteintes plus sévères. En pratique, cela ne les empêche pas d'avoir des atteintes sévères, même sous colchicine. En

termes d'études pour montrer que ça a un petit peu d'intérêt ou pas, je ne peux pas vous répondre.

Ce qui est sûr c'est qu'en Turquie, ils sont beaucoup moins pro colchicine que vers chez nous. Dans la sphère des professionnels de Behçet, certains sont pro-colchicine et d'autres non dans cette idée de prévention. Toutefois, absolument personne n'a démontré de façon rétrospective si ça avait un intérêt même si des petites choses qui l'ont montré sur des points particuliers. C'est sûr que la colchicine n'empêche pas l'atteinte neurologique mais c'est difficile à monter.

Tous les gens jeunes qui sont diagnostiqués le sont souvent au moment l'impact neurologique et cela modifie un petit peu l'interprétation de l'impact de colchicine. En pratique ils ont tous des aphtes. Comme le disait Bernard, ils sont tous sous colchicine au départ. Quand ils ont une atteinte sévère, elle est traitée. De fait, ça devient difficile. De plus, cela n'empêche pas des gens de récidiver dans leurs atteintes sévères malgré un traitement par colchicine.

Concernant l'impact sur le risque de récurrence, je ne peux pas répondre mais toute la communauté n'admet pas le fait qu'il faille donner de la colchicine à titre préventif. J'ai répondu à votre question ?

M. BLONDON, pour la HAS.- En partie. Je me posais la question de savoir s'il faut systématiquement traiter une aphtose, notamment quand elle est peu symptomatique. Quel est le périmètre exact de l'indication dans laquelle on doit donner à ce médicament ?

M^{me} RIVIERE.- Généralement, les aphtes du patient le gênent quand vous le voyez. Vous prenez en charge le patient au diagnostic d'une complication même si ça ne le gêne pas — c'est-à-dire une atteinte ophtalmo ou neurologique — où vous posez la question de la Maladie de Behçet et où on vous dit « oui mais que ce n'est pas gênant ». Dans les critères, c'est trois fois par an. Des aphtes trois fois par an, ce n'est pas très fréquent ni gênant.

L'aphtose est le signe principal dans les atteintes sévères. Elle peut être présente ailleurs mais elle est souvent très légère et c'est l'atteinte générale qui guide le traitement et qui fait traiter dans la foulée. Quand nous n'avons pas d'atteinte systémique et qu'on se présente avec une aphtose, c'est qu'on s'en plaint et qu'on consulte à cause de ça — raison pour laquelle elle est prise en charge. Est-ce que quelqu'un qui a quelques aphtes et qui ne se sait pas Behçet serait mis à l'abri d'une évolution plus grave de sa maladie par le fait de les traiter, même s'ils ne sont pas très gênants ? Je n'ai pas la réponse.

Par contre, ce qui est sûr, c'est que quand on est en discussion par rapport à des traitements — notamment avec une atteinte d'organe majeure pas très évolutive mais stabilisée et qui fait vouloir alléger le traitement — si le patient décrit des aphtes de temps en temps et de la pseudo folliculite même si ce sont des petites choses qui ne le gênent pas, je vais être beaucoup plus encline à lever le pied sur le traitement immunosuppresseur de l'atteinte d'un organe sévère qu'il a eu que s'il n'a rien du tout. L'atteinte peut être neurologique, ophtalmologique et vasculaire.

J'ai vu un patient lundi et il avait eu une thrombose veineuse avec Behçet. Il avait eu une UVI parfaitement réglée il y a dix ans et il va parfaitement bien. Là, j'ai levé le pied sur le traitement

immunosuppresseurs parce qu'il n'a aucun aphte, aucune lésion cutanée ni rien du tout. S'il m'avait dit qu'il allait bien mais qu'il avait parfois des aphtes ou des lésions cutanées, j'aurais probablement prolongé un petit peu plus le traitement. En fait, c'est plus le fait des atteintes. Encore une fois, dans la maladie de Behçet, ce sont les atteintes sévères d'organes qui dirigent l'orientation thérapeutique. J'ai mieux répondu à votre question ?

M. COCHAT, Président.- Merci. On va être obligés d'avancer un petit peu. Je vous remercie beaucoup, Madame. On va passer au vote pour le SMR/ASMR et on va vous demander de nous laisser. Nous vous remercions à nouveau.

M^{me} RIVIERE.- Merci à vous, au revoir.

M. COCHAT, Président.- Nous allons donc voter sur SMR/ASMR. Je ne sais pas si y avait une demande d'ISP. Non ? La revendication du laboratoire, c'est SMR important ASMR IV et pas d'ISP.

Mme KONE, Adjointe à la Cheffe de service.- L'indication est large. Le laboratoire lui-même demande une deuxième intention et dans tous les cas, il faudra rendre un avis dans l'entière et faire le miroir. Si on reste aligné en deuxième intention chez les patients résistant, intolérants ou en contre-indication à la colchicine, il faut dire ASMR insuffisant dans le reste de l'AMM.

M. COCHAT, Président.- Est-ce que tu peux reprendre l'intitulé exact de la demande du laboratoire ?

Mme KONE, Adjointe à la Cheffe de service.- Ils voudraient être remboursés dans le traitement des patients adultes atteints d'ulcères buccaux associés à la Maladie de Behçet, qui sont éligibles à un traitement systémique et pour lesquels la colchicine est contre-indiquée, inefficace ou mal tolérée.

M. GUILLOT, pour la HAS.- Il y a une grosse ambiguïté sur ce terme de traitement systémique. Pour le traitement systémique de la Maladie de Behçet, la colchicine est un traitement symptomatique et non pas un traitement de la maladie elle-même. Le traitement systémique, c'est la corticothérapie générale, les anti-TNF et les immunosuppresseurs. De toute façon, on va être obligés de voter par rapport à ça mais moi, je crois quand même que le dossier n'est pas à la hauteur des revendications. Je le signale avant le vote : le SMR est modéré au mieux voire faible et l'ASMR va être de niveau V compte tenu de l'absence de comparaison dans cette indication. C'est mon point de vue.

M. COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi pour le SMR. Pour l'ASMR, le comparateur est un placebo mais dans ce contexte, ce n'est pas complètement hérétique.

M. GUILLOT, pour la HAS.- Non, ce n'est pas hérétique. Toutefois, le niveau de la démonstration ne me paraît pas à la hauteur par rapport à ce qu'on attend pour un traitement purement asymptotique. Pour le SMR, je crois vraiment que la revendication est excessive.

M. BINARD, pour la HAS.- Pour l'ASMR, même s'il est vrai qu'on considère qu'il n'y a pas d'alternative du fait de leur positionnement, ça arrive de mettre un ASMR V même en l'absence d'alternatives du fait de l'absence de la démonstration. Cela s'applique encore plus quand il n'y a pas de données spécifiques sur cette situation d'échec.

M. COCHAT, Président.- Je suis d'accord mais je voulais juste dire que la comparaison est techniquement difficile avec autre chose qu'un placebo.

M. GUILLOT, pour la HAS.- Je suis d'accord. Je ne suis pas du tout opposé à ce que des placebos amènent des ASMR IV mais je trouve que dans le dossier qui nous est présenté, l'ambiguïté et l'insuffisance font qu'il devient une nécessité. C'est tout.

M. COCHAT, Président.- D'accord. Je propose qu'on passe au vote. On vote sur l'ISP ? Ils ne l'ont pas demandé mais ce serait peut-être bien de se prononcer là-dessus en partant du principe que même s'ils ne le demandent pas, on peut aussi l'attribuer – ou ne pas l'attribuer. Hugues ?

M. BLONDON, pour la HAS.- Je voudrais juste savoir s'il faut le réserver ou pas à l'aphtose symptomatique.

M. COCHAT, Président.- Je n'ai pas d'avis sur la question.

M. BLONDON, pour la HAS.- A partir du moment où les gens viennent consulter, c'est souvent qu'ils sont symptomatiques.

M. COCHAT, Président.- Elle a quand même bien insisté en disant qu'il y avait pas mal de patients asymptomatiques qui avaient des aphtes et qui ne s'en plaignaient pas.

M. BLONDON, pour la HAS.- Oui, c'est vrai. Mais est-ce qu'il faut le préciser dans le périmètre du remboursement ? Je ne suis pas sûr.

M. GUILLOT, pour la HAS.- Il faudra bien insister sur l'aspect traitement systémique et dire qu'il n'y a pas de démonstration de l'efficacité dans les autres compartiments de la maladie. C'est un traitement systémique au sens de la prise en charge systémique de la maladie de Behçet.

M. BLONDON, pour la HAS.- C'est très ambigu.

M. GUILLOT, pour la HAS.- Effectivement, cette notion est très ambiguë.

M. COCHAT, Président.- C'est un traitement symptomatique.

M. BLONDON, pour la HAS.- Absolument. Et pour un seul symptôme de la maladie. C'est un symptôme très invalidant mais ce n'est pas le plus grave sur le plan fonctionnel.

M. GUEYFFIER, pour la HAS.- Vu que c'est un traitement cher et mal toléré, d'où l'intérêt peut-être de le réserver aux formes symptomatiques. Je trouve la remarque légitime.

M. COCHAT, Président.- Moi, ça ne me choque pas.

M. BLONDON, pour la HAS.- Non mais moi non plus, ça ne me gêne pas.

M. COCHAT, Président.- Il faudra le mettre dans les recours associés et pas dans le vote.

M. BLONDON, pour la HAS.- Plutôt, oui.

M. COCHAT, Président.- Si c'est un prescripteur limité, c'est une garantie supplémentaire.

M. BLONDON, pour la HAS.- Absolument.

M. COCHAT, Président.- Je propose qu'on vote sur SMR/ASMR et ISP.

Mme GATTULLI, Chargée de mission.- Dans le périmètre demandé par le labo ?

M. COCHAT, Président.- Dans le périmètre demandé par labo avec un vote en miroir.

(Il est procédé au vote.)

Le vote aboutit à 18 voix dans l'absence d'ISP dans l'indication demandée par le laboratoire ainsi qu'à 12 voix pour un SMR faible et 6 voix pour un SMR modéré, 17 voix pour une ASMR de niveau V, 1 voix pour une ASMR de niveau V ainsi que 18 voix pour un ASMR insuffisant dans les autres situations. En conclusion, le vote aboutit à un SMR faible et une ASMR de niveau V sans ISP.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des termes suivants :

colchimax.....5
mudalidomide7

UVI 13

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