



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 30 août 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. ADTRALZA - Audition – Extension d'indication

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous faisons entrer LEO PHARMA.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de départ.

(Lotfi Rachdi, Michael Deau et Jean-Luc Perrot rejoignent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames de LEO PHARMA. Désolé pour ce petit retard. Nous allons donc revoir avec vous le dossier d'ADTRALZA, qui va être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez quinze minutes précises de présentation puis dix minutes précises de discussion avec la CT.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je serai obligé de m'absenter à 14 heures 55. C'est le Professeur Michel Clanet, Vice-Président, qui prendra la présidence.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui la demande d'audition concernant l'extension d'indication pédiatrique de la spécialité ADTRALZA, le tralokinumab. Pour rappel, le tralokinumab est un anticorps monoclonal anti-IL-13 dont la demande d'inscription se fait en ville et à l'hôpital, indiqué 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, vous aviez examiné ce dossier le 24 mai 2023 et aviez octroyé un SMR important et une absence d'intérêt de santé publique. Concernant l'ASMR, compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du tralokinumab 300 milligrammes toutes les deux semaines avec deux injections d'ADTRALZA 150 milligrammes en injection sous-cutanée versus placebo dans une étude de phase 3 (ECZTRA 6) de bonne qualité méthodologique, en termes de réduction de la sévérité de la maladie (réponse IGA 0 ou 1 et EASI 75) et du prurit sur le score de réponse prurit NRS supérieur à 4 avec une quantité d'effet cliniquement pertinente chez les adolescents à partir de 12 ans ayant une dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique ;
- de la démonstration de la supériorité du tralokinumab 300 milligrammes toutes les deux semaines versus placebo en termes de qualité de vie avec le score CDLQI mais avec une quantité d'effet non cliniquement pertinente ;
- des résultats de l'étude d'extension ECZTEND montrant le maintien voire une amélioration des réponses cliniques observées à l'inclusion dans cette étude chez des patients traités par 300 milligrammes de tralokinumab toutes les semaines ;
- d'une tolérance à court terme comparable à celle observée chez l'adulte ;

mais compte tenu également :

- de l'absence de comparaison au dupilumab et à l'upadacitinib ;

vous aviez considéré qu'ADTRALZA 150 milligrammes n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu, donc une ASMR de niveau V, dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend DUPIXENT, le dupilumab, et RINVOQ, l'upadacitinib.

Concernant la place dans la stratégie thérapeutique, compte tenu de la toxicité de la ciclosporine contre-indiquée chez les moins de 16 ans, la commission considère qu'ADTRALZA est un traitement systémique de première ligne à réserver aux formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent en échec des traitements topiques.

En l'absence de comparaison aux autres traitements systémiques de première ligne — dupilumab et upadacitinib — la place du tralokinumab par rapport à ces médicaments ne peut être précisée. Comme chez l'adulte, le choix du traitement systémique de première ligne doit prendre en compte la sévérité de la maladie, les caractéristiques des patients, les antécédents de traitement, les risques d'intolérance et les contre-indications aux différents traitements disponibles.

Après ce rappel, je laisse la parole au laboratoire pour sa présentation.

M. RACHDI. - Merci. Merci de nous recevoir. Le sujet a été rappelé. Il s'agit d'ADTRALZA, indiqué dans la dermatite atopique chez l'adolescent. Je suis Lotfi Rachdi, en charge de l'accès au marché pour LEO PHARMA. Je suis accompagné de Michael Deau, qui dirige les affaires médicales, et du Professeur Perrot.

Nous allons rentrer dans le sujet. LEO PHARMA a bien pris connaissance du projet d'avis. Il n'a pas fait l'objet de commentaires sur le fond de ce projet d'avis de notre part. Le seul point qui justifie notre demande d'audition tient finalement à apporter une précision dans le libellé d'ASMR.

Comme cela a été rappelé, vous avez conclu à une absence d'amélioration du service médical avec une ASMR V dans la stratégie thérapeutique comprenant le RINVOQ et le DUPIXENT. L'interrogation pour LEO PHARMA réside dans le fait qu'ADTRALZA a été développé concomitamment à DUPIXENT qui, lui, a obtenu une ASMR III dans la stratégie récemment dans la même indication. Cela n'a pas été pris en compte dans le choix du libellé qui a été fait dans l'ASMR retenue par la commission dans le projet d'avis. Cette demande d'audition vise uniquement à clarifier ce point de l'ASMR. Ce sera le seul.

Je voudrais esquisser les éléments que nous souhaitons porter à votre connaissance. D'abord, comme cela a été dit, DUPIXENT et ADTRALZA sont tous deux des anticorps monoclonaux. Ce sont des inhibiteurs des interleukines, c'est la même classe. ADTRALZA et DUPIXENT ont été développés chez l'adolescent de façon concomitante. Cela figure bien dans le projet d'avis. Ajoutons d'ailleurs que ce n'était pas le cas chez l'adulte, où ADTRALZA arrivait plus tard que le DUPIXENT et il y avait donc logiquement des différences d'ASMR qui avaient bien été comprises par LEO PHARMA à l'époque.

Là, il y a une difficulté pour LEO PHARMA. Cette reconnaissance de codéveloppement implique que les médicaments n'ont pas pu se comparer, cela vient d'être dit. Il nous a donc semblé

difficile de les hiérarchiser. Le libellé d'ASMR, dans ces circonstances de codéveloppement similaire, aurait pu être une ASMR III « au même titre que DUPIXENT ». Cette rédaction permet d'éviter une différence du niveau d'ASMR au sein de la classe des inhibiteurs d'interleukines, sans quoi il peut y avoir une information perçue comme préférentielle pour le traitement qui a une meilleure ASMR, une ASMR III, par rapport au médicament qui a une ASMR V. J'aborderai le développement clinique pédiatrique plutôt à la fin.

Je cède la parole au Professeur Perrot.

M. le Pr PERROT.- Bonjour, je suis Jean-Luc Perrot, chef du service de dermatologie, allergologie, oncologie du CHU de Saint-Étienne. Je me suis rapidement présenté sur cette diapositive. Ce qui peut paraître un peu surprenant, ce sont ces affiliations à trois laboratoires de recherche différents. En fait, je suis un ancien PH, devenu PU-PH depuis maintenant cinq ans et ce sont mes activités de clinicien qui m'ont amené à m'orienter vers cette activité de recherche et notamment la prise en charge des maladies inflammatoires. Je fais partie du bureau de réseau à ce sujet.

Si on veut revenir sur la dermatite atopique de l'adulte, il faut savoir que c'est une maladie chronique, une maladie qui est fréquente et qui a un spectre de sévérité très étendu. J'imagine que parmi vous, nombreux sont ceux qui ont des atopiques dans leur famille. Généralement, ce sont des atopiques de sévérité légère et là, nous allons parler des atopiques modérés à sévères, qui sont des patients qui sont particulièrement gênés, pour la forme dermatologique, par un prurit, mais aussi des douleurs puisque les lésions cutanées vont pouvoir être douloureuses.

Ces prurits et ces douleurs vont avoir des impacts majeurs dans la vie des patients, que ce soit la vie scolaire, la vie sportive, la vie affective, la vie sexuelle, et vont pouvoir occasionner, alors que nous avons affaire à des patients qui se construisent sur le plan affectif mais aussi sur le plan professionnel, des changements d'orientation et de choix de vie.

C'est tellement important que des évaluations de qualité de vie sont maintenant réalisées de routine dans notre pratique clinique. Nous essayons aussi — c'est valable pour les études mais aussi pour nous lorsque nous mettons en route des traitements — d'évaluer les scores de ces maladies sur des scores composites comme l'IGA, qui nous permettent donc de coter la sévérité de la maladie. On cote aussi le sommeil et le prurit qui sont altérés.

On a un arsenal thérapeutique qui est bien supérieur à ce que j'ai connu lorsque j'ai commencé la dermatologie mais lorsqu'on le compare au psoriasis où l'on a vraiment une progression de molécules différentes, ce qui nous rend la vie particulièrement simple pour traiter ces patients, on a là un nombre beaucoup plus limité de molécules à notre disposition, ce qui est encore plus valable chez l'adolescent.

Si on reprend la place des thérapeutiques telles que les recommandations européennes et la Société française de dermatologie les ont proposées pour la prise en charge de l'atopie, en première ligne il y a les dermocorticoïdes ou les inhibiteurs de la calcineurine pour les formes modérées à légères et les formes légères. On peut aussi discuter la photothérapie. Chez l'adulte, cela peut se discuter, chez l'adolescent c'est beaucoup plus différent. L'oncologue

que je suis par ailleurs est très réservé quant à l'utilisation d'ultraviolets pour la prise en charge d'une maladie chronique chez les enfants et chez les adolescents.

En deuxième ligne, quand on voit cette diapositive, on a l'impression qu'il y a de nombreuses possibilités thérapeutiques. On se retrouve en fait avec une molécule qui est immunosuppressive, qui a l'AMM au-delà de 16 ans, la ciclosporine, où là encore ma casquette d'oncologue est un peu gênée.

Il y a les molécules qui sont des immunosuppresseurs qui n'ont pas d'AMM, l'azathioprine, le méthotrexate, le mycophénolate mofetil. Je dois reconnaître que faisant partie de l'équipe lyonnaise, j'ai été amené à utiliser du méthotrexate pour la prise en charge de ces patients avant l'arrivée des inhibiteurs des interleukines. On va donc se retrouver avec nos deux inhibiteurs d'interleukines, le DUPIXENT ou le tralokinumab, et une molécule nouvelle annexe, qui est un JAK inhibiteur qui a un profil de tolérance différent puisqu'on a quand même une molécule qui est un immunosuppresseur que nous pouvons aussi proposer chez ces sujets.

On va donc hiérarchiser ces molécules.

M. DEAU.- Bonjour à tous. Abordons à présent l'essai ECZTRA 6 qui, pour rappel, est l'étude pivotale de phase 3, une étude spécifique à la population adolescente, c'est-à-dire entre 12 et 17 ans, atteinte de dermatite atopique modérée à sévère.

Il s'agit d'un essai randomisé, contrôlé, en double aveugle, ayant apporté des résultats pour près de 300 patients inclus dans une dizaine de pays différents et une centaine de centres dont cinq en France. Le design de l'étude, grossièrement, est défini en quatre parties : une phase de sélection des patients, une période de traitement initial jusqu'à la semaine 16 puis une phase de maintenance jusqu'à la semaine 52 et enfin, une phase de suivi et de pharmacovigilance.

Les critères principaux de jugement étudiés étaient le score IGA d'une part et EASI 75 d'autre part après 16 semaines de traitement. Il est à noter que les patients qui étaient dans le bras contrôle recevaient du placebo qui, aujourd'hui, est optimisé par une corticothérapie locale. Je rappelle que la ciclosporine n'est pas recommandée en dessous de 16 ans et que l'âge médian de la population incluse dans l'étude ECZTRA 6 était entre 14 et 15 ans, ce qui réduisait les options de traitement pour cette catégorie de patients.

Avant d'aborder les résultats, il est important de mettre en perspective l'aspect chronologique dans la conduite de cette étude, comme préalablement évoqué par Lotfi.

En effet, nous rappelons, à l'aide de la frise présente en bas de cette diapositive, que l'étude ECZTRA 6 a démarré son recrutement alors que l'étude évaluant le dupilumab pour la même catégorie de patients était toujours en cours. Le seul comparateur possible au démarrage de l'étude ECZTRA 6 était donc le placebo, comme c'était le cas pour le dupilumab. On parle bien ici d'essais concomitants, ADTRALZA et DUPIXENT, pour la même population de patients.

Pour conclure, autant chez l'adulte LEO PHARMA avait pris du retard sur DUPIXENT, les libellés d'ASMR étaient différents entre ADTRALZA et DUPIXENT, autant, chez l'adolescent, les

développements de ces médicaments se sont faits concomitamment et selon un design tout à fait superposable et similaire.

Attardons-nous à présent sur les résultats de cette étude ECZTRA 6. Comme nous pouvons le voir sur le schéma de gauche, l'analyse statistique principale est hiérarchisée au niveau des critères primaires dans un premier temps puis au niveau des critères secondaires avec un contrôle du risque alpha apportant ainsi un haut niveau de preuve.

Pour rappel, l'IGA et le score EASI étaient définis comme les critères de jugement principaux, ils évaluent la sévérité et l'étendue des plaques d'eczéma. Le NRS prurit, le SCORAD et le CDLQI, quant à eux, constituent les critères de jugement secondaires. Ces critères, en complément de l'efficacité, évaluent aussi l'impact d'un traitement sur la qualité de vie du patient, ce qui est également particulièrement important pour la population adolescente car, comme l'expliquait préalablement le Professeur Perrot, les répercussions psychosociales et scolaires peuvent être critiques pour ces catégories de patients.

Maintenant, d'un point de vue des résultats, sur le tableau de synthèse à droite de la diapositive, on note qu'après 16 semaines de traitement, il est clairement établi que l'ensemble des critères de jugement primaires et secondaires sont validés avec une différence significative pour l'ensemble des critères et un respect du petit p. L'IGA, l'EASI 75 et le NRS prurit ont été évalués via un estimand qu'on appelle composite. Le SCORAD et le CDLQI, quant à eux, ont été évalués via un estimand dit « hypothétique ».

Je me tiens bien sûr à votre disposition dans la session questions-réponses si vous souhaitez des précisions sur ces éléments.

L'analyse principale est donc conclusive et démontre l'efficacité du tralokinumab en cohérence avec la clinique pour la population adolescente atteinte de dermatite atopique modérée à sévère.

M. le Pr PERROT.- Le clinicien voulait juste faire un rappel en disant qu'on a un EASI 75 avec un placebo optimisé par une corticothérapie locale de 6,4 %, ce qui représente la situation dans laquelle on était avant l'introduction de ces molécules. De même, on voit la réponse du prurit qui est absolument catastrophique avec une corticothérapie locale optimisée.

M. DEAU.- D'un point de vue de la tolérance, n'oublions pas que la dermatite atopique est une maladie chronique, donc le profil de tolérance d'un traitement est aussi important que son efficacité. On note que d'un point de vue de la tolérance, les effets indésirables rencontrés sont équivalents à la population adulte et comparables au placebo. Plus précisément, les résultats de l'étude ont démontré une tolérance acceptable, parfaitement adaptée à un traitement au long cours et de surcroît chez l'adolescent, sans apparition d'effets nouveaux au sein de la classe de biothérapie. Ces données dénotent un très bon profil de tolérance de la molécule et la confirmation que le tralokinumab représente une véritable option thérapeutique pour la prise en charge de cette catégorie de patients.

M. RACHDI.- Sur la slide suivante, nous vous avons présenté les éléments qui supportent notre demande. Je vais juste les reprendre rapidement. ADTRALZA est un médicament développé

comme DUPIXENT avec la même place dans la stratégie pour la même population pédiatrique avec un design tout à fait similaire.

Ce sont deux inhibiteurs d'interleukine. DUPIXENT avait été évalué le premier, il est arrivé avec un avis en mars 2020 avec une ASMR III dans la stratégie thérapeutique. ADTRALZA était codéveloppé en parallèle, nous l'avons vu dans la frise de développement. Il est concomitant et similaire. Cela a bien été relevé par la commission. Ce sont des circonstances où il est possible de conclure à une ASMR III au même titre que DUPIXENT et le libellé que nous proposons est donc une ASMR III au même titre que DUPIXENT ou comme DUPIXENT, peu importe.

Il présente trois avantages par rapport à l'ASMR V dans la stratégie avec RINVOQ et DUPIXENT. D'abord, ce libellé permet de regrouper ADTRALZA et DUPIXENT, les deux inhibiteurs des interleukines, qui ont un profil de tolérance et donc une place différents des anti-JAK, en particulier chez l'adolescent. On a vu que RINVOQ n'a pas une place équivalente pour les cliniciens. Ce libellé limite l'alignement entre DUPIXENT et ADTRALZA.

Le deuxième point c'est que ce libellé, ASMR III au même titre que DUPIXENT, permet de clarifier une deuxième chose, à savoir que l'information portée au prescripteur s'en voit alignée parce qu'ils pourraient voir une préférence au sein de la classe des inhibiteurs pour le médicament qui a le plus haut niveau d'ASMR alors qu'en situation de co-développement, les médicaments arrivent en même temps et ne se sont pas comparés. On ne peut pas encore les hiérarchiser en principe.

Enfin, la demande d'ASMR III, je la précise, est au même titre que DUPIXENT, comme DUPIXENT. C'est un alignement du fait de la concomitance qui n'a pas permis la comparaison, ce n'est pas une demande d'ASMR III par rapport à DUPIXENT. Ce n'est pas une supériorité, c'est en quelque sorte une équivalence.

Une dernière information sur le développement clinique d'ADTRALZA chez l'adolescent, c'est qu'il s'agit d'un essai qui a été conduit au plus haut niveau de preuve qu'on pouvait apporter pour un essai pédiatrique, que ce soit sur la qualité de la démonstration ou la pertinence des critères. Nous les avons vus et les avons passés en revue sur la slide précédente. Ce sont les mêmes que pour DUPIXENT, d'ailleurs. LEO PHARMA continue de s'investir dans le développement de médicaments à visée pédiatrique. Les données que nous vous avons présentées, ce n'est pas un sous-groupe d'un essai adulte comme on a pu le voir, c'est vraiment un essai à part entière et c'est un choix que nous avons fait d'un développement pédiatrique à part entière.

Nous allons essayer de continuer à répondre à l'incitation de la commission à développer des médicaments à visée pédiatrique, puisqu'il est souhaité que soit poursuivi cet effort, et ADTRALZA visera demain une indication de dermatite atopique modérée à sévère chez l'enfant.

Voilà. La demande faite est donc cette reformulation d'ASMR au même titre que DUPIXENT pour l'ensemble de ces raisons. Je vous remercie de nous avoir reçus, nous nous tenons à votre disposition, j'espère que nous avons été dans le temps imparti.

(Pierre Cochat quitte la séance. Michel Clanet assure la présidence de séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vous remercie de votre présentation, vous avez effectivement été dans le temps imparti. Y a-t-il des questions de la part de la commission ?

Je voudrais vous dire que nous entendons parfaitement votre argumentation, simplement, il y a deux points qu'il faut prendre en considération également. Le premier, c'est que nous évaluons des dossiers.

Le second, c'est que nous sommes actuellement dans une situation où, au même niveau thérapeutique dans la stratégie, il y a trois médicaments et pas deux, même si les deux dont vous parlez, le vôtre et DUPIXENT, sont de la même famille. Il est clair qu'il n'y a eu aucune comparaison de ces médicaments les uns par rapport aux autres, argument que vous avez soulevé.

Le premier qui est arrivé, DUPIXENT, a eu une ASMR III puis les autres qui arrivent derrière se situent dans la stratégie mais n'ont pas été comparés les uns aux autres et par conséquent, il nous est difficile de pouvoir en mettre un qui pourrait apparaître supérieur par rapport aux autres dans les données telles qu'elles nous sont présentées.

Je ne sais pas s'il y a d'autres commentaires de la part du SEM ou des collègues.

M. RACHDI.- Je ne sais pas si je peux réagir sur ce point.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Vous pouvez. Nous sommes là pour discuter.

M. RACHDI.- Vous faites référence à RINVOQ qui est un anti-JAK. On a vu qu'il a une place qui n'est pas tout à fait similaire, en particulier chez l'adolescent, de par son profil de tolérance. C'est la raison pour laquelle nous avons soumis au vote ce libellé d'ASMR. Je ne sais pas, Professeur Perrot, si vous avez des éléments à porter à la connaissance de la commission sur l'usage que vous faites du RINVOQ par rapport aux deux antagonistes d'interleukine.

M. le Pr PERROT.- Personnellement, j'utilise toutes les molécules pour la prise en charge de l'eczéma donc je ne suis pas lié à une molécule en particulier mais c'est vrai qu'en pratique, la stratégie thérapeutique actuelle est d'utiliser les inhibiteurs d'interleukine, de passer de l'un à l'autre quand on est en échec de l'un ou en intolérance de l'un, notamment les effets oculaires du DUPIXENT qui peuvent être récupérés avec l'ADTRALZA, tout en maintenant l'efficacité thérapeutique, et garder pour l'instant les JAKi en ligne suivante quand on est en échec ou en intolérance des anti-interleukine-13, qui plus est chez les adolescents.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Patrick Niaudet ?

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Pourriez-vous préciser à quel moment l'étude a été faite pour DUPIXENT ? Autant que je sache, l'AMM pour cette tranche d'âge avait été octroyée en août 2019, c'est-à-dire un an après que vous ayez débuté votre essai. DUPIXENT était donc déjà largement connu et l'essai avait été développé bien avant le début de votre essai.

M. RACHDI.- Tout à fait. Quand nous avons commencé notre essai, DUPIXENT était un projet de médicament dans l'indication, au sens de l'AMM. Il a eu une AMM un an après le début de

notre essai, donc nous ne pouvions pas l'intégrer comme comparateur. C'est vraiment dans ce sens que nous sommes arrivés de façon concomitante et si on regarde les études, au moment où l'on inclut le dernier patient DUPIXENT, l'étude a encore continué derrière et on incluait notre premier patient. Les deux études se chevauchent.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Quelles sont les dates de l'étude de DUPIXENT ? S'ils ont eu une AMM en août de 2019, l'étude devait être terminée depuis un moment.

M. RACHDI.- Le dernier patient de l'étude DUPIXENT a été inclus en juin et le premier patient de l'étude ADTRALZA a été inclus en juillet. Si le dernier patient de l'étude DUPIXENT a été inclus en juin, j'imagine que l'étude a continué encore derrière, alors que nous commençons à inclure. En tout cas, le médicament ne faisait pas l'objet d'une AMM quand nous avons commencé l'étude, et en ce sens il ne pouvait être utilisé comme comparateur. C'est pour cela qu'on a ce sentiment d'être en situation de concomitance quasi parfaite.

C'est d'ailleurs ce qui a justifié le choix du comparateur, le choix que nous puissions nous comparer au placebo, comme DUPIXENT. Le corollaire, du coup, c'est que les médicaments n'ont pas pu se comparer et c'est dans cette situation qu'il est possible de recourir à cette ASMR « au même titre que », ou « comme », si nous avons bien compris.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais préciser que RINVOQ, chez les adolescents, est également un traitement de première ligne dans la stratégie thérapeutique. Comme rappelé, le profil de tolérance et le choix du traitement de première ligne se fait selon le profil du patient mais du coup, les deux autres traitements, RINVOQ et DUPIXENT, sont tous les deux des traitements de première ligne, donc il y a effectivement trois médicaments dans la stratégie thérapeutique.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Nous allons réfléchir ensemble à vos arguments et délibérer à nouveau. Nous vous remercions de votre présentation et des réponses à nos questions.

(Lotfi Rachdi, Michael Douy et Jean-Luc Perrot quittent la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'aimerais qu'on me reprecise le cadre de leur demande parce que dans leur présentation, à un certain moment ils ont dit « pour la partie adultes, nous sommes arrivés après la bataille donc nous ne contestons pas, mais c'est pour la partie adolescents ». Est-ce bien cela ? C'est une segmentation ? Nous ne parlons que de l'ASMR de la partie adolescents ? C'est ma première question.

Deuxièmement, l'ASMR de l'inhibiteur de JAK est-il aussi de niveau V dans la stratégie thérapeutique ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est une ASMR V dans la stratégie thérapeutique qui comporte DUPIXENT.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Nous sommes d'accord que ce qu'ils demandent là, ce n'est que pour la sous-partie des adolescents ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bien sûr.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Peut-on rappeler quel type d'étude avait été fait pour DUPIXENT pour les adolescents ? Sur quoi reposait l'avis avec une ASMR III ? Était-ce une étude contrôlée ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, DUPIXENT avait fait un très bon développement avec des études à haut niveau de preuve.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- C'est important.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Albert ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- J'ai une question pour le chef de projet. La question est donc celle du codéveloppement ou non. Pour le coup, les règles sont assez connues et assez strictes. Y a-t-il, oui ou non, un codéveloppement ? Les résultats de DUPIXENT étaient-ils connus quand ils ont commencé leur étude ? Le problème est là. Si la règle dit qu'il y a un développement, on est obligé de se soumettre à leur demande. Si cela ne rentre pas dans le cadre, nous restons comme nous l'avons dit.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne suis pas sûr, Albert, parce qu'entre-temps il y a RINVOQ qui est venu aussi en première ligne. Nous avons donc dans la même ligne trois médicaments. À partir du moment où nous sommes dans cette situation, nous avons RINVOQ qui a une ASMR V avec dans la même stratégie DUPIXENT, et si nous allons dans le sens que demande le laboratoire, ça veut dire que nous le placerions mieux que RINVOQ. Or, RINVOQ a également été mis en première ligne et je ne vois pas comment nous pourrions considérer aujourd'hui que ce médicament est supérieur.

Par contre, ce que nous avions envisagé en Bureau, c'était de maintenir mais de bien préciser dans le dossier qu'en ce qui concerne ce produit, il a eu un développement concomitant et le préciser quelque part. Je ne sais plus où vous vouliez le préciser exactement.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'était au niveau de l'ASMR. Nous l'avions mentionné uniquement dans la discussion et cela faisait partie des propositions du laboratoire que nous voulions accepter, à savoir d'effectivement préciser que c'était un développement concomitant et nous l'avions bien en tête au moment de la rédaction de l'avis et des discussions lors de la demande d'extension.

C'est vrai que comme ils ne se sont pas comparés, ils ne peuvent pas faire mieux et c'est pour cela que nous avons mis, comme RINVOQ, une ASMR V dans la stratégie qui comprend DUPIXENT et RINVOQ. Cela correspond à un alignement. Nous ne pouvons pas faire mieux étant donné que nous n'avons pas de données comparatives et qu'ils ont la même place dans la stratégie.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- J'entends très bien, mais ce ne serait pas la première fois que sur des développements concomitants nous nous alignons sur le premier qui est sorti.

Il y en a un qui a été un peu plus rapide, mais ils ont été développés ensemble. Il me semble qu'il y a des dossiers antérieurs où il y a eu des développements concomitants et où nous nous sommes alignés sur le premier qui a été capable de présenter son dossier. Y a-t-il une règle par rapport à cela ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Quand il y avait deux médicaments ou quand c'était des médicaments de la même famille, mais quand il y en a plusieurs qui rentrent dans la même, on est à ce moment-là dans la stratégie et par conséquent, il paraît difficile de donner le sentiment que l'on va en privilégier l'un par rapport à l'autre, me semble-t-il. Je ne sais pas si je me trompe dans le raisonnement. Sophie ?

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Si je peux me permettre, Michel, je suis de l'avis d'Albert. C'est-à-dire qu'il faut vraiment savoir si c'est concomitant ou non. Nous avons quand même des règles dans notre doctrine qui nous amèneraient à aligner ou ne pas aligner.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Pour RINVOQ, c'est pareil.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- RINVOQ est un anti-JAK, ce n'est pas la même famille.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Cela ne fait rien. J'avoue que même dans la même famille, il n'y a pas eu de comparaison de l'un par rapport à l'autre. Je n'ai pas l'impression. C'est peut-être une erreur dans mon argumentation.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Il faut que Sophie nous dise ce qui est noté dans la doctrine par rapport aux développements concomitants ou non concomitants. Je suis d'accord avec Albert, nous avons quand même des règles et si nous ne les appliquons pas nous allons nous retrouver avec un laboratoire qui va peut-être contester.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Les trois médicaments sont en développement concomitant.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- En pratique, cela ne change rien d'avoir une ASMR V dans une stratégie qui comporte un médicament qui a une ASMR III ou d'avoir une ASMR III.

M. le Dr TRINHUU, membre de la CT.- J'imagine que cela va changer dans la négociation du prix.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je ne sais pas. Il a dit que c'était surtout pour l'affichage.

Un chef de projet, pour la HAS.- Effectivement, ce sont des développements concomitants. DUPIXENT a eu son AMM en août 2019, donc postérieurement au début de l'étude d'ADTRALZA. Sinon, pour RINVOQ, c'est vrai qu'en théorie nous aurions dû mettre une ASMR III au même titre que DUPIXENT dans la stratégie.

Je pense que cela n'avait pas été fait parce que la tolérance de RINVOQ est moins bonne, donc l'ASMR V dans la stratégie permettait de tenir compte quand même de cette tolérance moins bonne pour ne pas afficher une ASMR III au même titre que DUPIXENT, qui était beaucoup mieux toléré, avec les précautions qui ont été précisées dans la stratégie thérapeutique sur le

choix du médicament en fonction de différents critères dont la tolérance respective de ces médicaments.

C'est vrai que maintenant, cela nous coince pour ADTRALZA, parce qu'il est difficile de mettre une ASMR III dans la stratégie au même titre que DUPIXENT puisqu'entre temps, RINVOQ est arrivé, et le libeller comme cela, cela veut dire que c'est ASMR III versus RINVOQ et ça, on ne peut pas le dire.

Un chef de projet, pour la HAS.- Surtout qu'il n'y a eu que des études versus placebo. Sophie confirme-moi, mais je pense qu'on ne peut pas écrire une ASMR III par rapport à un placebo.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Si c'est concomitant, cela ne peut pas être comparé. Je ne vois pas comment on compare deux médicaments qui sont développés en même temps et qui n'ont pas l'AMM.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, c'est juste que ce sont toutes des études versus placebo donc nous ne pouvons pas les situer. Le développement concomitant on le sait, cela avait été acté, mais ce sont tous des traitements versus placebo donc nous ne pouvons pas les situer l'un par rapport à l'autre et donc ils n'apportent pas d'amélioration, donc c'est une ASMR V dans la stratégie qui comprend les autres traitements déjà disponibles et une place dans la stratégie, tous en première ligne.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Il y a peut-être un problème de terminologie. Ils demandent une ASMR III comme DUPIXENT et non pas par rapport à DUPIXENT. En réalité, le terme, c'est « par rapport » ou « comme ». Si c'est « comme », cela veut dire que c'est comme l'autre. Je suis un peu préoccupé par le fait qu'il y avait effectivement un développement concomitant, même si l'AMM est arrivé plus tard. Ils ne pouvaient pas comparer. On est un peu coincé par l'histoire de RINVOQ.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous sommes coincés par l'histoire de RINVOQ, je suis bien d'accord mais si maintenant, dans la situation où nous sommes, nous mettons une ASMR III comme DUPIXENT dans la stratégie où il y a également RINVOQ, cela veut dire qu'on le situe par rapport à RINVOQ, ce qui me paraît difficile. À ce moment-là, c'est RINVOQ qui va monter au créneau.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- RINVOQ est un anti-JAK et il y a vraiment un problème de tolérance. Ce n'est pas du tout la même chose.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Après, les médecins choisissent. Je te rappelle que nous allons réévaluer les anti-JAK aussi. Il me semble difficile de faire autrement. Nous allons voter ensuite entre le maintien et le non-maintien, donc vous avez la possibilité de vous exprimer.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Michel, Sophie ne s'est pas exprimée là-dessus. Y a-t-il une règle ou non ? J'ai l'impression qu'il y avait une règle par rapport cela sur les exemples antérieurs. Sophie ?

Mme KELLEY, pour la HAS.- Il y a une définition de ce que vous appelez un développement concomitant, donc les développements sont concomitants si on suit la règle. Après, la

difficulté c'est tout l'historique qu'il y a eu sur ce dossier-là avec, en effet, différents produits qui sont arrivés depuis l'évaluation de DUPIXENT.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Écoutez, nous allons voter entre le maintien et le non-maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants. Il y a 10 voix contre le maintien, 6 voix pour le maintien et 2 abstentions.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous votons donc l'ASMR. Si je comprends bien, c'est ASMR III. Il faudrait simplement que vous précisiez le wording, je vous prie.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- « III comme ».

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- « III comme DUPIXENT » ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- C'est ce qu'ils demandent.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous votez donc une ASMR III versus RINVOQ ? Si vous votez comme DUPIXENT dans la stratégie cela veut dire qu'il y a RINVOQ dans la stratégie, donc ASMR III versus RINVOQ.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Ce n'est pas dans la stratégie.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Il faut dire « III comme DUPIXENT ».

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Il faut dire versus quoi on donne l'ASMR.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Dans le libellé, il nous faut quelque chose. Nous ne pouvons pas mettre une ASMR III versus placebo.

M. DIATTA, pour la HAS.- Ne pouvons-nous pas mettre « à l'exclusion de RINVOQ » ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Nous ne pouvons pas, nous n'avons aucun élément.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- « III contre placebo », « comme DUPIXENT » me paraît être la meilleure des solutions. Est-ce que cela vous convient ?

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- On se réfère à DUPIXENT et RINVOQ étant un anti-
Ax, même si c'est la même indication, on se réfère au développement concomitant du médicament.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, mais c'est le comparateur qu'il faut ajouter donc c'est contre placebo.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Au même titre que DUPIXENT.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Est-ce que cela va à nos chefs de projet ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je trouve cela très bancal et nous n'avons jamais fait d'ASMR contre placebo.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- DUPIXENT a eu une ASMR III versus quoi ?

Mme KELLEY, pour la HAS.- Dans la stratégie, mais RINVOQ n'était pas encore dans la stratégie.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- L'autre solution, c'est III comme DUPIXENT en excluant RINVOQ.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Il vaut mieux ne pas faire allusion à RINVOQ.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- RINVOQ va bouger quand même.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- C'est possible, mais c'est peut-être mieux de ne pas faire allusion à RINVOQ.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Implicitement, on le fait quand même.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- C'est vrai, mais cela évite d'appuyer là où cela fait mal.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Que préférez-vous, Sophie ?

Mme KELLEY, pour la HAS.- Je ne sais pas s'il y a une bonne solution.

M. DIATTA, pour la HAS.- Je pense que le mieux c'est en excluant, d'autant que comme vous l'avez dit, on va réévaluer RINVOQ. Dans ce cas, au moment de la réévaluation de RINVOQ, il faudra revoir son ASMR.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous faisons comme cela. Madame Chekroun ?

Mme CHEKROUN, pour la HAS.- Pour moi c'est un peu gênant d'exclure RINVOQ, dans la mesure où il est inclus dans la stratégie thérapeutique. Du coup, si on donne une certaine évaluation, elle sera différente de celle qui a été faite pour l'adulte.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Qu'est-ce que c'était pour l'adulte ?

Un chef de projet, pour la HAS.- L'ASMR d'ADTRALZA pour l'adulte, c'était « ADTRALZA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu 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-indication à la ciclosporine. »

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est une ASMR V dans la stratégie.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Une ASMR III dans la stratégie comme DUPIXENT, cela ne va pas ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- À ce moment-là, cela veut dire qu'on le situe par rapport à RINVOQ, puisqu'actuellement dans la stratégie il y a RINVOQ.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Alors une ASMR III versus placebo comme DUPIXENT.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je pense qu'exclure RINVOQ, cela ne va pas. Je pense qu'il faut marquer contre placebo, et nous nous donnerons un peu de temps pour discuter le wording.

Mme KELLEY, pour la HAS.- C'est vrai que l'ASMR III versus placebo, ce serait une première qui ne nous convient que modérément. Nous proposons, si vous en êtes tous d'accord, de faire voter une ASMR III comme DUPIXENT dans la stratégie. Nous ne parlons pas de RINVOQ, mais comme il est prévu que nous le réévaluions très prochainement, nous concluons sur le cas de RINVOQ et de son ASMR dans les semaines qui viennent.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- D'accord, nous votons pour ou contre une ASMR III dans la stratégie comme DUPIXENT.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants. Il y a 14 voix pour et 4 abstentions.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Nous reviendrons sur le wording définitivement et nous reviendrons sur RINVOQ.

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