



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 octobre 2022

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. DUPIXENT - Examen — Pré-AMM — Première demande (dermatite atopique)

Pierre Cochat, Président.- Nous allons passer à DUPIXENT bis, en accès précoce pré-AMM tout comme l'autre. Nous faisons entrer Bernard Guillot.

(Bernard Guillot rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Bernard. Merci de t'être libéré. Nous allons voir DUPIXENT dans le cadre d'un accès précoce pré-AMM, qui va nous être présenté par le chef de projet. Ensuite, nous te donnerons la parole. Il n'y a pas d'association.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport pour ce dossier. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Monsieur Guillot en situation de conflit d'intérêts.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez une demande d'accès précoce pré-AMM pour DUPIXENT dans les dosages 200 milligrammes et 300 milligrammes. L'indication sollicitée est le traitement de la dermatite atopique sévère chez l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans candidat à un traitement systémique. Pour information, une demande d'AMM a été déposée dans cette indication et le CHMP a rendu un avis favorable le 13 octobre dernier. Par ailleurs, l'ANSM a rendu un avis de présomption de rapport bénéfice/risque favorable le 14 octobre.

DUPIXENT a déjà été évalué par la commission dans les tranches d'âge plus élevées. Tout d'abord, chez l'adulte et l'adolescent, le service médical rendu a été considéré comme important dans les formes modérées à sévères en cas d'échec de la ciclosporine et insuffisant en miroir chez les patients naïfs de ciclosporine.

Chez l'enfant de 6 à 11 ans, le SMR a été considéré important dans les formes uniquement sévères qui nécessitent un traitement systémique. Je vous rappelle que dans cette indication, la ciclosporine n'est pas indiquée chez les moins de 16 ans, donc on se trouve directement après échec des traitements topiques. Pour l'ensemble des classes d'âge évaluées, l'ASMR a été considérée de niveau III dans la stratégie thérapeutique à des stades où il n'y avait pas d'autre alternative.

En ce qui concerne les données disponibles, le laboratoire a fourni une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, multicentrique qui a comparé le dupilumab au placebo chez des enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique. Les patients étaient soit en échec des traitements topiques soit avec des antécédents de traitement systémique. En ce qui concerne la population incluse, l'âge moyen était de 3,8 ans, la majorité des patients, soit 93,2 %, ayant plus de 2 ans. Les formes sévères étaient majoritaires, avec 77,2 % des patients.

Dans le sous-groupe des patients sévères, qui concerne l'indication sollicitée, les chiffres étaient similaires, avec un âge moyen de 3,9 ans et une population majoritairement au-dessus de 2 ans, à 92,8 %. Il y avait seulement 9 enfants de moins de 2 ans dans l'étude.

L'ensemble des critères de jugement étudiés ont été hiérarchisés. Pour ce qui concerne les critères de jugement principaux, qui étaient la réponse IGA égale à 0 ou 1, des lésions blanchies ou presque blanchies et la réponse EASI-75, la supériorité a été démontrée par rapport au placebo à la semaine 16 avec des quantités d'effet cliniquement pertinentes et similaires à ce qui a été observé dans les autres tranches d'âge.

On peut également noter une supériorité du dupilumab par rapport au placebo à la semaine 16 sur l'ensemble des critères de jugement hiérarchisés, notamment les critères intéressants comme la réponse EASI-90, qui est plus contraignante que l'EASI-75, et également une action sur le prurit et la douleur cutanée, qui sont importants dans cette maladie.

Il y a également une supériorité démontrée en termes de qualité de vie sur différentes échelles de qualité de vie avec des différences cliniquement pertinentes. En ce qui concerne le groupe de patients sévères, il s'agit de résultats exploratoires, avec des résultats qui vont dans le même sens quoiqu'ils paraissent un peu plus faibles.

Pour la tolérance, je ne vous ai pas fait de diapositive, mais elle a été similaire à ce qui a été observé chez l'adulte, avec principalement des rhinopharyngites, des infections des voies aériennes supérieures, des conjonctivites et des réactions au site d'injection.

Pour l'expertise de ce dossier, nous avons fait appel à Bernard Guillot. Nous bénéficions aussi de la présence de Nathalie Dumarcet de l'ANSM. Je n'ai pas vérifié si Nathalie était là.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Je ne la vois pas, je lui ai envoyé un mail pour lui rappeler.

Pierre Cochat, Président.- Bernard, c'est à toi.

(Nathalie Dumarcet rejoint la séance.)

Bernard Guillot.- Merci pour cette présentation qui donne l'essentiel des informations. Pour resituer le problème de la dermatite atopique, nous avons déjà vu le dossier chez l'adolescent et l'adulte, mais la grande cohorte de dermatite atopique est chez les petits, de quelques mois jusqu'à l'adolescence. Ensuite, l'incidence diminue considérablement.

Dans cette tranche d'âge, les possibilités thérapeutiques sont relativement limitées. Il s'agit de corticothérapie locale lors des poussées, éventuellement en diminuant progressivement la quantité de dermocorticoïdes appliquée ou en espaçant les applications pour essayer d'avoir un effet préventif sur les récives. L'alternative est le tacrolimus, donc les inhibiteurs de la calcineurine topiques, avec un certain nombre de contraintes aussi pour ces produits. Une fois que nous avons utilisé ces produits, nous n'avons rien à notre disposition qui ait l'AMM. Il y a donc un besoin non couvert.

Hors AMM, on utilise non pas la ciclosporine, qui est utilisée chez les personnes plus âgées, mais le méthotrexate et le mycophénolate mofetil. À cet âge je pense que ce n'est pas évident et encore une fois, on est hors AMM, donc c'est vrai qu'il y a un besoin non couvert. Le dupilumab, qui a fait la preuve de son efficacité dans différentes tranches d'âge et y compris dans cette tranche d'âge chez les petits, est donc évidemment une opportunité intéressante

malgré des difficultés que vous serez amenés sûrement à discuter, mais que je positionnerai en fin de présentation.

C'est une maladie qui n'est pas rare. La gravité est surtout liée au caractère invalidant de la maladie. Ce sont des enfants qui vont avoir des troubles du sommeil, qui vont avoir des troubles de la relation parents-enfant, des troubles de la scolarité y compris chez les tout petits, et qui ont des risques infectieux qui sont importants, notamment les surinfections virales à herpès virus ou à Coxsackie qui peuvent donner des tableaux assez sévères avec méningo-encéphalite. C'est donc plutôt une maladie invalidante qu'une maladie grave et ce n'est évidemment pas une maladie rare, mais le handicap est certain et on n'a pas beaucoup d'alternatives de thérapeutiques.

Je viens de vous définir la prise en charge actuelle. Encore une fois, les seuls médicaments qui ont l'AMM sont les inhibiteurs de la calcineurine topiques et les dermocorticoïdes. On n'a pas de traitement systémique qui soit validé dans cette indication et notamment pas la ciclosporine, contrairement à l'adulte. C'est donc bien de pouvoir disposer d'un traitement systémique.

Je ne pense pas que le traitement puisse être différé parce que quand on a des dermatites atopiques très sévères avec une atteinte de 80 % ou 90 % de la surface corporelle, c'est juste invivable pour ces bébés ou ces petits enfants. C'est également invivable pour la famille et les aidants. C'est donc un vrai problème pour lequel il faut des solutions thérapeutiques.

La corticothérapie agit, elle agit relativement vite, mais de manière limitée quand même et il faut savoir qu'il y a une très grosse corticophobie de la part des familles malgré l'éducation thérapeutique et les informations qui sont données. Il y a une sous-utilisation des dermocorticoïdes, ce qui oblige d'ailleurs parfois à prendre ces enfants en hospitalisation simplement pour faire des soins locaux et s'assurer qu'ils sont déjà faits avant justement de donner un traitement systémique.

L'innovation ne vient pas du mode d'action, puisqu'il est connu. C'est un anti-IL4/IL13, des cytokines impliquées dans la pathogénie de la maladie. L'innovation vient plutôt dans la quantité d'effet qui est observée dans l'étude de phase 3 qui a été proposée et qui a été développée par le chef de projet.

Je pense que cette étude est bien faite. Le choix du placebo comme comparateur, puisque je vous ai dit qu'il n'y avait pas d'alternative validée, était tout à fait logique contrairement à l'adulte où nous aurions aimé l'avoir contre ciclosporine. Chez l'enfant, le placebo est adapté. Le choix du critère de jugement principal EASI-75 est un critère tout à fait validé, acceptable, etc. Ils l'ont même renforcé avec le premier critère secondaire hiérarchisé, le EASI-90, qui est quand même très stringent et qui sort aussi, donc nous avons manifestement une bonne efficacité de ce produit versus le placebo.

Toujours dans les critères secondaires hiérarchisés, la qualité de vie a été mise dans la hiérarchisation, et c'est à souligner. Cela sort là aussi comme positif pour ces enfants, avec une meilleure qualité de vie sous dupilumab que sous placebo. L'étude est bien conduite, les choix sont faits correctement et il y a une étude de suivi dont il sera intéressant d'avoir les résultats par la suite.

Le problème se trouve plutôt au niveau de la tolérance. Les informations que nous avons sur la tolérance dans les études sont rassurantes. C'est-à-dire que l'on observe les mêmes choses que précédemment, des infections notamment ORL, des blépharoconjunctivites dont on ne connaît pas très bien le mécanisme, mais qui semblent assez spécifiques de la dermatite atopique puisqu'on ne semble pas en retrouver avec le DUPIXENT dans les autres indications. Ce sont des blépharoconjunctivites qui sont prévenues par des larmes artificielles et traitées par des corticoïdes topiques, mais c'est un peu bizarre d'être obligé de redonner des corticoïdes topiques sur l'œil alors qu'on veut justement éviter de les donner sur la peau. Ce sont les problèmes qui sont assez faciles à gérer pour le prescripteur.

La difficulté, c'est chez le tout petit, où l'on manque vraiment de recul. Vous avez vu que dans la population les moins de 2 ans sont vraiment minoritaires et on peut toujours avoir des inquiétudes sur le devenir à moyen-long terme, en particulier sur le risque d'un déficit de protection contre les helminthiases, parce que les interleukines 4 et 13 jouent sur la protection contre les parasitoses, donc on a des questions là-dessus. On a aussi des questions sur le devenir à long terme de ces enfants puisque peu ont été traités.

Le CHMP avait fait une objection majeure qui a été levée après discussion avec le laboratoire, ce qui a permis de donner le bénéfice/risque favorable. C'est dommage que Nathalie ne soit pas là, mais elle nous rejoindra peut-être.

Pierre Cochat, Président.- Elle est arrivée, je crois.

Nathalie Dumarcet, pour l'ANSM.- Oui, je suis là.

Bernard Guillot.- Très bien. Vous pourrez nous donner des informations complémentaires. C'est vrai qu'on est un peu en fragilité sur les moins de 2 ans avec ce produit, d'autant qu'il n'y a pas énormément de biothérapies qui sont utilisées dans cette tranche d'âge dans d'autres modèles thérapeutiques.

Après, si nous reprenons vos critères, je pense que l'accès précoce est justifié avec bien sûr un encadrement très précis, comme tous les accès précoces, mais il faudra continuer cet encadrement pour la tolérance par la suite parce que nous avons vraiment des questions sur les plus petits, notamment les moins de 2 ans, dans cette affection.

Voilà les éléments que je pouvais vous donner. Je suis à votre disposition pour répondre aux questions que vous pourriez avoir. Je suis désolé, Monsieur le Président, je n'ai pas fait de diapositive et j'ai appris que vous aimiez bien qu'il y en ait.

Pierre Cochat, Président.- Ce n'est pas grave, ta présentation était parfaite. Merci. Peut-être que Madame Dumarcet veut intervenir, notamment sur cette histoire de la notion de première biothérapie chez les moins de 2 ans.

Nathalie Dumarcet, pour l'ANSM.- D'accord. Merci pour cette présentation. Ce sont effectivement des interrogations que nous avons au premier tour du dossier dans le cadre de la demande d'AMM. C'est-à-dire qu'il y avait peu de patients de moins de 2 ans. Dans la tranche des 6 mois à 2 ans, nous n'avions que 6 patients dans l'étude pivotale. Nous nous interrogeons donc sur la sécurité d'utilisation du produit, notamment également au niveau de

l'immunogénicité chez le tout petit, puisque ce serait quand même une première de donner ce type de produit et il fallait savoir quels risques nous pouvions prendre.

La réponse du laboratoire concernant le nombre de sujets est qu'il y a 6 patients entre 6 mois et 2 ans dans l'étude pivotale mais qu'il y en avait 13 qui étaient inclus dans l'étude de recherche de dose. On passe donc déjà à 19 patients dans la tranche de 6 mois à 2 ans. Ils ont également récupéré 6 enfants dans cette tranche d'âge qui avaient une œsophagite à éosinophiles, et il y avait en plus 42 patients pour lesquels ils avaient des données de tolérance dans le hors AMM, c'est-à-dire des enfants qui étaient traités hors AMM dans le cadre d'une dermatite atopique. Ils nous ont donc donné des données sur 68 patients finalement, ce qui est un peu plus confortable en termes d'exploitation des données et en termes de sécurité. Il n'y a rien qui émerge.

Deuxièmement, ils se sont également engagés, dans le cadre de l'autorisation de l'AMM, à mettre en place une étude post-autorisation. Ils vont nous proposer cette étude post-autorisation chez le tout petit. Il y a déjà un registre qui existe, qui s'appelle le PEDISTAD, donc ils vont peut-être se brancher sur ce registre européen qui existe. L'objectif est d'inclure au moins 500 patients suivis pendant 5 ans. L'étude de surveillance qui est déjà en place, qui n'est pas centrée sur le tout petit, mais sur toute la tranche d'âge concernée par l'extension d'indication, est aussi une étude de suivi sur 5 ans dont nous aurons les résultats en 2027, donc ce n'est pas tout de suite.

Nous allons surveiller, par l'intermédiaire de cette étude demandée dans le cadre de l'AMM, la sécurité d'utilisation chez les enfants.

Ensuite, il y avait aussi une question sur le fait que les tout petits étaient du coup un peu surexposés dans cette petite tranche d'âge par rapport aux autres enfants, mais le laboratoire a aussi fourni des données montrant que chez l'adulte et les adolescents il y avait aussi des patients qui avaient été surexposés par rapport à leur poids et qu'ils n'avaient rien observé.

Enfin, en ce qui concerne l'immunogénicité, ils ont donné des données non cliniques chez le lymphocyte de la souris ainsi que des données chez le bébé singe qui montrent qu'il n'y aurait pas d'impact sur les lymphocytes chez le bébé singe. Le développement était normal donc indirectement, ils nous ont aussi donné des données rassurantes chez le petit.

Voilà un peu la réponse de la firme et ce sur quoi s'est basé le CHMP pour donner un avis favorable.

Pierre Cochat, Président. - Très bien. Il y a aussi un autre problème qui est différent. C'est que dans l'étude, on inclut des dermatites atopiques modérées à sévères avec finalement peu de patients de moins de 2 ans. Nous avons bien compris que vous en aviez ajouté venant d'ailleurs pour les aspects de tolérance, mais dans l'étude elle-même au niveau des résultats, savons-nous combien de patients de moins de 2 ans, in fine, avaient des dermatites sévères et non pas modérées à sévères, et quels étaient les résultats, si cela mérite d'être mentionné ? Ma question est pour Bernard. Dans l'indication qui est demandée, ce sont les dermatites atopiques sévères.

Bernard Guillot.- Il est effectivement raisonnable et légitime de le réserver aux formes sévères compte tenu du contexte. Je n'ai pas la réponse précise à ta question, je ne sais pas si le chef de projet l'a. Globalement, les scores EASI de l'ensemble de la population sont des scores sévères et il y a une majorité de dermatites sévères dans l'ensemble de la population. Après, dans le sous-groupe de 6 mois à 2 ans, je n'ai plus en tête la proportion et je n'ai pas l'ensemble des documents. Peut-être que le chef de projet dispose du pourcentage de patients sévères dans la population de 6 mois à 2 ans.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Le pourcentage était le même que dans la population totale. Il y avait à peu près 93 % d'enfants au-dessus de 2 ans et 6 % ou 7 % en dessous de 2 ans.

Pierre Cochat, Président.- Ce n'est pas cela la question. C'est le pourcentage de formes sévères et non pas modérées dans le groupe des petits. Le sais-tu ? Est-ce qu'il est de 93 % ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'était sur une diapositive précédente.

Pierre Cochat, Président.- Les 93 % concernent aussi les petits. Est-ce ce que tu voulais dire ?

Bernard Guillot.- Oui.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, c'est cela.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour, Bernard. Mes deux questions tournent aussi autour de la tolérance. La première concerne les kératites, qui ont la particularité de ne pas survenir dans les pathologies pulmonaires traitées par dupilumab. Je ne sais pas pour l'œsophage. Je voulais savoir si l'incidence de ces kératites et/ou leur gravité était plus ou moins importante selon l'âge ou si nous n'avons pas ces données. C'est ma première question.

La deuxième question est plus une question générique compte tenu des points d'interrogation concernant l'influence du dupilumab sur un système immunitaire en développement. Qu'allons-nous mettre au niveau de l'accès précoce comme demande concernant la collection de données sur les infections et infestations ?

Bernard Guillot.- Ce ne sont pas des kératites, mais des blépharoconjunctivites. Elles sont fréquentes. C'est de l'ordre de 30 %, donc c'est assez conséquent. Ce n'est pas anecdotique. Elles sont bénignes, elles sont régressives à l'arrêt et elles sont réversibles sous collyre cortisonique. Je pense qu'il n'y a pas de gravité parce qu'il n'y a pas de séquelles fonctionnelles, par contre elles sont gênantes pour les personnes qui en sont atteintes et je n'ai pas l'impression, sur les chiffres que j'ai vus, qu'il y ait vraiment de variation en fonction de l'âge. Cela a l'air d'être assez constant quel que soit l'âge auquel on prescrit le DUPIXENT.

Concernant ta deuxième question par rapport à la maturité du système immunitaire et la longueur du suivi, je pense qu'il faut que nous ayons au moins 5 à 8 ans de suivi pour être certains que nous soyons à l'abri d'anomalies de la fonction immune et en particulier de la fonction immune antiparasitaire, parce que c'est une des questions qui se posent avec ce type de produit, surtout s'il est utilisé de manière récurrente chez ces enfants, ce qui peut arriver

puisque la dermatite atopique évolue par poussées et on peut penser que ces enfants auront plusieurs cures de dupilumab au cours de leur existence d'enfant.

Je pense qu'il faut un recul vraiment très important et il faut que nous ayons une certaine exhaustivité, autant que faire se peut, des données. Le PUT-RD nous aidera pour commencer. Je ne sais pas si c'est le registre PEDISTAD qui va être poursuivi et utilisé par le laboratoire. Je n'en sais rien. Pourquoi pas, puisqu'il existe déjà ? Ce n'est peut-être pas mal plutôt que d'en créer un second.

Il faut vraiment prendre du recul. Ce sont des tout petits, 6 mois ce n'est pas très grand.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Cher Bernard, ce qui est assez remarquable, c'est que nous avons très peu de médicaments qui sont validés chez les petits enfants. Le groupe de réflexion sur la pédiatrie expliquait que c'était beaucoup plus simple, lorsqu'on avait des essais randomisés qui étaient publiés, pour valider l'extension du médicament vers la tranche de pédiatrie.

Là, dans le cas précis, il y a un essai randomisé qui a été fait. Certes, le nombre de petits enfants est relativement limité, mais il conviendrait d'essayer de tout faire pour que ces petits enfants ne soient pas exclus des essais randomisés.

Quelque part, lorsqu'on a un enfant de moins de 2 ans avec une dermatite atopique et qu'on propose un nouveau médicament, n'y a-t-il pas une certaine réticence des parents à accepter l'inclusion dans l'essai ? Là, cela manque. J'étais en train de regarder où avait été publié cet essai. Je ne sais pas si par hasard on peut me donner les références. J'ai vu qu'il y avait une étude « phase 2 open-label study of single-dose dupilumab children in children aged 6 months to 6 years » publiée dans le JEADV.

En fait, dans le cadre du dupilumab, c'est quand même un cas d'exemple où, pour une fois, on dispose d'essais thérapeutiques qui ont été faits et qui ont été dûment validés avec la restriction de la petite enfance. Il faut le souligner.

Bernard Guillot.- C'est vrai que souvent, dans le passé, nous avons regretté d'avoir des dossiers pédiatriques qui étaient plutôt par assimilation, etc. Là, nous avons un essai contrôlé randomisé donc nous sommes relativement contents. Le point que nous avons, qui à mon avis est un point de vigilance et non pas de blocage, c'est que c'est l'une des premières fois que l'on utilise une biothérapie immunomodulatrice chez les enfants de moins de 2 ans, donc soyons vigilants et regardons ce qu'il se passe.

Après, s'agissant de la réticence des parents pour un traitement systémique, oui, quel que soit le traitement systémique, à cet âge-là on a la réticence de parents, sauf que la vie que mènent les parents d'un bébé qui a une dermatite atopique sévère, c'est juste l'enfer. Certes, l'enfant ne dort pas, mais du coup les parents non plus, les frères et sœurs non plus, etc.

Quand on a vraiment des formes sévères, il y a une très grosse demande de traitements donc je pense que si on apporte des éléments sécurisants et validés pour dire que les produits ont démontré une vraie efficacité, ce qui est le cas pour le dupilumab, on peut être plus rassurant

pour les parents qu'on ne l'était avec les produits hors AMM, où pour le coup on n'avait que l'avis d'experts et l'expérience professionnelle pour dire « écoutez, cela se passe bien ». Là, on peut vraiment apporter des preuves donc je pense qu'on sera en mesure d'apporter une réponse à ces parents et enfants en difficulté. Voilà un peu la réponse que je pourrais donner par rapport à ta question.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Une autre conséquence, si nous donnons un accès précoce, est que cela interdit de facto tout nouvel essai randomisé. Quelque part, il conviendrait d'avoir la réponse à la question des effets indésirables à long terme, donc il faut que le PUT soit vraiment bien blindé.

Bernard Guillot.- Oui, nous sommes d'accord, mais il faut toujours que les PUT soient bien blindés.

Pierre Cochat, Président.- Absolument, surtout que nous sommes en pré-AMM donc c'est important. Albert Trinh Duc ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Je voulais faire une remarque à Nathalie et je me réjouis de sa présence aujourd'hui parce qu'habituellement, nous n'avons pas la chance d'avoir l'experte du dossier ANSM à la table. Souvent, peuvent émerger des questions qui ont probablement été abordées lors de l'évaluation du bénéfice/risque avec le laboratoire dans le cadre du CHMP, donc c'est très bien et c'est dommage que ce ne soit pas plus fréquent. Merci d'avoir fait l'effort d'être avec nous, Nathalie.

Je n'ai pas entendu que vous ayez accordé d'ATU nominative. Quand on voit le bénéfice, je ne peux pas imaginer que des prescripteurs qui ont vu les résultats de l'étude ne vous aient pas sollicité pour bénéficier d'une ATU nominative. Y en avait-il ?

Nathalie Dumarcet, pour l'ANSM.- Non. Il faudra vérifier, mais je n'ai pas l'impression que nous ayons délivré des ATU nominatives.

Jacqueline Haddad, pour l'ANSM.- Si je peux intervenir, il ne peut pas y avoir d'ATU nominative dès lors que le médicament bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché.

Bernard Guillot.- Mais il ne l'a pas encore.

Jacqueline Haddad, pour l'ANSM.- Il dispose d'une AMM dans une indication. DUPIXENT bénéficie déjà d'une autorisation de mise sur le marché. À ce titre, il ne peut pas être délivré d'autorisation temporaire d'utilisation nominative ou d'autorisation d'accès compassionnel.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Dominique Tregoures ?

Dominique Tregoures, membre de la CT.- J'ai une question concernant les vaccinations parce que c'est une tranche d'âge où on vaccine énormément les enfants. Y a-t-il un inconvénient au sujet de ces nombreuses vaccinations et de ce traitement ?

Bernard Guillot.- Je n'ai pas creusé cette question, qui est complètement pertinente. Je pense qu'on déconseille de vacciner pendant la période de traitement pour le faire à distance. Je n'ai pas creusé la question, il faudrait que je regarde. Normalement, sur le long terme, cela ne

pose pas de difficultés. Avec les autres biothérapies dans d'autres modèles pathologiques dermatologiques, on n'a pas de problème. On ne fait pas de vaccin vivant, bien sûr. Sinon, il n'y a pas plus de précautions. Je suis très mauvais sur ma réponse, j'en suis conscient et désolé.

Pierre Cochat, Président.- Je ne sais pas si d'autres s'exprimeront là-dessus, mais habituellement, c'est effectivement pour les vaccins vivants qu'on essaie d'éviter en phase aiguë d'une maladie qui évolue par poussées. Sinon, on essaie de le faire et c'est même souvent recommandé de le faire, d'ailleurs.

Bernard Guillot.- Oui.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Si le calendrier vaccinal est respecté, le dernier vaccin à être injecté est le ROR à 16 mois, donc cela concerne les enfants qui seront entre 6 mois et 16 mois. Après, en principe, si le calendrier vaccinal a été bien respecté, ce qui n'est pas toujours le cas, il n'y a plus de vaccination avant quelque temps, c'est-à-dire avant l'âge de 6 ans.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Si ce n'est pas le cas, nous te remercions pour ton expertise et ta réponse à nos questions, Bernard. Merci aussi à Madame Dumercet.

Bernard Guillot.- Bonne continuation dans votre réunion. Au revoir.

(Bernard Guillot quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Avez-vous d'autres questions ou commentaires ? J'en ai une qui est d'ordre un peu technique. Le registre dont Bernard a parlé est certainement quelque chose d'intéressant. Comment peut-on faire par rapport au PUT ? Pouvons-nous mentionner quelque part que ce registre existe et qu'il serait dommage de ne pas l'alimenter ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous pouvons mettre une petite phrase, oui. Après, ce ne sera pas contraignant pour l'industriel.

Pierre Cochat, Président.- Je n'ai pas compris si c'était un registre de l'industriel ou d'une société savante.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je ne saurais pas le dire exactement. Je vais vérifier l'information.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous pouvons dire que si un registre existe dans cette indication, il serait bien de s'appuyer dessus.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Nous pourrions peut-être demander à Bernard.

Pierre Cochat, Président.- Nous avons un complément d'information envoyé dans le tchat de la part de Serge sur les vaccins.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, ils disent que pour les vaccins vivants il faut voir cela au coup par coup et que par contre pour les vaccins inactivés il n'y a pas de problèmes.

Pierre Cochat, Président.- Le chef de projet voulait intervenir.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Concernant le PUT-RD, nous allons nous renseigner sur les modalités de ce registre-là, notamment pour savoir s'il est exhaustif et qui le gère. Ce n'est pas le premier cas où un registre existe en plus d'un PUT. C'est notamment arrivé pour les CAR-T cells. Dans ces cas-là, on précise bien dans le PUT que l'inclusion dans le registre est fortement recommandée.

Concernant les données de tolérance, puisque c'est quelque chose qui a été discuté avant, le recueil des événements indésirables se fait via le portail national de déclaration géré par les CRPV en France. Puisque DUPIXENT a déjà l'AMM dans une autre indication, c'est le système de pharmacovigilance classique dans le cadre du PUT.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- J'ai vu que le registre PEDISTAD était sponsorisé par le laboratoire.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Cela change un peu la donne.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous allons revoir cela en interne pour le registre et l'incrémenter.

Pierre Cochat, Président.- Je propose que nous fassions un vote global pour DUPIXENT dans la dermatite atopique des petits et nous reviendrons dessus si le vote est négatif.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants. Nous avons 15 voix favorables et 3 abstentions.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup.