



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 octobre 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. OPZELURA - Examen – Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Nous allons passer aux inscriptions et nous commençons par OPZELURA qui va nous être présenté par notre chef de projet avec une contribution de l'Association française du vitiligo et comme expert, nous allons faire entrer Monsieur Guillot.

(Bernard Guillot et Alice Phan rejoignent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Bernard et Alice. Merci de nous rejoindre pour l'examen du dossier OPZELURA qui va être présenté par notre chef de projet. Nous aurons ensuite la contribution de l'Association française du vitiligo et puis vous deux en tant qu'experts.

Je propose de commencer par Bernard pour l'adulte, puis Alice pour l'enfant.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt. Il n'a pas été mis en évidence de lien d'intérêt pour les deux experts.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à toutes et à tous. Vous allez examiner la demande d'inscription d'OPZELURA en ville et à l'hôpital, au dosage de 15 milligrammes par gramme de crème dans l'indication obtenue en avril 2023, et concernant le traitement du vitiligo non segmentaire avec atteinte faciale chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans.

Il s'agit d'un anti-JAK à formulation topique en crème, dont le principe actif est le ruxolitinib. Concernant la posologie, le RCP recommande l'application deux fois par jour d'une fine couche de crème sur les zones dépigmentées de la peau, et sur un maximum de 10 % de la surface corporelle, avec un intervalle minimum de 8 heures entre deux applications de crème afin d'éviter tout risque d'exposition systémique. Le laboratoire revendique un SMR important dans le périmètre de l'AMM, une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique, et un ISP.

Concernant les données disponibles, la demande du laboratoire repose principalement sur les résultats de deux études, l'étude TRuE-V1 et l'étude TRuE-V2. Il s'agissait de deux études de phase 3 comparatives randomisées en double aveugle et multicentriques, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du ruxolitinib en crème par rapport à un placebo également en crème, en termes de repigmentation chez des patients adolescents à partir de 12 ans et adultes, ayant un vitiligo non segmentaire avec une atteinte au niveau du visage.

Le laboratoire a eu recours au score VASI, sur le même modèle que le score PASI dans le psoriasis. C'est un outil validé par différentes études pour évaluer la sévérité du vitiligo en quantifiant la dépigmentation. Il peut être décliné en plusieurs sous-scores selon la localisation de l'atteinte. Il y a le F-VASI, qui est spécifique du visage, et le T-VASI pour le reste du corps.

Je dis un mot sur la population incluse dans les études. Il s'agissait d'adultes et d'adolescents de 12 ans et plus avec un vitiligo non segmentaire avec une zone dépigmentée comprenant au moins une atteinte sur 0,5 % de la surface du visage, au moins 3 % de la surface corporelle

des zones non faciales, et une surface corporelle totale du vitiligo ne dépassant pas 10 % de la surface corporelle totale.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients répondeurs F-VASI75 à la semaine 24, correspondant à une amélioration de 75 % ou plus de repigmentation sur le visage. Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés, on avait notamment l'amélioration d'au moins 90 % de la repigmentation du visage par rapport à l'inclusion — un critère plus strict — et l'amélioration d'au moins 50 % de la repigmentation sur le reste du corps par rapport à l'inclusion.

Au niveau des résultats, le ruxolitinib a été supérieur au placebo sur le critère de jugement principal dans les deux études avec une différence respective versus placebo de 22,8 % et de 19,5 % dans les études TRuE-V1 et TRuE-V2. Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés, le ruxolitinib a été supérieur au placebo sur l'ensemble de ces critères et dans les deux études.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au Docteur Alice Phan et au Professeur Bernard Guillot, et comme le disait Pierre, nous avons d'abord une contribution de l'Association française du vitiligo.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Bonjour à toutes et à tous, je vais donc présenter la contribution de l'Association des personnes atteintes d'un vitiligo. C'est une association non agréée. Cette association a publié des photos pour montrer un peu les atteintes des personnes concernées, avec des qualificatifs qui vont de « vache normande » à « panda » et à « dalmatien », donc vous comprendrez l'impact stigmatisant de cette maladie.

Cette maladie touche les mains pour 82 % des personnes, le visage pour 76 %, les poignets pour 69 %, les aisselles pour 62 %, les pieds pour 62 %, les coudes pour 61 %, et la bouche. L'apparition de zones dépigmentées est progressive et peut être explosive. C'est une maladie qui apparaît à n'importe quel âge, mais 30 % des cas apparaissent avant l'âge de 30 ans. Ce sont des poussées incontrôlables et qui arrivent sans aucune prévision.

Les atteintes pour les personnes impliquent des conséquences importantes, avec un repli sur soi, un isolement, la dépression, le suicide. Pour les personnes scolarisées, les enfants, c'est du harcèlement, une phobie scolaire, un isolement, un état dépressif pouvant conduire au suicide. Au niveau professionnel, c'est une mise à l'écart, un retard/arrêt de la progression salariale, un licenciement. S'agissant de la vie intime, souvent les zones génitales sont atteintes, entraînant un repli sur soi, des difficultés à rentrer en contact. Une dimension génétique de la maladie conduit à de la peur et un refus d'avoir des enfants. Au niveau familial, ça a un isolement des enfants atteints pour ne pas attirer l'attention et ne pas jeter l'opprobre de la maladie sur l'ensemble de la famille.

Historiquement, le vitiligo était comparé à la lèpre et cette comparaison reste prégnante dans notre société.

C'est redit plusieurs fois, la dépression peut conduire les personnes atteintes au suicide. Il n'y a aucun traitement à ce jour qui a une AMM spécifique dans le vitiligo. C'est l'isolement des patients qui est le plus retracé par l'association, qui nécessite un soutien psychologique. Sur

leur étude réalisée, 66,52 % des personnes atteintes de vitiligo ont une angoisse permanente sur l'extension possible de la maladie. Il y a la solitude face à la maladie pour 58,77 % des malades atteints.

La maladie est vue comme un handicap pour tout le cours de leur vie pour 42 % des personnes, et il y a un repli sur soi pour 58,80 % des personnes atteintes, une estime de soi très dégradée pour 35,81 % des personnes atteintes, un repli sur soi, un isolement, la dépression, des tentatives de suicide pour 45,49 % des personnes. Il y a une nuisance dans leur vie professionnelle pour 77,62 % des personnes. La vie sexuelle est très affectée en raison de la dermatite pour 52,24 % des personnes. Il y a une nuisance de la vie professionnelle pour 70,03 % des personnes.

De plus, la maladie provoque du mal à s'endormir à cause de la dermatite. On se sent rejeté et ostracisé à cause de la dermatite également. On sent que les gens ont un regard de dégoût en raison de cette dermatose. Les personnes atteintes sont découragées à cause de leur état de la peau. C'est un sentiment d'abandon médical par la recherche, l'absence de prise en charge. Le tableau de la situation des malades aux taches blanches est donc bien noir, et les études les plus récentes ne constatent pas d'amélioration.

Il est à noter que le médicament a reçu une AMM européenne pour les adultes et les enfants à partir de 12 ans, ce qui permet de traiter le vitiligo et de tenter d'endiguer son développement pour une des périodes les plus critiques, qui est l'adolescence.

Je passe sur les études scientifiques qui vont nous être présentées.

Concernant l'impact sur la famille, les lieux de vacances sont impactés, évitant le soleil, avec une activité de plein air restreinte, des habits longs systématiques pour éviter l'exposition solaire.

Actuellement, il n'y a aucun médicament ayant une AMM dans le cadre du vitiligo, et donc aucun remboursement. C'est un no man's land dangereux, avec un déséquilibre psychologique et un recours aux pratiques de traitement exotiques, non remboursées, se mêlant à des plantes inconnues et dangereuses. Des commerçants en médecine parallèle connaissent le désarroi des malades et s'engouffrent dans cette brèche.

Il y a aussi le corps médical qui délaisse ses patients parce que quand ils arrivent avec un diagnostic de vitiligo, beaucoup de médecins n'acceptent pas de prendre en charge ces patients qui ont une errance médicale alors qu'ils devraient être accompagnés sur le plan psychologique et avec des traitements.

Il y a des traitements à base de cortisone, par voie locale ou générale pour les patients qui sont en phase progressive. Est également utilisé le tacrolimus associé à de la photothérapie pour le visage. L'impact sur la qualité de vie des patients ne doit pas être négligé. Le soutien psychothérapique est essentiel, mais provoque un reste à charge pour les patients, parce que ce n'est pas forcément remboursé. Il y a donc un retentissement aussi sur la vie sociale de ces patients, avec des restes à charge importants.

Ils espèrent donc que ce traitement sera remboursé et pris par la solidarité nationale, puisqu'il a l'air de fonctionner. Ils espèrent vraiment une prise en charge pour ne pas avoir de non-remboursement et impacter la vie personnelle.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Catherine. Bernard, c'est à toi.

M. le Pr GUILLOT.- Je crois que Catherine a parfaitement bien fait passer le ressenti des patients par le biais de l'association. C'est une association très active et très tournée vers la collaboration avec les médecins. C'est une association assez intéressante. Pour les patients, c'est vraiment une grosse difficulté parce qu'effectivement, beaucoup de médecins disent « il n'y a rien à faire, donc retournez chez vous, on ne fait rien de spécial ».

Le vitiligo est une maladie auto-immune, dirigée contre les mélanocytes, les cellules pigmentées. Ces cellules pigmentées vont disparaître, laissant évidemment la place à des plages cutanées sans pigment. Cela peut siéger n'importe où, mais bien entendu, le visage et le dos des mains sont des localisations vraiment préférentielles, ainsi que les organes génitaux, ce qui pose des problèmes évidents de vécu. Cela touche tous les âges. Cela commence souvent dans l'enfance, peut-être un peu plus souvent que ce qui a été dit, mais cela peut survenir à n'importe quel âge, hommes comme femmes, et il n'y a pas de phototype prédisposé. Ce n'est pas parce que vous avez la peau claire ou foncée que vous ferez plus facilement un vitiligo. Simplement, quand vous avez la peau claire, cela se voit un peu moins que quand vous avez la peau foncée.

Le retentissement psychosocial a été mentionné, mais il faut vraiment insister parce que c'est très mal vécu. Il a été évoqué la comparaison avec la lèpre et il faut savoir que dans les personnes qui sont d'origine culturelle de zones d'endémie de la lèpre, c'est extrêmement prégnant. Les gens demandent vraiment de l'aide parce qu'ils peuvent être considérés comme étant lépreux. Vous vous souvenez que dans la lèpre, il y a des tâches dépigmentées, mais ce n'est pas tout à fait le même aspect clinique que le vitiligo, mais enfin, c'est vrai pour les médecins, ce n'est pas vrai pour les patients.

Il n'y a pas rien à faire, et très clairement, la stratégie thérapeutique aujourd'hui en première ligne, ce sont les dermocorticoïdes puissants qui sont indiqués associés aux ultraviolets, notamment les ultraviolets B si possible. Cela permet de bloquer l'évolution du vitiligo, c'est le premier objectif du traitement, et deuxièmement d'obtenir un certain nombre de repigmentations. Simplement, c'est mal codifié et mal évalué parce que c'est un traitement un peu historique. Bien entendu, dermocorticoïdes et UV sont pris en charge par la solidarité nationale aujourd'hui.

Une des difficultés est que les corticoïdes puissants voire très puissants sont contre-indiqués sur le visage alors que c'est évidemment la zone prioritaire qu'on veut traiter, mais on ne peut pas dire qu'on ne peut pas utiliser des dermocorticoïdes moins forts sur le visage, notamment chez l'adulte. Chez l'enfant, je pense qu'Alice en parlera, on peut éventuellement le faire sous surveillance assez stricte pour éviter les effets secondaires de ces corticothérapies locales.

Il y a un traitement qui est très utilisé hors AMM, c'est le tacrolimus, là aussi associé aux UV, qui donne des résultats assez intéressants. Le problème, c'est que comme c'est hors AMM, c'est en effet non remboursé et c'est un produit qui est assez cher.

Il faut savoir que la société de dermatologie a sollicité l'ANSM pour obtenir un accès compassionnel dans un cadre de prescription compassionnel, que tout est en place, tout est accepté, mais les laboratoires ne sont pas capables de fournir le produit, donc le CPC n'est pas activé, mais on espère qu'il sera activé assez rapidement maintenant.

Quelle que soit la situation, il y a les soins cosmétiques, le maquillage médical. Le maquillage médical est extrêmement important, cela peut permettre de passer des périodes, cela peut aussi permettre à des personnes, dans des manifestations sociales, de cacher leur vitiligo de manière assez efficace. Dans la plupart des centres de dermatologie, il y a maintenant des infirmières spécialisées pour aider les patients dans cette direction.

Très clairement, il n'y a pas rien à faire. Néanmoins, le besoin est très mal couvert, d'une part en termes de remboursement parce qu'en dehors des corticoïdes et des JAK-inhibiteurs, rien n'est remboursé, le maquillage médical n'est évidemment pas remboursé.

Les comparateurs cliniquement pertinents sont surtout les dermocorticoïdes et éventuellement le tacrolimus, mais qui est hors AMM. Il y a beaucoup d'études sur le tacrolimus, y compris des essais contrôlés randomisés concernant cette pathologie.

Le dossier est assez bien monté. Il y a deux études pivots de phase 3, TRuE-V1 et TRuE-V2. C'est la même méthodologie, c'est du double aveugle contre l'excipient. Nous y reviendrons. C'est multicentrique. Il y a les critères habituels d'une étude de phase 3 de qualité. Sur la représentativité de la population étudiée, je crois que l'on peut dire que oui, c'est représentatif de la population de l'AMM et notamment avec des enfants de 12 à 18 ans. 10 % de la population des études représentent des personnes de 12 à 18 ans, donc une cohorte qui n'est pas négligeable.

Là où pour moi l'étude est un peu en défaut, c'est sur le choix du comparateur. Ils ont pris l'excipient de la crème. Pourquoi pas ? Cela fait un équivalent d'un placebo. Ce n'est pas une dermatose inflammatoire au sens strict, donc l'excipient n'aura de toute façon aucun effet sur la maladie. C'est donc un placebo. On aurait pu choisir un dermocorticoïde puissant sur les zones autres que le visage, cela aurait été intéressant. On aurait pu avoir des dermocorticoïdes de puissance modérée sur le visage et on aurait éventuellement pu avoir le tacrolimus, mais encore une fois, comme il n'a pas d'AMM, c'était plus contestable.

Je le regrette parce que notamment sur les zones hors visage qui sont incluses dans le protocole, même si le critère de jugement principal est le F-VASI, cela aurait permis de mieux positionner ce produit par rapport aux dermocorticoïdes.

Concernant la pertinence clinique du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires, oui, le VASI est un critère consensuel adapté qui mesure parfaitement bien l'importance de la maladie et son évolution, donc là, il n'y a absolument aucune critique à avoir.

La quantité d'effet observée est relativement modeste, puisque vous voyez qu'on est à 30 versus 7 et 30 versus 11, avec donc entre 19 % et 22 % de différentiel. Si on est à 30 %, cela veut dire qu'il y a quand même 70 % des personnes qui n'atteignent pas le F-VASI75. Je viens de dire que le VASI-75 est adapté, mais comme vous le savez, cela veut dire qu'il y a 75 % de

la repigmentation donc il reste encore 25 % des surfaces qui ne sont pas repigmentées. C'est un effet que je qualifie donc de réel, mais modeste.

Concernant la tolérance, vous connaissez bien le ruxolitinib, c'est un produit que vous avez déjà vu dans beaucoup d'autres indications. C'est la première fois qu'on le voit en local en France et l'intolérance en local, ce sont des acnés sur des zones d'application, un prurit sur les zones d'application, par contre il n'y a pas eu d'alerte du tout sur les problèmes systémiques. Vous savez que le ruxolitinib est en surveillance par rapport au risque carcinogène notamment et notamment carcinogène cutané dans des indications notamment hématologiques. Il n'y a pas eu d'alerte sur les problèmes systémiques avec le ruxolitinib topique.

Dans les comparateurs et dans la stratégie, je n'ai pas parlé de la corticothérapie générale. Elle est quelque fois utilisée sous forme de « pulse therapy », c'est-à-dire de fortes doses brèves, essentiellement sur les vitiligos très rapidement évolutifs, pour essayer de bloquer l'extension de la maladie. Ce n'est pas un traitement utilisé de manière très consensuelle par tous les centres en raison du risque de corticodépendance chez ces patients, avec tous les effets secondaires délétères de cette corticodépendance.

Concernant l'apport thérapeutique, l'impact sur la mortalité est de zéro, ce n'est pas la question. Sur la morbidité, oui, le VAS175 est très clairement amélioré par rapport au placebo chez un tiers des malades à la semaine 24. Il y a une amélioration de la morbidité, encore une fois modeste, mais réelle, et je souligne « réelle ».

Il n'y a pas d'impact sur l'organisation des soins ou de modification de la prise en charge, qui est d'appliquer du ruxolitinib ou un dermocorticoïde ou du tacrolimus. Bien sûr, le ruxolitinib n'a jamais été testé avec les UV, c'est trop tôt. Il faudra peut-être le faire par la suite donc les gens qui auront reçu du ruxolitinib, on ne va pas leur mettre des UV derrière alors que si on leur met des dermocorticoïdes on va leur mettre des UV derrière, mais on ne peut pas dire que cela modifie le parcours du patient.

Concernant l'impact sur la qualité de vie, alors que c'est une maladie pour laquelle l'impact de la maladie est majeur, c'est vraiment dommage que la qualité de vie n'ait pas été étudiée dans les critères de jugement secondaires hiérarchisés parce que cela aurait pu donner des arguments puissants, et on aurait été content de savoir si vraiment les patients sont satisfaits et ont une qualité de vie améliorée, même s'ils ont encore une fois des résultats relativement modestes. On ne peut pas l'apprécier, je ne peux rien vous dire sur la qualité de vie, c'est purement exploratoire.

Concernant la place du médicament dans la stratégie, là aussi, on ne sait pas. C'est le premier médicament qui a l'AMM donc évidemment, on va dire que sa place est la première ligne. Néanmoins, le design de l'étude, et notamment l'absence de dermocorticoïdes sur les zones hors visage, ne permet pas trop de répondre à cette question. Il est certain que dès qu'il va être disponible et remboursé, il sera utilisé très largement par les praticiens et il sera sollicité très, très largement par les patients pour être utilisé en première ligne, ce qui est logique, ce qui est raisonnable et ce qui est tout à fait normal.

Après, compte tenu des résultats, il y a un certain nombre de patients qui seront obligés de repasser aux dermocorticoïdes voire au tacrolimus si le cadre de prescription compassionnel est libéré et efficace.

La population cible est importante. Le vitiligo n'est pas une maladie rare du tout. C'est une maladie orpheline dans le sens où il n'y a pas de traitement jusqu'à présent, mais ce n'est pas une maladie rare. C'est de l'ordre de 70 000 à 110 000 patients, cela me paraît être un chiffre acceptable.

Concernant les recommandations, je crois qu'il faut vraiment insister sur le fait que l'étude a été faite avec des surfaces corporelles totales inférieures ou égales à 10 %. Il faut absolument respecter cette surface d'application. L'absorption du produit est très faible, mais elle a été étudiée dans le cadre de cette surface d'application et il faut tout de même se méfier, si on augmente la surface d'application, et bien que la peau ne soit pas lésée. Il n'y a pas de passage augmenté par la lésion de la peau comme on peut le voir dans des peaux très inflammatoires voire érosives. Néanmoins, il y a un tout petit passage. Si on augmente la surface, on augmente le passage, et là on ne sait pas du tout si on est à l'abri ou pas d'effets systémiques potentiels du traitement. Cela n'a pas été testé.

Voilà ce que j'avais à vous dire sur cette maladie qui laisse beaucoup de gens en désarroi.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Bernard. Alice ?

Mme le Dr PHAN.- Bonjour à tous. Je ne vais pas revenir sur le vitiligo et le fort impact qui a été repris par l'association. Chez les jeunes, les adolescents, on voit plutôt des vitiligos plus segmentaires que non segmentaires, mais quand même, le vitiligo chez les jeunes est assez fréquent, donc il est bien que les adolescents de 12 à 18 ans puissent être concernés par cette AMM.

La stratégie, le Professeur Guinot vous en a parlé. Là, je vous ai mis les recommandations de la dernière conférence de consensus internationale qui a été publiée récemment, qui reprennent ce qui avait été avant. En première ligne, ce sont les immunomodulateurs topiques et les dermocorticoïdes. Chez l'enfant, en pratique, on n'aime pas trop appliquer des dermocorticoïdes sur le visage, surtout autour des paupières, surtout que dans le vitiligo, il faut utiliser des corticoïdes forts, voire très forts, donc ce n'est pas trop adapté. Par contre, le tacrolimus est quand même utilisé, certes hors AMM, et plutôt le 0,1 %, qui n'a pas l'AMM chez l'enfant en dessous de 16 ans et qui est utilisé plutôt dans la dermatite atopique.

Il y a quand même quelques études chez l'enfant — bien sûr ce ne sont pas de grandes études — qui ont montré qu'il y avait une efficacité à peu près similaire des dermocorticoïdes versus tacrolimus, en tout cas chez l'enfant. La photothérapie, certains l'utilisent avec les UV B, avec des lampes que les gens achètent. Personnellement, je ne le fais pas, mais certains le font parce qu'ils disent qu'il n'y a pas de risque de mélanome. Moi, je ne l'utilise pas.

On peut aussi utiliser les mini-pulses chez l'enfant. Certains centres le font, d'autres non. Je ne le fais pas parce que je trouve que c'est assez contraignant, sur plusieurs mois. Ce sont des adolescents qui sont en phase de croissance, qui ont souvent des vergetures. Je ne l'utilise pas, mais ce sont des choses qui sont proposées dans la pratique clinique par certains experts.

Concernant les comparateurs, je suis d'accord avec ce que dit Monsieur Guillot. Certes, il n'y a pas de comparateur qui ait l'AMM, mais les dermocorticoïdes et le tacrolimus sont beaucoup utilisés dans cette pathologie. On le fait. On ne laisse pas les gens sans traitement s'il y a une forte demande.

Dans les études présentées, la population est assez représentative. Il n'y a que 10 % d'adolescents de 12 à 18 ans, ce qui fait environ 55 adolescents. Cela peut être un peu critiquable, mais je trouve que ce n'est déjà pas mal. Concernant le choix du comparateur, c'est vrai que même s'il n'y a pas de médicament avec l'AMM, on aurait bien aimé avoir quelque chose versus dermocorticoïdes, sur les zones hors visage, ou versus tacrolimus.

Je ne reviens pas sur le critère de jugement. Je n'ai pas très bien compris pourquoi on pouvait inclure le tronc, et finalement ce n'est quasiment que le visage qui a été évalué. Je pense que c'est parce que c'est beaucoup plus affichant et invalidant et que c'est le site qui a le plus de potentiel de repigmentation par rapport au reste du corps.

L'évaluation a été faite à 6 mois. Je pense qu'il aurait été intéressant de maintenir le double aveugle sur au moins 1 an, parce que la repigmentation est très longue. On sait que sur une année, vous avez une variabilité en fonction de la saison. Les gens repigmentent beaucoup plus au printemps-été qu'en automne-hiver. Je ne sais pas quelles étaient les saisons des inclusions, mais sur 1 an, cela aurait été un peu plus intéressant et cela aurait peut-être donné la chance à certaines zones de repigmenter spontanément, parce qu'il y a de la repigmentation spontanée. Je pense que c'est autour de 20 %, si on reprend toutes les petites études qui ont été publiées. L'effet placebo est environ de 20 %.

Je suis d'accord aussi sur l'effet observé. La différence est réelle avec le placebo, avec le véhicule, avec une différence d'environ 20 % de répondeurs. Cela reste quand même modéré, parce que ce n'est pas non plus une repigmentation complète. L'efficacité est réelle, mais modérée. La tolérance est plutôt bonne, avec surtout des effets indésirables locaux. Il n'y a pas de passage systémique significatif, mais pour cette utilisation inférieure à 10 % de la surface corporelle.

Je ne reviens pas sur l'impact. Je dirais que c'est plutôt modéré. L'efficacité est réelle, mais modérée, sur une repigmentation qui n'est pas tout à fait complète, avec un caractère plutôt suspensif. Il n'y a pas de différence entre la réponse des adolescents versus groupe adultes. C'est à peu près similaire. D'ailleurs, on ne voit pas pourquoi ce serait différent.

Il n'y a pas d'impact sur l'organisation des soins parce que cela ne change pas grand-chose par rapport aux autres topiques. Il n'y a pas d'impact démontré sur la qualité de vie, mais je me demande si ce n'est pas parce que la repigmentation n'est pas complète. Que les gens aient des taches à 50 % de leur visage ou à 25 %, cela reste tout aussi gênant. Peut-être que c'est pour cela que vous n'avez pas d'amélioration de votre qualité de vie tant que vous n'avez pas une repigmentation complète.

Concernant la place du médicament, il vient en première ligne, au même titre que les autres immunomodulateurs topiques, et notamment les inhibiteurs de la calcineurine.

Comme remarque, je voulais dire qu'il était dommage que nous n'ayons pas plus de données d'efficacité sur les zones hors visage. Il y a très peu de choses, il y a le VASI50, qui est quand même un critère d'une efficacité qui n'est pas non plus incroyable. C'est quand même un immunosuppresseur donc le traitement est appliqué sur le long terme. Il semble qu'il soit suspensif, donc il va falloir le continuer pour maintenir une réponse de repigmentation, et comme on voit qu'il va peut-être y avoir des programmes d'études avec une photothérapie associée à ces immunomodulateurs, il faut vraiment avoir une surveillance à long terme pour voir s'il n'y a pas un risque carcinogène cutané, vraiment à très long terme, avec des carcinomes plus que des mélanomes.

Je crois que je n'ai rien oublié.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci à tous les deux pour vos présentations très complètes. Il y a plusieurs questions. Jean-Christophe Lega ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci, Alice et Bernard, pour vos présentations. Nous avons compris qu'il y avait des traitements qui sont pertinents et qui auraient pu être utilisés comme comparateurs, donc je trouve particulièrement révoltant qu'on ait pu, au vu du fardeau psychosocial, utiliser un bras placebo pour ces jeunes et ces adultes.

La doctrine de la HAS stipule qu'en l'absence de l'utilisation d'un traitement actif, on doit conduire un SMR insuffisant dans nos votes. Pourrions-nous imaginer de voter une ASMR V, en comparaison indirecte avec une quantité d'effet modeste du tacrolimus et des corticoïdes, en plaçant ces stratégies à peu près au même niveau ? Cela vous paraît-il déraisonnable ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Je fais un petit bémol par rapport à ce que tu dis pour les corticoïdes sur le visage.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Oui, ou le tacrolimus sur le visage. Il n'y a pas d'impasse thérapeutique. En tout cas, on n'est pas capable d'évaluer l'amélioration du service médical rendu. Encore une fois, je ne sais pas comment l'EMA ou les comités éthiques se positionnent. Il n'y a pas eu de traitement efficace proposé aux patients inclus pour un tiers d'entre eux.

Quand on voit les essais, ils ne sont pas faciles à lire. Sur le tacrolimus, ce sont des essais qui sont parfois vides, avec des critères d'évaluation qui sont différents. On a l'impression que ce sont des tables d'effet qui sont à peu près similaires. Si on se place encore une fois en tant que clinicien dans une perspective de comparaison indirecte, peut-on considérer que la quantité d'effet de ce produit est à peu près identique au tacrolimus sur le visage et aux doses de corticoïdes d'activité importante sur le reste du corps ?

M. le Pr GUILLOT.- Veux-tu répondre, Alice ?

Mme le Dr PHAN.- Le problème du tacrolimus, c'est que c'est plutôt le 0,1 % qui est efficace. Il n'y a pas d'AMM, donc il n'y a pas de remboursement. Il est compliqué de le prescrire même hors AMM chez les enfants de moins de 16 ans. Peut-être que c'est plus facile chez l'adulte. J'ai dit que c'était quand même justifié qu'il n'y ait pas de comparateur cliniquement pertinent, parce qu'au final, quand un médicament n'a pas l'AMM, il est compliqué de le

prescrire chez l'enfant, même en l'expliquant. Pour les dermocorticoïdes, je ne l'utilise pas trop sur le visage à long terme, pendant plusieurs mois.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Et chez l'adulte ?

M. le Pr GUILLOT.- En fait, ce qui est un peu dommage, c'est qu'ils ont voulu battre deux objectifs à la fois, notamment le visage, dont la prise en charge est particulière à cause de la contre-indication des dermocorticoïdes très puissants sur le visage, y compris chez l'adulte. Il aurait presque fallu faire deux études, une étude visage et une étude corps. Sur l'étude visage, l'absence de comparateur dans un des bras avec le placebo comme comparateur était acceptable. Sur le corps, non, ce n'est absolument pas acceptable. Ils ont voulu faire les deux parce qu'ils ont intérêt à ce que le produit soit diffusé plus largement que sur la surface du visage, pour des raisons mathématiques, mais du coup, cela aboutit au fait qu'on ne sait pas placer ce produit dans la stratégie.

Tu dis à juste titre que dans des comparaisons indirectes – et Sylvie, bouche-toi les oreilles sur ce que je vais dire s'il te plaît – c'est évident qu'on est dans des quantités d'effet qui sont grossièrement du même niveau au bémol près que très souvent, les études sont avec tacrolimus ou corticoïdes + UV, donc l'action des UV est aussi enregistrée, mais on est très à la louche. On ne peut pas dire qu'avec le ruxolitinib, quand on a en tête le résultat des autres produits, on ait l'impression d'un raz-de-marée d'efficacité extraordinaire. On est à 30 % d'efficacité sur un critère qui est modeste, le VASI75. Je rappelle que pour le psoriasis, on est sur les PASI90, les PASI100. Il y a bien longtemps qu'on a abandonné le PASI-75 parce qu'avec 75 % d'amélioration d'une dermatose, c'est qu'elle est toujours là, Alice l'a très bien dit. Si vous avez encore 25 % de votre vitiligo sur la figure, eh bien vous avez toujours votre vitiligo sur la figure.

Après, en tant qu'experts, nous n'avons pas trop à nous prononcer sur l'ASMR ou pas. Est-ce que le fait que ce soit le premier qui a l'AMM et qui a démontré une efficacité justifie qu'on bonifie l'ASMR ? C'est à vous d'en discuter. Il faut absolument que ce produit soit disponible pour les patients, c'est le message majeur, et je pense qu'il a des arguments pour être disponible. Après, concernant l'ASMR, rien ne me choquerait, sauf l'ASMR I.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Albert ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- J'ai entendu que d'une part, c'est un médicament suspensif, donc dès qu'on l'arrête cela va revenir. Deuxièmement, l'intérêt du médicament est uniquement — mais non des moindres — d'atténuer l'impact psychosocial. J'entends, parce que nous l'avons tous vu, que vous avez aussi des patients qui arrivent, par des crèmes cosmétiques, à masquer considérablement ce vitiligo au niveau du visage.

Je me demande, avec la contrainte qu'il faut passer ce médicament deux fois, matin et soir, s'il y a un vrai bénéfice, même s'il y a aussi une différence de coût, par rapport à un cosmétique qui va masquer et qui va avoir un effet recouvrant et avec lequel on pourrait considérer voir disparaître tout le vitiligo au niveau du visage. Finalement, je suis un peu comme Jean-Christophe, j'ai du mal à voir le bénéfice de ce médicament, ce d'autant plus que cela ne prévient pas les cancers de la peau pour ceux qui ne seraient pas traités. Il n'y a pas de vrai impact autre qu'un impact — qui je répète, est un impact important — esthétique. Je suis

perplexe surtout que, comme Alice l'a répété, c'est quand même un traitement immunosuppresseur.

M. le Pr GUILLOT.- D'une part, le maquillage, c'est très coûteux, Albert. C'est très « time consuming ». Viens voir notre infirmière en consultation sur le maquillage médical. C'est très long. C'est l'application d'au moins deux produits successifs. Il ne faut pas déborder, parce que sinon tu modifies la peau autour. C'est très utile, et il faut encourager les gens à faire du maquillage médical, mais le faire au quotidien, c'est juste compliqué. La durée de vie du maquillage sur le visage est relativement limitée aussi. Éventuellement, si tu as prévu la journée et que tu as une soirée derrière, tu as toutes les chances d'être obligé de te remaquiller avant de sortir. Il y a pas mal de contraintes et encore une fois, c'est ch...

Il y a un point que tu soulignes sur les risques de cancer. C'est quelque chose assez contre-intuitif, mais les peaux de vitiligo ne font pas plus, voire font moins de cancers que les peaux non vitiligineuses, vraisemblablement à cause de la réaction immunitaire et de l'immunomodification de cette maladie auto-immune locale. On n'est pas très inquiet.

Nous avons beaucoup travaillé, lors de la demande du cadre de prescription compassionnelle sur le tacrolimus et les risques de cancer, etc., qui avaient été énoncés par rapport à la dermatite atopique, mais très clairement, là, on n'a pas ce risque. Les vitiligos ne font pas de tumeurs cutanées sur leurs plaques de vitiligo. C'est connu et il y a des études cas-témoins énormes qui ont été faites, notamment en Corée, qui démontrent très bien que la peau vitiligineuse ne fait pas de cancer cutané. Il n'y a pas de mélanome pour une raison très simple qui est qu'il n'y a plus de mélanocytes donc il est compliqué de faire un mélanome sans mélanocytes. Il n'y a pas non plus de carcinome ce qui autorise l'utilisation des UV.

Là aussi, on dit souvent, et cela a été dit par l'association de patients, qu'il faut éviter le soleil. Il faut éviter le soleil puisqu'il n'y a pas de photoprotection donc on peut rougir plus vite, mais on ne va pas augmenter son risque de cancer. On va rougir donc ce sera inconfortable, mais je rappelle que le deuxième point de traitement, ce sont les corticoïdes + les UV. On met ces gens dans des cabines où ils achètent des lampes pour se faire des UV à domicile parce qu'on sait que cela va augmenter la pigmentation. Les UV, notamment à petites doses, sont capables de favoriser la refunctionalisation des mélanocytes dormants.

Je pense qu'il y a vraiment la place pour un vrai médicament, que ce médicament est le premier, dont acte, et que vraiment les gens en ont besoin. On ne peut pas seulement les renvoyer sur le camouflage, qui encore une fois est extrêmement prenant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je crois qu'on ne peut pas considérer que ce soit uniquement cosmétique, dans la mesure où nous avons entendu tout à l'heure qu'il y avait des suicides en rapport avec cette maladie. C'est quand même majeur.

Je suis désolé, le temps est passé. Je vais remercier nos deux experts à moins qu'Alice veuille commenter sur ce point-là.

Mme le Dr PHAN.- Je suis d'accord, c'est un médicament que nous attendons tous, qui est certes à visée esthétique, mais en général les enfants ne font pas le camouflage, ni les

adolescents, et c'est quelque chose de difficile à faire que de se maquiller pour couvrir des plaques blanches.

Concernant le risque carcinogène, c'est sûr qu'il n'a pas été démontré avec le tacrolimus. S'agissant d'enfants, on a toujours une part d'inconnu. Surtout, si ce sont des thérapeutiques associées à de la photothérapie, même si ce sont des UV B, il faut quand même rester prudent. Souvent, ce sont des gens qui ne vont pas non plus au soleil. Ils se protègent puisque de toute façon ils rougissent, contrairement aux personnes qui sont pigmentées, donc ils ont une protection solaire qui, je trouve, est presque spontanée, parce que finalement ils rougissent assez vite sur leurs plaques blanches.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci, Alice et Bernard, pour vos présentations et vos réponses à nos questions. Merci et bonne journée.

(Bernard Guillot et Alice Phan quittent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis désolé, nous sommes un peu pressés par le temps même si, j'ai oublié de vous le dire tout à l'heure, nous aurons un dossier un moins que nous allons reporter. Il y a peut-être malgré tout des questions en l'absence des experts pour que nous débattions un peu. Dominique ?

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Pour la durée du traitement, j'étais d'accord avec Albert. Je pense que l'effet systémique, au bout d'un certain temps, on doit peut-être en tenir compte, surtout si c'est mal appliqué.

Il y avait également l'histoire de la femme enceinte ou qui pourrait le devenir. Je pense qu'il faut une contraception. Est-ce que c'est prévu ?

D'autre part, est-ce que la première délivrance ne devrait pas être réservée à des spécialistes ? C'était mes trois questions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Pour la délivrance réservée aux spécialistes, je pense que c'est le cas. Pour la grossesse, je laisse le chef de projet répondre.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y a une contre-indication en cas de grossesse et allaitement.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Pour les femmes qui pourraient tomber enceintes, y a-t-il une contraception obligatoire ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Pas à ma connaissance, et je ne le vois pas non plus dans les mises en garde du RCP.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Ce serait peut-être à approfondir. C'est ce que je pense.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous pouvons tout à fait l'insérer dans les recommandations de l'avis.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui. Est-ce que l'ANSM veut s'exprimer là-dessus ? Je ne sais pas s'il y a quelqu'un de l'ANSM.

Mme FAIDI, pour l'ANSM.- Je n'ai pas d'élément.

; M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Dominique, tu avais une troisième question ?

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- C'était concernant la prescription restreinte aux spécialistes, du moins la première délivrance.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est le cas.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, c'est le cas.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Il faut une bonne information sur l'application. Je sais que c'est un peu le problème des dermocorticoïdes. Surtout si on a un médicament qui marche bien, les patients ont tendance à en abuser. Là, il faut vraiment faire passer une bonne information là-dessus.

M. le Pr COCHAT, Président.- Absolument. Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'ai noté qu'il y avait 20 % des malades qui avaient une pathologie associée, donc je me demandais si la population était hétérogène et si cela pouvait jouer comme un modificateur d'effet sur le traitement, mais les experts sont partis.

Enfin, comme il y avait un déséquilibre sur le sexe, je me demandais si le sexe impactait l'effet du traitement, puisqu'il y a plus de femmes dans l'un des deux essais, dans le bras ruxolitinib que dans le bras placebo.

Je me demandais si le ruxolitinib avait un effet sur la pelade ou le psoriasis puisque ce sont d'autres maladies cutanées qui sont présentes dans 20 % des cas.

C'était plus des questions sur l'hétérogénéité de la population et quant à savoir si potentiellement cela pouvait jouer comme modificateur d'effet ou pas. Comme il n'y a que 30 % de réponses, est-ce tout-venant, est-ce associé à des caractéristiques de la maladie, ou est-ce que tous ces malades, quelle que soit leur forme, sont considérés comme identiques ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Pour la deuxième question, peut-être que le chef de projet pourra répondre. Pour la première, c'est vrai que le vitiligo est un marqueur clinique de pathologies auto-immunes en général. Je pense que la réponse est un peu difficile. Les experts ne sont pas là, mais c'est un peu difficile puisque comme c'est un marqueur de pathologies auto-immunes, on traite aussi la maladie auto-immune, et du coup cela pose aussi la question — mais peut-être que les internistes, donc Jean-Christophe, pourront nous répondre — de l'impact du traitement de la maladie auto-immune sur le vitiligo. Il y a les deux aspects. Je ne sais pas s'il a été démontré que le traitement systémique d'une pathologie auto-immune améliorait la symptomatologie du vitiligo.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils notaient que la photothérapie était interdite, mais je n'ai pas vu si les autres médicaments, par exemple du psoriasis ou de la pelade, étaient interdits, et s'il y avait beaucoup de malades qui avaient des pathologies associées parce que si c'est 20 % de la population, est-ce que c'était le même cas dans l'essai ? Je n'ai pas vu cela.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Ce n'est jamais proposé dans les articles, les traitements par voie générale, en dehors des corticoïdes et des pulses.

M. le Pr COCHAT, Président.- Sauf quand ce sont des pathologies auto-immunes qui sont révélées par un vitiligo.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Ça c'est autre chose, mais dans le vitiligo pur, non.

M. le Pr COCHAT, Président.- Dans le vitiligo « idiopathique », non, bien sûr. Votre chef de projet voulait peut-être rebondir ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Concernant votre question, Sylvie, sur une possible différence en fonction du sexe des patients, ils ont fait des analyses en sous-groupes, exploratoires, mais les résultats ne suggèrent pas de différence en fonction du sexe.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Merci. Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai une grosse interrogation sur la tolérance, notamment à long terme, et le passage systémique. Nous avons vu à la dernière CT que les anti-JAK avaient d'importants warnings concernant leur tolérance qui avaient conduit à des restrictions d'indication pour les médicaments par voie orale, et je m'interroge sur le risque de passage systémique.

Notamment, une chose m'a interpellé, mais malheureusement les experts ne sont plus là pour répondre à cette question. C'est que le vitiligo a une localisation génitale préférentielle et si mes souvenirs sont bons, le passage transcutané au niveau des zones génitales, notamment au niveau du scrotum, est beaucoup plus important qu'au niveau de la peau habituelle. Je me demandais si l'usage dans les zones génitales ne risquait pas d'entraîner des taux systémiques susceptibles d'entraîner des effets secondaires graves.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je n'ai pas d'informations à propos de différences d'absorption en fonction de la localisation de l'atteinte ou de l'application du produit.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Dans les données que nous avons, il y a eu de la pharmacocinétique. Le passage systémique est extrêmement faible. Cela a été étudié. Il était de moins de 10 %, de mémoire. En tout cas, il y a les données.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il est dit dans le rapport « à la semaine 24, les concentrations plasmatiques moyennes de ruxolitinib étaient de 55,8, concentration très inférieure à la concentration inhibitrice semi-maximale, etc. ».

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ma question était de savoir si, chez certains patients dans certaines localisations, il n'y aurait pas un surrisque lié à un passage systémique plus important de certaines zones.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je ne suis pas sûr qu'il y ait une différence de localisation parce que ce serait peut-être identifié pour d'autres absorptions percutanées. Par contre, la notion de pourcentage de surface est importante, et Bernard a insisté sur le respect des moins de 10 %.

Malgré tout, je pense que ta question reste pertinente, parce qu'il y a l'importance de l'exposition à un instant t, avec les chiffres que vient de donner Michel, mais il y a aussi la durée, et comme c'est un traitement qui sera probablement poursuivi du fait de la récurrence à l'arrêt du traitement, c'est vrai que la prolongation de l'exposition systémique, même si elle est extrêmement faible, n'est pas négligeable. C'est sûr.

Je pense que là, pour le coup, nous n'avons pas assez de recul pour nous prononcer. Nous pouvons mettre un warning là-dessus, mais cela doit rester un élément de surveillance important, probablement pas des taux du médicament sanguin, mais des éventuels effets collatéraux sur le long terme.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Sans compter les mésusages potentiels, parce que je suppose que les patients chez qui l'effet va être insuffisant, et c'est 80 % des patients, vont avoir tendance à se tartiner plus que ce qui est recommandé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord. Il faut absolument que nous le mentionnions dans l'avis. C'est un risque réel d'automédication.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Nous le voyons pour la cortisone, nous avons le cas.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je crois que c'est le cas pour pas mal de topiques.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Quand ça marche bien, les patients souvent en abusent.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est assez rare d'avoir des topiques dont la surface est limitée dans la prescription. C'est vrai. Merci. Nous prenons une dernière question. Catherine ?

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je voudrais rappeler, pour l'association, que je ne sais pas si vous avez regardé la contribution, mais il y a des photos. Ce sont surtout des personnes à peau foncée, qui ont des taches très blanches et qui suscitent donc une stigmatisation. Aujourd'hui, le tacrolimus n'est pas remboursé, c'est donc un reste à charge pour les familles. La comparaison peut donc être faite dans les essais, mais ce n'est pas un traitement qui a l'AMM dans cette indication.

Ensuite, il y a le recours à un psychologue qui est également un reste à charge. Quand on est dans l'adolescence et qu'on a ce genre de maladie, cela arrive à des suicides. Ne vaut-il donc pas mieux passer un cap avec un médicament remboursé et pris en charge plutôt que de laisser en déshérence des patients qui ne vont pas avoir un recours à un psychologue ? Il y a bien « Mon parcours psy », mais peu de patients y ont accès, c'est la nouvelle formule pour avoir un remboursement. Ensuite, les restes à charge sur du maquillage permanent, c'est très cher. La demande de l'association, c'est quand même que ce médicament soit remboursé, pris en charge.

Je pense que dans nos recommandations, il faudra assurer de l'éducation thérapeutique des patients pour ne pas dérapier et en mettre trop. Il me semble que c'est important.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, Catherine, mais je pense malgré tout que la démonstration de ce que tu viens de dire n'est pas apportée par les données dont nous disposons. Je ne sais pas si la quantité d'effet observée avec le médicament permettra de réduire significativement le recours au psychologue et de réduire les suicides, parce que l'impact du médicament, ce n'est quand même pas une guérison totale en quelques jours.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je suis bien d'accord, mais c'est un plus. C'est quelque chose qui va améliorer la situation.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Après, il y aura l'accompagnement psychologique derrière, mais il y aura peut-être moins de tendances suicidaires. Il y a aussi cela, ce volet psychosocial et social tout court, parce que les restes à charge sont repérés dans votre contribution et ils me semblent assez importants. Dans vos contributions, vous avez dit « il n'y a qu'à se maquiller ». Je ne sais pas, je me maquille de temps en temps, et le maquillage ne tient pas, et avec des taches blanches sur une peau noire, je ne vois pas comment on fait.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord, c'est une grosse contrainte, c'est un coût, cela coûte extrêmement cher, donc je suis tout à fait d'accord. En plus, Alice a bien insisté sur le fait que les enfants et les adolescents ne le faisaient pas. C'est certain.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Nous avons quand même tendance à nous prononcer, dans notre commission, sur des éléments démontrés, notamment en qualité de vie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Là ce n'est pas démontré, nous sommes d'accord. Il y a une quantité d'effet objective qui est démontrée. Elle n'est pas bluffante, mais elle est quand même démontrée.

Quant à la discussion, il y a eu sur les comparateurs, je pense qu'elle reste ouverte parce que c'est vrai que d'un côté, c'est quand même l'usage qui est le plus invalidant et on ne peut pas utiliser les corticoïdes.

Par ailleurs, le tacrolimus, dans cette indication, n'est pas remboursé. L'utilisation des UV est très variable, vous l'avez vu avec les deux experts, et avec les enfants ce n'est pas leur tasse de thé. C'est difficile.

Je ne suis pas extrêmement choqué par l'utilisation d'un placebo en comparateur.

Je vous propose que nous passions au vote. Le Bureau proposait de suivre le laboratoire avec un SMR important et une ASMR IV.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pierre, j'ai oublié de préciser que le laboratoire revendiquait un ISP. C'est vrai que vous n'en avez pas parlé, mais il n'a peut-être pas lieu d'être.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'allais en parler. Pour l'ISP c'est non, parce qu'a priori, il n'y a pas de données sur la qualité de vie. D'autre part, la discussion que nous venons d'avoir pourrait peut-être moduler un peu cette proposition.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Nous avons 15 voix pour un SMR important et 7 voix pour un SMR modéré. Nous avons 5 voix pour une ASMR V et 17 voix pour une ASMR IV, et pas d'ISP. C'est donc un SMR important, une ASMR IV et une absence d'ISP.

Un chef de projet, pour la HAS.- Voulez-vous adopter l'avis sur table ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Si tu es d'accord, il n'y a pas de problème.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il n'y a pas de souci de notre côté.

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