



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 mai 2023

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. Examen extension d'indication : ADTRALZA 150 mg (Adolescent à partir de 12 ans) (tralokinumab ((MAMMIFERE/SOURIS/CELLULES NSO))) (CT-20181) LEO PHARMA

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Bernard Guillot vient d'arriver, on peut le faire rentrer.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer Monsieur Guillot en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Bernard. Merci de te joindre à nous. On va voir le dossier ADTRALZA qui va nous être présenté par la chef de projet. Ensuite, tu auras la parole, puis tu auras une contribution de l'Association Française de l'Eczéma.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la demande d'extension de l'indication pédiatrique de la spécialité ADTRALZA, le tralokinumab à 150 mg en solution injectable en seringue préremplie. Le tralokinumab est un anticorps monoclonal anti-IL-13. La demande d'inscription se fait sur les listes en ville et à l'hôpital. ADTRALZA est indiquée dans le traitement des patients adolescents à partir de 12 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère, qui nécessite un traitement systémique.

Pour rappel, ce médicament a obtenu son AMM chez l'adulte le 27 juin 2021 et chez l'adolescent le 14 octobre 2022. Ce médicament avait fait une demande d'accès précoce qui avait été refusée le 10 novembre 2021 dans l'indication chez l'adulte. Dans ce dossier, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III au même titre que DUPIXENT et pas d'ISP.

Quelques petits éléments de contexte. Ce médicament avait été évalué par la commission le 27 octobre 2021 dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. La commission avait octroyé un SMR important uniquement dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte, qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec d'intolérance ou de contre-indication à la cyclosporine et un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients naïfs de cyclosporine au regard des alternatives disponibles. Vous aviez également octroyé une ASMR V par rapport à la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec d'intolérance ou de contre-indications à la cyclosporine.

Le professeur Guillot vous fera un rappel de la stratégie thérapeutique. À ce stade, deux comparateurs de traitement systémique sont considérés comme comparateurs : DUPIXENT et RINVOQ.

DUPIXENT a été évalué le 11 mars 2020. Vous aviez octroyé un SMR important et une ASMR III dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique. Ce médicament n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. Il s'agit d'un traitement systémique à utiliser en deuxième intention dans les formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent en échec des traitements topiques.

RINVOQ a été examiné le 15 décembre 2021 et auquel vous aviez octroyé un SMR important. Vous aviez considéré que RINVOQ n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge de la dermatite atopique de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique, celle-ci comportant DUPIXENT. Vous n'aviez pas octroyé d'ISP et vous aviez conclu qu'il s'agissait d'un traitement de première ligne à réserver aux formes modérées à sévères des dermatites.

atopiques de l'adolescent en échec des traitements topiques compte tenu du profil de tolérance moins favorable que le dupilumab, la nécessité d'un suivi des différents paramètres biologiques, sa contre-indication en cas de grossesse connue, comme pour les autres anti-JAK, de même que les incertitudes sur les risques cardiovasculaires, thromboemboliques veineux et cancérogènes mentionnés dans le RCP de l'upadacitinib et commun aux autres anti-jacks.

À l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé deux études.

Une étude de phase III de supériorité versus placebo, randomisée en double aveugle, ayant évalué deux schémas posologiques du tralokinumab à 300 mg ou à 150 mg une fois toutes les deux semaines chez 289 adolescents atteints de dermatite atopique modérée à sévère en échec des dermocorticoïdes. Le dosage à 150 mg était hors AMM, c'est pour cela que les résultats ne seront pas présentés.

Concernant le critère de jugement principal, il s'agissait d'une comparaison du tralokinumab 300 mg au placebo après 16 semaines de traitement :

- Le pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 était de 17,5 % dans le groupe tralokinumab contre 4,3 % dans le groupe placebo, soit une différence de 13,2 %.
- Le pourcentage de répondeurs ASI 75 était de 27,8 % dans le groupe tralokinumab contre 6,4 % dans le groupe placebo, soit une variation de 22 %.

Concernant les critères de jugement secondaire qui étaient hiérarchisés :

- Amélioration du score du prurit NRS : 4, soit 25 % chez les patients traités, versus 3,3 % chez les patients sous placebo.
- Le score SCORAD a diminué de 29,1 points versus 9,5 points entre le groupe tralokinumab et le groupe placebo.

La qualité de vie était un critère de jugement secondaire hiérarchisé dans cette étude. Il y a eu une amélioration avec +8,7 versus -4,1, soit une différence de -2,6, mais cette variation n'était pas cliniquement pertinente.

Concernant la tolérance, les principaux événements indésirables ont été les infections virales des voies aériennes supérieures, des infections des voies aériennes, une aggravation de la dermatite atopique, des céphalées, des réactions au site d'injection et de l'asthme.

Le laboratoire a également fourni les résultats intermédiaires de l'étude ECZTEND, étude de suivi à long terme sur une durée totale de cinq ans, dont l'objectif principal est l'évaluation de la tolérance à long terme. Au total, 127 patients adolescents issus de l'étude ECZTRA 6 ont été inclus. L'objectif principal était la tolérance, avec majoritairement des rhinites, une aggravation de la dermatite atopique, des infections des voies aériennes supérieures, de l'anxiété et des céphalées. Il y a eu un décès au cours de cette étude, mais il a été considéré comme non relié au traitement.

Parmi les événements indésirables, compte tenu du mécanisme d'action de ce médicament, nous avons retrouvé également des cas de conjonctivite.

Les critères secondaires étaient d'efficacité pour cette étude. Vous voyez ici les résultats sur le pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1, EASI 75 et EASI 90 aux semaines 16, 56 et 72. Les résultats se maintiennent, voire s'améliorent sur ces trois critères au fil du temps.

Je laisse la parole à Bernard pour nous présenter son rapport.

M. le P^r GUILLOT, membre de la CT.- Merci. La dermatite atopique revient souvent, je vais me répéter par rapport à la dernière fois. 12 à 17 ans, c'est une période dans laquelle il y a encore une incidence non négligeable de dermatite atopique. Il y a des formes modérées dans près de 40 % des cas et 23 % de formes sévères. Ce sont ces formes modérées à sévères qui nous intéressent aujourd'hui.

La maladie apparaît dans l'enfance. C'est rare qu'elle débute à l'adolescence. Par contre, elle peut persister à l'adolescence. Cela évolue, comme toujours dans la dermatite atopique, sous forme de poussées successives et cela va diminuer progressivement au fil du temps pour que parfois s'éteigne et quelquefois durer toute la vie.

Il y a deux phases :

- La phase aiguë est une phase inflammatoire, vésiculeuse et prurigineuse. Cela touche le visage, les grands plus, voire cela peut être généralisé. Le risque dans ces phases aiguës, ce sont les surinfections sur-bactériennes, notamment le staphylocoque doré, ou virales, notamment par herpès virus, avec des tableaux assez sévères d'eczéma de Kaposi Juliusberg avec des risques méningo-encéphalitiques.
- Entre les poussées, il y a des rémissions mais qui ne sont jamais vraiment complètes, avec la persistance d'un prurit et une sécheresse cutanée souvent très importante, voire quelquefois des ichtyoses à cet âge-là qui peuvent être fort gênantes sur la vie sociale de ces enfants.

Il y a un fort retentissement sur la qualité de vie. On parle du prurit à cause de la gêne sur le sommeil et cela retentit sur la vie sociale, mais surtout sur la vie scolaire de ces enfants qui sont très gênés, d'autant que c'est visible lorsque cela atteint le visage.

La stratégie thérapeutique est bien cadrée avec des recommandations européennes, la recommandation française et la recommandation européenne de 2022. On est en train de les réactualiser en France avec les nouveaux produits qui sortent :

En première intention, c'est la corticothérapie locale ou des inhibiteurs de calcineurine topique qui sont efficaces, mais la corticothérapie locale est souvent très mal utilisée à cause d'une corticophobie, surtout de la part des parents.

En seconde intention, si on n'a pas d'efficacité de la corticothérapie locale ou du tacrolimus, on hospitalise volontiers les patients pour optimiser ces corticothérapies locales, soit pour s'assurer qu'elle est faite correctement, donc par un personnel soignant, soit en utilisant des systèmes qui vont augmenter la pénétration des corticoïdes, qu'on appelle le *wet wrapping*. On entoure les segments du corps traités par la topique cortisonique par des pansements humides.

En troisième intention, on a des traitements systémiques qui sont hors AMM pour les traitements classiques, l'azathioprine ou le méthotrexate et la cyclosporine parce que vous savez qu'elle est contre-indiquée avant 16 ans. Cela ne nous intéresse pas pour le dossier de ce matin. D'autre part, le rapport

Commission de Transparence

Examen extension d'indication : ADTRALZA 150 mg (Adolescent à partir de 12 ans) (tralokinumab ((MAMMIFERE/SOURIS/CELLULES NSO))) (CT-20181) LEO PHARMA

bénéfice-risque de ces médicaments systémiques est mal établi chez ces enfants de 12 à 17 ans.

Les comparateurs cliniquement pertinents pour cette tranche d'âge, il y en a en théorie, le dupilumab et le RINVOQ évoqués par la chef de projet, mais leurs développements sont relativement concomitants. Le laboratoire estime et donne des notes à l'appui que lorsqu'il a commencé ses études, le dupilumab n'avait pas encore l'AMM pour les enfants de 12 à 17 ans. Cela lui était difficile de prendre ce dupilumab comme comparateur dans son étude. Néanmoins, aujourd'hui, en fonction de la décision que vous prendrez ce matin, les comparateurs d'ADTRALZA sont bien le dupilumab et le RINVOQ.

La couverture du besoin médical est déjà partiellement couverte avec le DUPIXENT, qui est un anti-IL4 et IL13), et le RINVOQ qui est un anti-JAK. Je rappelle qu'ADTRALZA est un anti-IL13 spécifique.

Les données disponibles, c'est l'étude ECZTRA 6. La population est tout à fait représentative. Dans la population traitée, il y a 50 % de formes modérées et 50 % de formes sévères. La médiane d'âge est de 15 ans, avec des extrêmes de 12 à 17 ans. On peut penser que toutes les classes d'âge de 12 à 17 ans sont bien représentées. Le comparateur, c'est le placebo parce qu'à l'époque, il était difficile de proposer le dupilumab qui avait déjà l'AMM chez l'adulte et qui ne l'avait pas encore sur l'adolescent. Je pense que cela peut se discuter parce que les études avec le dupilumab chez l'adolescent étaient déjà commencées. Je suis peut-être un peu sévère là-dessus.

Par contre, le critère de jugement principal, c'est un co-critère, IGA 0 ou 1 et EASI 75. L'IGA 0 ou 1, c'est une progression globale où il n'y a plus ou quasiment plus de lésion. EASI 75, c'est un score parfaitement validé dans la dermatite atopique qui est utilisé dans la plupart des études. On l'a déjà vu à plusieurs reprises.

Les critères secondaires sont hiérarchisés, notamment la qualité de vie. C'est un point fort de l'étude, même si cela sort de manière limite.

Sur les critères de jugement principal, les scores ont déjà été présentés. Il faut rappeler que l'ADTRALZA a été utilisé dans ces études sans corticothérapie locale. Or, on sait, notamment en début de traitement, que la corticothérapie locale a un effet extrêmement important au début de ces traitements systémiques, avant que les traitements systémiques ne montrent leur efficacité.

Sur les critères hiérarchisés secondaires, EASI 50, EASI 90 et la qualité de vie, cela sort. La qualité de vie, c'est limite puisqu'il y a bien une diminution de six points pour le groupe ADTRALZA, mais compte tenu d'une variation de deux points sur le groupe placebo, cela fait un différentiel qui fait quatre. Ce n'est pas significatif stricto sensu.

La tolérance, c'est ce qu'on connaît avec des anti-IL13, des infections des voies aériennes supérieures, des réactions au point d'injection, des céphalées, des conjonctivites et exceptionnellement des kératoconjonctivites, mais ce sont plutôt des conjonctivites simples qui sont proposées et que l'on voit avec cette classe de médicaments, puisque c'est un anti-IL13, donc c'est relativement proche du DUPIXENT qui est un anti-IL4 et IL13.

L'apport du médicament, il y a un impact positif sur la mobilité et sur la qualité de vie, malgré la réserve que l'on peut faire sur la diminution de moins de six points, au même titre que le dupilumab, mais il est très difficile de hiérarchiser en l'absence d'étude face à face. Je suis surpris que le laboratoire demande une ASMR III comme DUPIXENT, alors qu'il ne s'est pas comparé à DUPIXENT, ni en supériorité, ni en infériorité. Cela me paraît bizarre.

La place du médicament dans la stratégie thérapeutique, c'est un traitement systémique de première

ligne chez les patients de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère compte tenu des contre-indications à la cyclosporine. On arrive en première ligne, comme le dupilumab et comme éventuellement le RINVOQ avec des réserves justifiées faites par la chef de projet sur le RINVOQ en matière de tolérance, de grossesse, etc.

La population cible, le laboratoire l'estime à 8 500 à 10 000 personnes. Cela me paraît assez réaliste compte tenu de l'incidence de la maladie.

Des recommandations particulières, une que l'on avait déjà faite pour l'adulte. Ce sont des seringues préremplies à 150 mg, mais pour le traitement d'attaque, y compris pour les adolescents, ce sont quatre injections qu'il faut faire, puis en traitement d'entretien, ce sont deux injections. Je ne vois pas très bien l'intérêt. OK, un dosage de 150 si l'on veut baisser les doses après, pourquoi pas, mais il faudrait qu'ils fassent des dosages plus importants pour que les patients ne soient pas obligés d'être piqués quatre fois. Chez l'adulte, ce n'est déjà pas très agréable, mais chez un adolescent de 12 ans, c'est un facteur relativement limitant.

On va écouter l'association de patients. Je suis à votre disposition ensuite pour répondre à vos questions si vous en avez.

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci Bernard. En effet, il y a une contribution d'association. Jean-Pierre.

M. le P^r THIERRY, membre de la CT. - C'est l'Association Française de l'Eczéma, association non agréée. Le nombre d'adhérents n'a pas été donné, mais ils précisent qu'ils ont le concours d'une dizaine de familles.

Le fardeau de la maladie, Bernard en a parlé.

Ils rapportent une étude faite en 2021 chez les adolescents qui s'appelle AclAdo, auprès de 400 familles. L'impact chez l'adolescent, ce sont des problèmes de sommeil, une répercussion importante sur le moral, notamment dans les formes sévères. Ils sont malheureux ou tristes au cours des sept derniers jours dans l'étude. Il y a eu 82 % de réponse à cette question pour les cas les plus sévères. Le retentissement sur la famille est également très important.

Ce que l'étude apporte aussi, c'est le reste à charge et le coût assez important de l'achat des émollients et les produits d'hygiène domestique et corporel qui ne sont pas remboursés. Cela s'élève en moyenne de 408 à 1 000 euros par an et par patient.

Sur les médicaments, ils ne connaissent qu'un seul médicament systémique commercialisé et remboursé à partir de 12 ans. Ils en rajoutent : « Une seconde est disponible mais non remboursable, ce qui est un frein énorme vu son prix très élevé ».

Évidemment, les patients ne sont principalement pas soignés sous les formes topiques, avec ce qui a été rappelé par Bernard, c'est-à-dire une corticophobie qui est parfois relayée par des professionnels de santé.

Ce sont des bandages en milieu hospitalier. Le lavage et le crémage prennent énormément de temps par la suite. Ils demandent un élargissement de l'arsenal thérapeutique pour conclure. Ils n'ont pas d'expérience avec le médicament étudié. Il y a eu des retours très positifs des biothérapies par la dopamine.

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci Jean-Pierre. Une question de Clémence.

M^{me} le D^r BASSE, membre de la CT.- Si j'ai bien compris, le tralokinumab était proposé en monothérapie versus placebo chez ces patients, mais il n'y avait pas de corticoïdes topiques autorisés. C'est bien cela, Bernard ?

M. le P^r GUILLOT, membre de la CT.- Dans l'étude, il n'y avait pas de corticoïde local autorisé.

M^{me} le D^r BASSE, membre de la CT.- Est-ce qu'on peut espérer que l'associer aux corticoïdes, il y a une meilleure efficacité ? Est-ce qu'on a cette expérience ?

M. le P^r GUILLOT, membre de la CT.- Oui, c'est sûr qu'ils se sont mis dans des conditions un peu difficiles pour eux. Le problème de ces médicaments par voie systémique, c'est qu'ils ont un délai d'action plus ou moins long, au moins de quelques semaines, de trois, quatre, cinq semaines. Par contre, la corticothérapie locale marche extrêmement rapidement. C'est sûr que si l'on associe une corticothérapie locale. En pratique, c'est ce qui sera fait, on ne va pas laisser les gens en phase aiguë en attendant que le produit marche, on va leur donner une corticothérapie locale systématiquement. Ils se sont un peu pénalisés et cela se ressent d'ailleurs sur les résultats. Les scores ne sont pas faramineux, 17 % pour l'IGA 0 ou 1. C'est à 12 semaines, donc c'est relativement tôt. Par contre, ce qui est intéressant, on le voit après dans EZCTEND, ces scores d'amélioration se maintiennent, voire s'améliorent progressivement avec le temps.

M^{me} le D^r BASSE, membre de la CT.- C'est plutôt encourageant de savoir qu'en pratique, il n'y aura pas les corticoïdes topiques en plus.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je n'ai pas baissé la main mais c'était exactement sur le même thème, peut-être que tu peux préciser. Je trouve bizarre qu'ils aient pu inclure des patients qui n'avaient pas de corticothérapie locale. Cela veut dire qu'avant de les traiter, on les a laissés vierges de tout traitement. C'est surprenant.

M. le P^r GUILLOT, membre de la CT.- Oui, c'est un peu bizarre, effectivement. Ce n'est pas très habituel par rapport à ce que l'on fait en pratique courante. Je pense qu'ils ont voulu se mettre dans des conditions peut-être assez défavorables pour leur produit et montrer que malgré les conditions défavorables, ils avaient des résultats intéressants. En tout cas, ils étaient nettement mieux que le placebo.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tout à fait. Michel Clanet.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Bernard, merci de ta présentation. Combien de temps ces enfants et ces adolescents vont être traités ? Quelle est l'évolution générale de cette dermatite atopique chez l'adolescent ?

M. le P^r GUILLOT, membre de la CT.- C'est toujours le même problème avec cette maladie. Dans une grande majorité légale, la maladie s'éteint toute seule. Quand on voit l'enfant ou le nourrisson, on dit : « À cinq, sept ans, il y a de fortes chances que cela disparaisse. Et si à cinq, sept ans, tu le revois, on va dire : « Ne nous inquiétez pas, à l'adolescence, il y a de fortes chances que cela disparaisse ». Et si à l'adolescence, tu le revois parce qu'il est toujours atteint, on va dire : « Ne vous inquiétez pas parce qu'après une grossesse, il y a de fortes chances que cela disparaisse » si c'est une femme, et si c'est un homme, on va dire : « Avec le temps, cela va s'atténuer ». Malheureusement, il y a encore des adultes qui en ont. C'est très imprévisible et on n'a pas aujourd'hui de facteurs prédictifs qui diraient que ce nourrisson qui aujourd'hui a une dermatite atopique, il ne l'aura plus à cinq ans ou il l'aura encore à 70 ans. C'est difficile.

La durée du traitement, c'est la question en cours d'étude en milieu académique, savoir combien de temps il faut faire ces traitements et quelle est la rémanence des rémissions après des traitements plus ou moins prolongés et la fréquence des rechutes. Ce sont des études académiques qui peuvent nous donner de la réponse. Certaines sont en cours. Je n'ai pas les résultats. Je ne peux pas répondre formellement à ta question, qui est tout de même une question importante, parce que je pense que ce n'est pas la même chose de donner une interleukine pendant 12, 16 semaines ou à la limite un an que de la donner pendant des années. Ce n'est pas du tout la même chose.

De même qu'on n'a pas la réponse aujourd'hui, quand cela va mieux, est-ce qu'il faut espacer, diminuer ou arrêter ? On a les trois solutions. On pourrait très bien dire : « Il va mieux, on arrête tout, on attend la prochaine rechute et on recommence ». On sait, dans d'autres modèles de biothérapies, que cela peut poser des problèmes avec les anticorps-antidrogues. Pour la phase I, on n'a aucune donnée. Est-ce qu'il vaut mieux diminuer la dose pour avoir la plus petite dose efficace ? Est-ce qu'il vaut mieux espacer les injections ? Tout cela, ce sont des points d'interrogation.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'aimerais bien demander à la chef de projet, qui a fait une diapositive supplémentaire rappelant les résultats des différents comparateurs ADTRALZA, DUPIXENT et RINVOQ. Est-ce que vous pouvez la mettre ? En sachant qu'il n'y a pas eu d'étude comparative. Ce sont des comparaisons « sauvages », mais cela permet de situer les trois traitements. Est-ce que vous pouvez nous faire les commentaires principaux rapidement ?

M. le P^r GUILLOT, membre de la CT.- Il y a peut-être une information manquante, si je peux me permettre. Sur le DUPIXENT, je ne me souviens plus s'il y avait une corticothérapie associée.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je peux répondre à cette question. Pour DUPIXENT, on était dans le même cas de figure. L'étude a été faite sans dermocorticoïdes. Par contre, pour RINVOQ, il y avait une étude avec dermocorticoïdes et une autre sans dermocorticoïdes.

M. le P^r GUILLOT, membre de la CT.- Il me semblait qu'il y avait bien une étude avec dermocorticoïdes, c'était avec RINVOQ.

M. le P^r COCHAT, Président.- Globalement, les résultats sont assez comparables, sauf les éléments de tolérance en dernière ligne qui sont un petit peu différents entre les trois produits. Encore une fois, ce n'était pas une étude comparative, donc les patients n'étaient pas les mêmes. Je crois que l'on ne peut rien en tirer. C'est le seul point, en mettant à part les anti-JAK évidemment.

Sylvie et Albert.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Je suis surprise parce que c'est la première fois qu'on voit des analyses présentées sur des *estimand* différents dont vous n'avez pas parlé, qui varient selon les critères d'ailleurs, soit en ignorant les changements de traitement et les arrêts, soit en n'ignorant que les changements de traitement, soit en ignorant les deux. Les résultats ne sont pas les mêmes. Je n'ai pas trouvé la description du nombre d'arrêts ou du nombre de changements de traitement. Par ailleurs, j'ai l'impression que dans l'analyse, quand ils disent qu'ils le prennent en compte, ils excluent les malades manifestement puisqu'à un moment donné, vous dites qu'il n'y a plus assez de malades pour faire l'analyse. Est-ce qu'on peut avoir un descriptif à minima du nombre de malades qui ont changé de traitement ou qui ont arrêté dans l'étude ? Cela a l'air d'être relativement important comme effectif.

Une chef de projet, pour la HAS.- Les différents *estimand*, il me semble que cela avait déjà été fait pour RINVOQ et peut-être pour DUPIXENT. Il me semble que c'est quelque chose d'assez commun

dans les études concernant la dermatite atopique.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Ils en ont pris trois sur les critères principaux, mais les résultats ne sont pas cohérents. Ils concluent sur l'efficacité alors que selon l'*estimand* qu'ils ont retenu, ils n'en ont privilégié aucun. Vous dites qu'ils ont contrôlé le risque d'erreur sur les deux co-critères, mais ils n'ont pas contrôlé le risque d'inflation sur trois analyses et ils concluent sur le bénéfice, alors qu'il y en a qui sont non-significatives sur les trois analyses qui sont faites. Cela fait six analyses sur les critères principaux. Cela ne vous dérange pas, Monsieur Guillot ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Je suis en train de chercher les résultats. Il me semble que les résultats étaient cohérents entre les différents *estimand*.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Vous dites que l'analyse principale du *secondary estimand* a montré une différence qui n'était pas statistiquement significative. C'est pareil pour les répondeurs EASI.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je suis en train de parcourir l'avis.

M. le P^r COCHAT, Président.- Page 14.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je peux vous donner les résultats pour les différents *estimand* sur le sport IGA 0 ou un. Le *primary estimand* composite, c'était 17,6 % versus 4,3 % comme on vous l'a présenté. Le deuxième *hypothetical*, c'était 26,2 % versus 19,6 %. Le troisième, c'était 20,6 % versus 5,3 %. Les résultats étaient cohérents entre les trois *estimand*, c'est pour cela qu'on ne vous a présenté que le premier.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Vous dites 17,5 versus 4,3. Pour vous, c'est la même chose que 26,2 versus 19,6 ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Vous avez raison. Le deuxième ne sort pas.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- J'ai une autre question. Vous parlez du *primary composite*, du deuxième *hypothetical* et du troisième *policy*. Pour le troisième, vous dites qu'il n'a pas pu être effectué en raison de l'effectif trop faible pour cette analyse. Je suis désolée, mais si le troisième, c'est le *treatment policy*, cela veut dire qu'on ignore tout ou qu'on prend tout le monde. Ce n'est pas possible qu'il n'y ait pas assez de sujets puisque c'est l'analyse où tout le monde est analysé. Je pense qu'il y a une inversion.

Et ce qui m'étonne, c'est que sur un plan statistique, ils ont exclu les sujets sur le futur. Si les effectifs changent, comme cela est marqué dans votre tableau, cela veut dire que selon l'*estimand*, on a exclu les sujets qui ont changé de traitement. Ce n'est pas cela, prendre en compte les changements de traitement, ce n'est pas les exclure. Cela revient à sélectionner une population sur la base du futur. Je n'ai pas réussi à trouver ce qu'ils ont fait vraiment, mais j'ai l'impression qu'il y a une inversion dans ce que vous écrivez ou ce sont eux qui l'ont inversé. Je ne dis pas que c'est vous. Il y a quelque chose que je ne comprends pas.

Une chef de projet, pour la HAS.- C'est bien ce qu'ils disent dans leur rapport.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais il faut leur dire que ce n'est pas possible puisque le *treatment policy*, vous ignorez ce qui s'est passé, donc vous faites une analyse en intention de traiter. Normalement, ce n'est pas possible qu'il n'a pas pu être effectué en raison de l'effectif trop faible pour

cette analyse. Je ne comprends pas ce que cela signifie.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'avoue que je suis d'accord avec ce que dit Sylvie. Je ne l'avais pas relevé.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je suis en train de regarder s'ils mettent combien il y avait de patients dans leur rapport.

M. le P^r GUILLOT, membre de la CT.- Je ne le vois pas dans le rapport. Je ne suis pas très familier avec ces tripes analyses.

Une chef de projet, pour la HAS.- Il y avait quand même 97 et 94 patients qui avaient été inclus dans le *tertiary estimand*.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sur combien au départ ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Ce sont les mêmes chiffres pour les trois. Il y a eu 23 répondeurs de dans le groupe tralokinumab 150 mg, 20 sur 97 dans le groupe 300 mg et 23 sur 94 dans le groupe placebo.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Vous venez de nous donner les estimations, 20,6 versus 5,3. Ce que je voulais dire, c'est que vous ne pouvez pas écrire dans le rapport que les résultats ne peuvent pas être présentés parce qu'il n'y a pas assez de monde. Et le fait que les trois résultats sont cohérents, ce n'est pas vrai pour la deuxième, vous l'avez bien écrit dans le rapport.

M. le P^r GUILLOT, membre de la CT.- Ce n'est pas vrai pour l'IGA, mais c'est vrai pour l'EASI 75.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais juste souligner le fait que si les résultats changent en fonction de l'hypothèse que l'on fait sur les recours à un autre traitement ou aux arrêts, c'était ma question à l'expert, qu'est-ce que vous en pensez ? Les populations changent. Cela veut dire que tout d'un coup, quand on suppose que les gens ne changent pas de traitement, le traitement ne marche plus. Cela veut dire quoi ? Si l'analyse a été bien faite, c'est ce que cela veut dire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bernard, tu as un élément de réponse ?

M. le P^r GUILLOT, membre de la CT.- Encore une fois, je n'ai pas très familier avec ces analyses d'*estimand*. Manifestement, les trois éléments sont concordants pour l'EASI 75, mais pas pour l'IGA 0 ou 1. Dans le monde des *estimands*, on n'est pas significatif. Sylvie a raison.

M. le P^r COCHAT, Président.- Et toi, sur le plan clinique, quels sont les scores qui te semblaient plus pertinents ?

M. le P^r GUILLOT, membre de la CT.- Sur le plan clinique, je resterai sur la première analyse. Je n'ai pas souvenir d'avoir vu, pour les autres produits, ce type d'approches statistiques. Je ne suis pas statisticien du tout.

Une chef de projet, pour la HAS.- On avait eu la même chose pour l'adulte.

M. le P^r GUILLOT, membre de la CT.- Mais pas avec les autres produits.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- La différence principale entre ces trois analyses réside sur les malades qui ont arrêté le traitement. Puisque les résultats changent beaucoup puisqu'on passe dans le bras placebo de 4 ou 5 % à 19,6 %, cela revient à dire qu'il y a quelque chose qui se passe pour les

malades qui ont arrêté le traitement. C'était ma question.

M. le P^r COCHAT, Président.- Finalement, on ne peut rien conclure de ceux qui n'ont pas arrêté le traitement. Je pense qu'on ne pourra pas aller au-delà. Madame la chef de projet, vous n'avez pas d'autres éléments de réponse ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Non.

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela fragilise pas mal le dossier. Albert.

M. le D^r TRINH-DUC, membre de la CT.- Dans le rapport à la page 16 sur les événements indésirables, la chef de projet cite les plus fréquents à la semaine 16. Après, vous parlez d'événements particuliers, notamment des problèmes ophtalmologiques, des conjonctivites et des kératoconjonctivites. J'ai retrouvé une étude faite par la Société française de dermatologie en 2019 sur les événements indésirables où ils s'étaient posé la question de savoir, après trois ans, qui prend encore le DUPIXENT. Dans cette présentation, il y avait à peu près 12 % de gens qui avaient arrêté pour des événements indésirables et ils ont fait une analyse spécifique sur les blépharoconjonctivites induites par le dupilumab. On est bien d'accord, c'est la même famille, donc on devrait avoir les mêmes effets. On retrouve à peu près les mêmes, c'est-à-dire à peu près 10 % de patients qui avaient une blépharoconjonctivite. Je ne comprends pas pourquoi ils n'apparaissent pas. Est-ce que dans le RCP, ce sont les événements le plus souvent rencontrés qui ont été mis ? Bernard, est-ce qu'on doit faire une mise en garde avec une évaluation ophtalmologique au départ puisque c'est un événement assez fréquent ? Je m'étonne, la question est posée à Bernard, pourquoi la Société française de dermatologie était inquiète ? Pourquoi a-t-elle fait ce gros travail sur 2 centres ? Il y avait plusieurs centaines, voire milliers de patients sur les arrêts de traitement après quatre ans.

M. le P^r GUILLOT, membre de la CT.- Quand la première biothérapie est arrivée avec le dupilumab chez les adultes, on a été effectivement très surpris de la fréquence des blépharoconjonctivites et des kératoconjonctivites. C'est devenu une préoccupation. Il est certain que les patients sont avertis. S'il y a des signes de gravité, on les envoie chez l'ophtalmologue. Cela répond très bien aux corticothérapies locales. Il n'y a pas de séquelle. Après, on s'est aperçu, aussi bien pour le dupilumab que pour l'ADTRALZA, que plus les patients sont jeunes, moins ils font de kératoconjonctivites ou de blépharoconjonctivites, mais plutôt des conjonctivites simples. C'est un effet secondaire pour lequel on avertit systématiquement les patients à cause de sa fréquence. Néanmoins, on ne peut pas le considérer comme un effet secondaire limitant à l'utilisation du produit. Cela répond très bien avec quelques jours de collyres corticoïdes. Je ne sais pas si je réponds à ta question.

M. le D^r TRINH-DUC, membre de la CT.- Tout à fait. Sur la fiche produit, est-ce que cette notion sera rapportée ? Normalement, on ne met que les plus fréquents, mais celles-là sont d'intérêt. Vous l'avez mis à part, alors que la fréquence est non négligeable. Pourquoi elle n'apparaît pas dans les chiffres de la page 16 ?

M. le P^r GUILLOT, membre de la CT.- Je pense que les gens qui prennent en charge la dermatite atopique préviennent systématiquement leurs patients sous anti-interleukines, anti-IL13 notamment, qu'il y a ce risque oculaire. En pratique clinique courante, je parle. Je ne parle pas des études.

Une chef de projet, pour la HAS.- Les conjonctivites sont plutôt survenues dans le groupe 150 mg qui est la posologie hors AMM.

M. le P^r COCHAT, Président.- Une dernière question de Jean-Christophe Mercier.

M. le P^r MERCIER, membre de la CT.- Bernard, tu as dit que les anti-IL13 favorisaient les infections virales. Ce qui est étonnant, c'est qu'il n'y a pas d'infection virale grave apparemment. Il y a 17 % d'infection des voies aériennes supérieures, des rhinites et des rhinopharyngites. Cela se traite par le mouchoir.

M. le P^r GUILLOT, membre de la CT.- La dermatite atopique peut faire le lit à cet âge-là d'infections virales sévères, notamment l'herpès virus ou à coxsackies. Par contre, l'ADTRALZA, comme les anti-IL13, ils sont responsables d'infection virale des voies aériennes supérieures. Comme je l'ai dit, il y a des conjonctivites assez bénignes qui ne posent pas de problème particulier. Ce n'est pas un facteur limitant. Ce ne sont pas des infections des voies aériennes supérieures graves. Les infections graves, ce sont les infections de la dermatite atopique non traitées.

M. le P^r MERCIER, membre de la CT.- Cela n'a pas favorisé les Covid sévères.

M. le P^r GUILLOT, membre de la CT.- Favorisé quoi ?

M. le P^r MERCIER, membre de la CT.- Les Covid sévères, puisque c'est quand même une infection virale.

M. le P^r GUILLOT, membre de la CT.- Je ne crois pas que cela a été observé sous le dupilumab puisque le dupilumab pendant le Covid.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci, Bernard. Bonne journée.

Est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires récapitulés ? Albert.

M. le D^r TRINH-DUC, membre de la CT.- Est-ce que les chefs de projet peuvent nous rappeler pourquoi on avait mis une ASMR III pour le DUPIXENT ? Globalement, c'est à peu près la même chose. Quand on regarde ce dossier, il semblerait que le bénéfice n'est pas si exceptionnel. Est-ce que vous pouvez nous le rappeler pour nous rafraîchir la mémoire, s'il vous plaît ?

Une chef de projet, pour la HAS.- DUPIXENT est le premier arrivé. C'était le premier traitement systémique validé. Jusque-là, seulement des traitements hors AMM étaient utilisés en cas d'échec des dermocorticoïdes. C'est surtout cela qui avait guidé l'ASMR III.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il y avait une quantité d'effets importante et surtout les immunosuppresseurs proposés ont des conséquences bien plus gênantes que le traitement par DUPIXENT. Cela ne me choque pas trop *a posteriori*.

M. le D^r TRINH-DUC, membre de la CT.- La qualité de vie, on a dit qu'elle n'était pas pertinente. Elle est significative. La chef de projet, dans sa présentation, a bien dit que le bénéfice n'était pas pertinent.

Une chef de projet, pour la HAS.- En termes de score, elle était statistiquement significative, mais non cliniquement pertinente. Sous le contrôle de la chef de projet, c'est le premier traitement systémique arrivé sur le marché avec des améliorations, un traitement systémique qui marche bien.

M. le D^r TRINH-DUC, membre de la CT.- Bernard, dans sa présentation, précise bien que la qualité de vie, surtout chez l'adolescent, est particulièrement altérée. Certes, sur les scores, il y a un bénéfice. Mais en termes de qualité de vie, cela ne semble pas aussi évident.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pour ADTRALZA, oui. Pour DUPIXENT, je ne me rappelle pas quelle était l'évaluation de la qualité de vie. On en reste à ADTRALZA si cela vous ennuie ou pas.

Une chef de projet, pour la HAS.- C'était à peu près pareil. La réduction du score, c'était -8,5 avec le dupilumab et -5,1 avec le placebo, soit une différence de 3,4 points.

M. le Pr COCHAT, Président.- Pour mémoire, les revendications du laboratoire sont un SMR important, pas d'ISP et une ASMR III au même titre que DUPIXENT. Le Bureau proposait un SMR important, mais une ASMR V dans la stratégie thérapeutique comportant DUPIXENT et RINVOQ, avec la petite nuance qu'on a déjà vue sur les anti-JAK qui passeraient après DUPIXENT.

Si vous êtes d'accord, on peut partir là-dessus. Il n'y a pas de demande d'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- 20 Votants.

- SMR : 17 voix pour un SMR important et 3 abstentions.
- ASMR : 17 voix pour une ASMR V et 3 abstentions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci.

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