



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 février 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. OLUMIANT – Extension d'indication

Mme GRANDE, pour la HAS.- Il faut qu'Élisabeth nous annonce les liens.

Mme GATTULLI, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport pour ce dossier.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Pour ce dossier, le laboratoire Lilly sollicite l'inscription Sécurité sociale et collectivités d'OLUMIANT, comprimé de baricitinib dosé à deux ou quatre milligrammes dans l'extension d'indication au traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique en échec des traitements topiques. Dans cette indication, on dispose de la ciclosporine et en cas d'échec de celle-ci, du dupilumab (DUPIXENT) et d'autres immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM.

Pour rappel, DUPIXENT avait obtenu un SMR important uniquement chez les patients en échec de la ciclosporine. C'est une indication restreinte par rapport au périmètre de l'AMM et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique chez ces patients.

Pour ce dossier, le laboratoire a présenté quatre études cliniques uniquement *versus* placebo qui ciblaient des patients nécessitant un traitement systémique, parmi lesquelles deux études en monothérapie et deux études en association aux corticostéroïdes, dont une chez les patients en échec à la ciclosporine. Il y avait également une étude d'extension des deux études de monothérapie.

Pour ce dossier, sur la base de ces données, le laboratoire revendique un alignement par rapport à DUPIXENT soit un SMR important chez les patients en échec de la ciclosporine et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique. Je laisse la parole à Bernard.

M. le Pr GUILLOT.- C'est un dossier qui concerne la dermatite atopique de l'adulte. Je rappelle que c'est une maladie qui touche environ deux millions de personnes en France. C'est une maladie sévère dans les formes de l'adulte, beaucoup plus que celles de l'enfant. On rentre dans le cadre de la maladie chronique, c'est-à-dire des gens qui vont faire des poussées successives plus ou moins améliorées par les traitements atopiques, la photothérapie et quand il y a un besoin, par des traitements systémiques.

Jusqu'à il n'y a pas longtemps, le seul traitement systémique qui avait eu l'AMM était la ciclosporine. Comme toujours dans ces indications de maladies chroniques, on est limité par le fait que la tolérance rénale et le déclenchement d'une hypertension artérielle sont loin d'être exceptionnels au bout d'un an à deux ans de traitement, ce qui oblige en général à arrêter ces traitements dans ces indications maladies chroniques. Il est donc important d'avoir des alternatives. La première alternative qu'on a vue, c'était DUPIXENT qui a eu une AMM large, mais a souhaité se faire rembourser uniquement chez les patients en échec ou intolérance à la ciclosporine. Il a eu lieu le SMR et l'ASMR que vient de rappeler Sandrine.

Le dossier repose sur pas mal d'études. Il y a les études JAHL et JAHM qui sont à peu près le même type d'études et sont des études contre placebo, ce qui est un élément de discussion. Qu'est-ce qu'ils auraient pu faire ? Ils auraient pu faire *versus* ciclosporine. DUPIXENT, ça n'a pas été fait et je n'ai pas d'explication sur les raisons. Du coup, ils revendiquent leur intérêt

uniquement chez les patients en échec de ciclosporine. *Why not ?* Ils auraient pu le faire contre DUPIXENT, c'est vrai, mais si on regarde les dates, DUPIXENT a eu son AMM en 2017 et les premières études du baricitinib, donc de l'OLUMIANT dans la dermatite atopique ont commencé également en 2017. On est en est tout de même sur des développements qui ne sont certes pas exactement parallèles, mais avec des différences de *timing* qui sont quand même relativement limitées.

Si on regarde les résultats *versus* placebo, puisqu'on ne dispose que de ça, dans l'étude JAHL on s'aperçoit que le placebo, on a un IGA à 0 ou 1, c'est-à-dire une appréciation globale de la maladie par disparition complète ou presque complète de la maladie dans 4,8 % sous placebo et 7,8 % sous baricitinib dans une étude. Dans l'autre étude, c'est 4,5 % et 13,6 %. Vous voyez qu'on est à peu à peu près dans les mêmes rangs d'efficacité.

Dans les critères secondaires, le premier est l'EASI à 75, c'est-à-dire une amélioration de 75 % du score de gravité et de la dermatite atopique. Avec le placebo, on est à 4,4 % ou 6 % dans les deux études. Avec le baricitinib, on a 24,8 % et 21 %. C'est un chiffre qui est certes significatif, mais vous voyez bien qu'il est tout de même relativement modeste. C'est modeste, d'autant plus que dans cette étude, on s'aperçoit qu'un certain nombre de patients est en première ligne et non pas après l'échec de la ciclosporine, ce qui pose un problème, puisque seulement 32 % des patients ont eu la ciclosporine et 36 un autre immunosuppresseur. Globalement, ça ne fait donc pas beaucoup. Une autre étude a été faite avec le même *design*, mais avec l'utilisation d'une corticothérapie locale dans les deux bras, dans le bras placebo et dans le bras traité. Là, les chiffres d'amélioration sont un peu meilleurs dans les deux bras, simplement parce qu'effectivement, la corticothérapie locale améliore toujours les symptômes de ces patients, quoi qu'il en soit.

Sur le plan de la qualité de vie, ça a été étudié à travers plusieurs scores, notamment sur des scores de prurit, puisque le prurit est un symptôme extrêmement important et invalidant de la maladie. Dans une analyse hiérarchisée, le score de prurit s'en sort bien. Par contre, la qualité de vie globale par le DLQI sort de l'analyse hiérarchisée. C'est donc purement exploratoire et on ne peut pas en tirer grand-chose, ce qui est évidemment dommage dans une pathologie chronique comme celle-ci.

Sur le plan de la tolérance qui a été analysée sur l'ensemble des études, et on a également l'antériorité de l'utilisation en rhumatologie de cet anti-JAK, on n'a pas de signal nouveau. On a donc des EIG chez 5,5 % des patients sous traitement *versus* 2,3 sous placebo et des arrêts définitifs liés à un effet secondaire de 4,1 % sous traitement et 1,4 % sous placebo. Ces sorties d'essai liées à un effet secondaire lié au traitement sont plus faibles. Il y a un seul décès observé au cours des études considéré comme non lié au traitement. C'est une hémorragie digestive chez un patient alcoolique.

Les effets secondaires les plus fréquents, ce sont les infections, surtout voies aériennes supérieures, mais aussi des infections par (*inaudible*, 02.01.21) virus ou par zona, des éruptions cutanées, des infections oculaires. Il y avait eu un *warning* avec baricitinib en rhumatologie sur des événements thromboemboliques veineux ou artériels. Ça a été pas mal surveillé. Il y a eu deux cas de maladie thromboembolique veineuse et un cas de thrombose artérielle au cours des études cliniques sur la dermatite atopique et par ailleurs deux cas

d'infection cardiovasculaire sévère, mais qui n'ont pas été rapportés au traitement. On a donc un profil de tolérance qui reste celui qui est connu avec la rhumatologie.

Si on synthétise tout ça, on a la preuve d'une efficacité supérieure à celle d'un placebo dans le traitement de la dermatite atopique de l'adulte modérée à sévère. Les études ont été réalisées contre placebo, ce qui empêche encore une fois, malheureusement, de connaître la place exacte du produit dans la stratégie thérapeutique. Les études *versus* ciclosporine étaient possibles, mais n'ont pas été faites pour des raisons que j'ignore, encore une fois. L'une des interprétations que j'ai est que la ciclosporine étant très efficace rapidement, mais ne pouvant pas être continuée, il aurait peut-être été difficile de montrer une amélioration sur une durée courte de traitement. Je n'en sais rien, mais en tout cas, ça n'a pas été fait. Sur l'étude contre le dupilumab, je l'ai dit, c'était un peu compliqué au niveau des dates, même si c'était sans doute réalisable, mais on en est quand même très proche dans les dates.

Ce qui me gêne, c'est l'importance du différentiel d'efficacité par rapport à ce qu'on avait dans le dossier DUPIXENT. Bien sûr, ce ne sont pas des études face à face et vous me direz qu'il est difficile de dire que c'est mieux ou moins bien que DUPIXENT, mais on a un différentiel de l'ordre d'entre 10 % et 15 %, alors qu'on avait des différentiels qui étaient au moins du double, quand on avait le DUPIXENT. Ce n'est pas simplement le fait du hasard. Par ailleurs, on n'a rien sur la qualité de vie proprement parler. On a des résultats significatifs sur le produit, mais pas de résultat sur la qualité de vie dans une maladie chronique. Pour ces deux raisons, les revendications du laboratoire me paraissent un peu exagérées. Je crois qu'il faut prendre ce produit. Dans le traitement de la dermatite atopique, maladie chronique, on a besoin d'un nombre important de traitements, y compris bien sûr de traitements systémiques, parce qu'il faut pouvoir changer de traitement ou on va assister à des résistances ou à des rechutes. Il faudra qu'on puisse faire un peu comme avec un psoriasis, c'est-à-dire des traitements rotationnels ou successifs. On a donc besoin de ce produit, mais sûrement pas avec un SMR important. Dans mon rapport, j'avais mis modéré. En relisant mon rapport, le dossier et en prenant connaissance également de nouveaux produits qui sont dans le pipeline, je crois que le SMR faible est parfaitement acceptable dans cette situation, avec une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique. Encore une fois, vu le choix délibéré qu'ils ont fait de ne pas se situer par rapport à la ciclosporine, on ne peut pas valoriser l'ASMR. Quant à l'intérêt thérapeutique, il n'en a évidemment pas, compte tenu du dossier et de l'effet de ce traitement.

Pour ma part je suis très favorable à la prise de ce médicament, mais en dégradant fortement le SMR par rapport à ce qui est demandé par le laboratoire, faible ou modéré, vous jugerez en fonction de la manière dont vous lisez le dossier, avec une ASMR V et pas d'ISP.

Mme le Dr DEGOS.- Merci, Bernard. Quelle est la population cible, à ton avis ?

M. le Pr GUILLOT.- C'est la même que DUPIXENT. Je ne l'ai plus exactement en tête, mais ça fait du monde.

Mme le Dr DEGOS.- Justement.

M. le Pr GUILLOT.- Vous avez la population cible ?

Mme le Dr DEGOS.- Quand tu as parlé de deux millions, c'est pour le total.

M. le Pr GUILLOT.- Deux millions, c'est la quantité d'adultes qui ont une dermatite atopique, mais là-dedans, il y en a beaucoup qui n'ont pas besoin d'un traitement systémique.

Mme le Dr DEGOS.- Si on prenait ce médicament, à qui on le prescrirait, plutôt que DUPIXENT ?

M. le Pr GUILLOT.- DUPIXENT, on est très ennuyé avec les conjonctivites qui apparaissent très vite et peuvent gêner les malades. Quand on a que ça, on serre les dents et on laisse passer la conjonctivite. Maintenant qu'on a autre chose, chez les gens qui sont très gênés par la conjonctivite, on peut leur donner du baricitinib, pourquoi pas ? Après, c'est un peu pile ou face, mais à titre personnel, si j'avais des patients, je les mettrais plutôt en troisième ligne. Je commencerais par la ciclosporine et si j'étais obligé de l'arrêter, je ferais DUPIXENT. Si DUPIXENT est mal toléré ou que j'ai un échappement DUPIXENT, je donnerais du baricitinib.

Mme le Dr DEGOS.- Sans qu'on ne sache très bien quel est le bénéfice.

M. le Pr GUILLOT.- Sans qu'on sache ce qui se passe avec baricitinib après DUPIXENT.

Mme le Dr DEGOS.- Ils ont quand même accouplé tous les facteurs qui peuvent aider à faire prendre ce médicament, un effet très modeste par rapport à placebo, un essai de la corticothérapie où on ne voit pas beaucoup de différence. Ça n'a pas été (*inaudible*, 02.06.50) par rapport à la ciclosporine. Le délai DUPIXENT, c'est limite aussi. Je trouve tout ça un peu juste.

M. le Pr GUILLOT.- Le dossier n'est pas très robuste, mais est à mon avis suffisant pour que le SMR soit suffisant. Sur l'étude contre placebo, je vous rappelle quand même que pour le psoriasis, il a fallu qu'on attende COSENTYX, c'est-à-dire tous les anti-TNF et les anti-L12.23 avant d'avoir enfin un médicament qui se compare à un principe actif et non pas au placebo.

Mme le Dr DEGOS.- Ils auraient pu en tirer argument. C'est l'éducation des prescripteurs et des laboratoires. Il faut quand même qu'ils se rendent compte qu'il faut faire autre chose qu'il y a dix ans.

M. le Pr GUILLOT.- Franchement, sur le fait de l'avoir fait contre placebo, on a accepté et on continue à accepter des tonnes d'études *versus* placebo, alors qu'il y a des comparateurs potentiels. Du coup, les laboratoires se mettent en échec, etc. On a eu le problème avec OTEZLA la semaine dernière où il y a quinze jours. Alors qu'il y a des comparateurs potentiels, ils ont fait *versus* placebo en disant : « On se positionne après échec du comparateur potentiel. » Ce sont des stratégies de laboratoire sur lesquelles je ne peux pas intervenir. Ça ne leur rend pas service, mais ça ne rend pas service non plus aux malades, parce qu'on ne sait pas comment il faut positionner le produit. De mon point de vue, ça ne justifie pas qu'on refuse le traitement.

Mme le Dr DEGOS.- Est-ce qu'il y a des questions ?

M. le Pr GUILLOT.- La population cible est aux alentours de 100 000 à 150 000 patients. Le nombre de patients avec traitement systémique est de 26 000 à 42 000. 26 000 à 42 000 patients seraient potentiellement éligibles à ce traitement.

Mme le Dr DEGOS.- Oui, ce n'est pas une paille.

M. le Pr GUILLOT.- Non, ce n'est pas une paille.

Mme le Dr DEGOS.- Pas d'autre question à Bernard ? On va passer au vote.

M. le Pr GUILLOT.- Il y a une contribution.

M. le Dr THIERRY.- C'est l'Association française de l'Eczéma. C'est une association non agréée qui a 116 adhérents, un gros millier de patients acteurs inscrit sur leur site et surtout des abonnés sur Facebook. Ils commencent par rappeler le fardeau de la maladie avec deux pages de verbatim. Pour rappel, c'est une maladie qui a un fort impact et est sous-évaluée pour ces effets, avec beaucoup d'ostracisme, surtout chez les jeunes, mais aussi chez les adultes. Il y a un impact sur la vie professionnelle, familiale, dans beaucoup de dimensions.

On a déjà vu des dossiers avec des contributions. Ce qui est rajouté ici, c'est qu'un effet indirect de la Covid est le lavage des mains plus fréquent et notamment pour ceux qui ont des eczémas sur les mains, c'est embêtant. Par contre, il y a eu une étude sur le port du masque qui montre qu'il est bien toléré, parce qu'il permet d'éviter le regard des autres. Je passe rapidement, ils ont fait une étude très intéressante sur les adolescents, mais ce n'est pas dans l'indication. Elle montre vraiment que l'ostracisme est très important et que l'impact psychologique et physique de la maladie est vraiment important.

Pour revenir sur l'expérience thérapeutique, ils citent les dermocorticoïdes, avec visiblement un problème d'adhésion et de suivi parce que ça prend beaucoup de temps et que c'est mal remboursé, d'autant plus que ce n'est éventuellement pas efficace. Il y a un reste à charge assez important. Ils citent la ciclosporine et le méthotrexate, mais pas le DUPIXENT, en disant que les médecins le tentent, mais que ça s'arrête souvent. En général, ça ne continue pas au-delà de trois ans et après, dans le circuit du patient, peut-être même avant, il y a un recours aux médecines douces et parallèles, avec là aussi un impact important sur les patients et leur famille.

Il n'y a pas d'expérience directe du produit, mais des échos de l'ATU, notamment avec une tolérance qui serait bonne. Évidemment, une grosse attente est liée à la forme orale, ce qui était déjà dit dans le rapport de Bernard.

Il y a à peu près ce que je voulais vous dire. Ils voient ça comme un progrès.

M. le Pr GUILLOT.- Effectivement, je n'ai pas parlé de la forme orale, parce qu'on l'avait déjà vu avec baricitinib, mais il est sûr que le DUPIXENT est en injection. Là, la forme orale est un peu plus confortable.

Mme le Dr DEGOS.- DUPIXENT, c'est tous les combien ? À quel rythme ?

M. le Pr GUILLOT.- Quatre semaines, je crois.

Mme le Dr DEGOS.- Il n'y a pas d'autre question ? Mathilde, on va passer au vote. La firme demande un SMR important chez les patients en échec de la ciclosporine et une ASMR V. Comme on doit couvrir l'AMM, il faudra faire le SMR miroir.

Un intervenant.- Et ISP.

Mme le Dr DEGOS.- Étant donné les réticences de certains, on pourrait commencer par suffisant ou insuffisant. S'il y a un SMR suffisant, on votera le niveau du SMR (*inaudible*, 02.13.04) faible.

M. le Pr NIAUDET.- Autant donner tout de suite le niveau de SMR.

Mme le Dr DEGOS.- Mathilde, qu'est-ce qu'on fait ?

Mme GRANDE, pour la HAS.- Vous avez les deux options. J'ai quand même l'impression qu'il y a un consensus qui se dégage pour vraiment restreindre l'indication par rapport à l'AMM qui est large. Ce sont plutôt les patients en échec à la ciclosporine.

M. le Pr GUILLOT.- C'est ce que demande le laboratoire.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Sarah, il faut que tu m'aides. Je ne connais pas assez le sujet.

Mme KONE, pour la HAS.- Il y a vraiment une restriction par rapport à l'AMM. Ce serait dans le périmètre que demande le laboratoire qui est le même que DUPIXENT. C'est chez les patients en échec de la ciclosporine, mais effectivement, on doit se prononcer dans l'ensemble de l'indication de l'AMM qui est plus large. Il faudra donc faire le SMR miroir chez les patients naïfs à la ciclosporine. C'est clair ?

Mme le Dr DEGOS.- En sachant que dans les résultats, il n'y a que 32 % des patients qui ont reçu de la ciclosporine.

Mme KONE, pour la HAS.- Oui, mais ils ont une étude spécifique pour ces patients-là.

M. le Pr GUILLOT.- Il y a une étude spécifique où il y a un peu plus de patients que l'immunosuppresseur. On avait le même problème avec DUPIXENT.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Du coup, dans ce périmètre-là, vous pouvez voter suffisant ou insuffisant et si c'est suffisant, on déroulera le process ISP, qualification du SMR, ASMR et vote miroir. C'est ce que vous faites d'habitude.

Mme le Dr DEGOS.- On n'y va comme ça.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultats du vote :

SMR suffisant : 18 voix

SMR insuffisant : 1 voix

(La commission s'exprime en faveur d'un SMR suffisant.)

Mme GRANDE, pour la HAS.- Françoise, si vous êtes d'accord, je vous propose de qualifier ce SMR. C'est donc ISP, qualification du SMR, ASMR et vote miroir.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultats du vote :

Absence d'ISP chez les patients en échec de ciclosporine : 19 voix

SMR faible : 19 voix

ASMR de niveau V : 19 voix

SMR insuffisant en miroir : 19 voix

(La commission s'exprime en faveur d'une absence d'ISP, d'un SMR faible, d'une ASMR de niveau V et d'un SMR suffisant en miroir.)

Mme GRANDE, pour la HAS.- Est-ce qu'on peut envisager de l'adopter sur table ?

Mme le Dr DEGOS.- Est-ce qu'il y a des objections à l'adoption sur table ?

M. le Pr GUILLOT.- Je crois qu'on peut l'adopter sur table, ce n'est pas un dossier très compliqué. Je veux bien le relire quand même.

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

INDEX

Nous vous signalons que nous n'avons pas pu vérifier l'exactitude du terme suivant :

L12.236

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