



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 29 mai 2024

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. EBGLYSS - Examen — Inscription

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Est-ce que Madame Phan est arrivée ? Je ne la vois pas dans la salle d'attente.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Non, elle n'est pas arrivée. Nous sommes un tout petit peu en avance.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous avons trois minutes d'avance.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Michel, tu es très bon.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- N'est-ce pas ? Elle est là. Nous la faisons entrer.

(Mme le Dr Alice Phan rejoint la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour, Madame Phan. Merci d'accepter d'évaluer avec nous et d'apporter votre expertise sur le dossier d'EBGLYSS. Le dossier va être présenté par notre chef de projet, puis il y aura une contribution de l'Association française de l'eczéma. Vous êtes notre experte externe et il y aura un rapport interne qui sera fait par Sylvie Chevret. Nous allons commencer par écouter le chef de projet qui va nous présenter le dossier.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Phan en situation de conflit d'intérêts

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci beaucoup. Aujourd'hui, vous allez examiner la demande d'inscription d'EBGLYSS, le tréfikizumab, en ville et à l'hôpital, au dosage de 125 milligrammes par millilitre, en solution injectable, dans l'indication obtenue en novembre 2023 concernant le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kilogrammes, et qui nécessite un traitement systémique.

Concernant les revendications, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP. Il est à noter que chez l'adulte, il revendique un SMR important dans un périmètre restreint par rapport à l'AMM, à savoir uniquement en cas d'échec à la ciclosporine, qui correspond donc au périmètre de remboursement actuel des autres anti-interleukine et anti-JAK.

Concernant les données disponibles, la demande du laboratoire repose principalement sur quatre études de phase 3 versus placebo, randomisées, en double aveugle, multicentriques de 16 ou 52 semaines, et qui pouvaient être en monothérapie ou en association aux dermocorticoïdes.

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une méta-analyse bayésienne en réseau et de deux comparaisons indirectes, mais je laisserai Sylvie revenir plus en détail sur les limites méthodologiques de ces résultats. Concernant les études cliniques, et d'abord les études ADvocate 1 et ADvocate 2, elles étaient de méthodologie similaire, en monothérapie, et elles

ont démontré la supériorité du lébrikizumab versus placebo, avec des différences allant de 33 % à 42 % sur le premier critère de jugement principal, donc la réponse EASI-75, et également de 22 % à 30 % sur le deuxième critère de jugement principal qui était la réponse IGA 0 ou 1, avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion.

Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés, la supériorité a également été démontrée sur la période d'induction de 16 semaines sur des critères tels que la réponse EASI-90 — un critère plus exigeant que la réponse EASI-75 -, mais également sur la réduction du prurit et le score de qualité de vie DLQI, mais uniquement dans l'étude ADvocate 1.

Il y a également une série de critères de jugement secondaires hiérarchisés qui étaient prévus d'être testés pour la période d'entretien, donc à la semaine 52, afin d'évaluer le maintien de la réponse uniquement chez les patients répondeurs à la semaine 16. Néanmoins, la supériorité n'a pas été démontrée sur le premier critère de cette période-là, ce qui a interrompu l'analyse hiérarchique des autres critères.

Ensuite, il y a l'étude ADhere qui était en association aux dermocorticoïdes. Elle a démontré une différence en faveur du lébrikizumab de 26,4 % et de 18,3 % sur les réponses EASI-75 et IGA 0 ou 1 par rapport à l'association placebo + dermocorticoïdes. Au niveau des critères de jugement secondaires hiérarchisés, comme pour ADvocate 1, la supériorité a été démontrée sur la réponse EASI-90, le prurit et la qualité de vie via le score DLQI.

Pour finir, la dernière étude est l'étude ADvantage en association aux dermocorticoïdes, cette fois chez les patients en échec à la ciclosporine. Une différence a été démontrée versus placebo sur la réponse EASI-75 avec une différence de l'ordre de 28 %.

Pour ce dossier, nous avons sollicité le Docteur Alice Phan et le Professeur Sylvie Chevret. Nous avons également une contribution de l'Association française de l'eczéma.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. Merci. Qui nous présente cette contribution ?

Mme BARKA, membre de la CT.- C'est à nouveau moi. C'est la contribution de l'Association française de l'eczéma, qui est une association non agréée qui recense 350 adhérents. Ils indiquent que la dermatite atopique modérée à sévère a un impact important sur la qualité de vie des patients et de leurs proches. La fatigue et les difficultés de concentration dues aux démangeaisons parfois incessantes et les troubles du sommeil associés sont l'un des impacts majeurs de la maladie.

L'étude récente qui a été publiée en 2023, menée avec l'association, a montré un impact très significatif de la dermatite atopique sur le sommeil des patients. 48 % des 1 266 patients interrogés ont rapporté des troubles du sommeil majeurs, et ce chiffre s'élève à 59 % chez les patients souffrant de dermatite atopique modérée à sévère.

Le stress et l'anxiété générés par cette maladie chronique, qui survient par crises, sont difficilement contrôlables. Il y a un impact aussi sur les proches, la famille, la fratrie.

Concernant les traitements actuellement disponibles, pour les adultes ils indiquent que les traitements de première intention dans la dermatite atopique sont les traitements topiques : émoullients, dermocorticoïdes et tacrolimus. Ces traitements sont parfois administrés sous

occlusion pour en augmenter l'efficacité. Ils sont souvent insuffisants pour contrôler durablement les symptômes des malades atteints de forme modérée à sévère. En l'absence de réponse satisfaisante de ces traitements, de la photothérapie peut être proposée à certains patients.

Un traitement immunosuppresseur par ciclosporine peut aussi être mis en place. En cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à la ciclosporine, des anticorps monoclonaux inhibiteurs d'interleukine, tels que le dupilumab, le tralokinumab ou des inhibiteurs de Janus kinase tels que l'upadacitinib, le baricitinib, l'abrocitinib, peuvent être administrés. Ces traitements ne peuvent être prescrits que par des praticiens hospitaliers.

Chez les enfants, les traitements ne peuvent également être prescrits que par les praticiens hospitaliers. Ils sont proposés principalement en ambulatoire, mais certains patients atteints d'une forme sévère nécessitent des hospitalisations régulières pour contrôle et soulager les symptômes, ce qui a un impact important en ce qui concerne la qualité de vie des enfants.

Les médicaments développés depuis quelques années représentent un soulagement. Ils viennent apporter de l'espoir aux patients et ont déjà pu soulager un grand nombre d'entre eux. Cependant, d'après les praticiens interrogés, ces médicaments disponibles sur le marché sont encore peu nombreux et une part importante de patients (20 %) atteints par les formes modérées à sévères de la maladie n'ont pas encore trouvé de traitement qui soulage leurs symptômes de manière efficace avec des effets secondaires supportables.

Ils attendent un traitement efficace et sûr pour les adolescents et les adultes, avec le moins de risque d'effets secondaires à court et long terme.

Enfin, ils concluent en indiquant qu'ils ont besoin d'un arsenal thérapeutique pour répondre aux besoins de tous les malades et qu'ils attendent avec impatience que ce nouveau traitement vienne compléter les propositions existantes.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Madame Phan, c'est à vous. Nous vous écoutons.

Mme le Dr PHAN.- Bonjour à tous. Je me présente pour ceux qui ne me connaissent pas. Je suis PU-PH à temps plein en dermatologie au CHU de Lyon.

Ce qu'il faut retenir dans la dermatite atopique ou eczéma atopique, c'est qu'il s'agit d'une dermatose inflammatoire chronique, mais bénigne, qui peut toutefois avoir quelques complications sévères qui restent quand même rares et qui sont souvent liées au fait que certains patients ne sont pas traités, ou mal. C'est une dermatose assez fréquente surtout chez l'enfant, avec une prévalence de 10 % à 15 % chez l'enfant en Europe.

En effet, la maladie débute dans la première année de vie et va régresser spontanément dans la majorité des cas avant l'adolescence. Elle peut cependant persister ou récidiver à l'âge adulte, où la prévalence est estimée autour de 3 % à 4 % des adultes en France.

Outre le fait que les lésions soient visibles, c'est une maladie invalidante surtout du fait du prurit qui est parfois insomniant, avec un impact psychosocial et professionnel ou scolaire, chez les adolescents, relativement important.

Concernant la stratégie thérapeutique, il y a eu en 2022 une actualisation des recommandations européennes chez l'adulte et chez l'enfant. Là, je vous ai mis les schémas tirés du consensus d'experts. Comme vous le voyez, les dermocorticoïdes sont vraiment le socle du traitement de la dermatite atopique lors des poussées. Les inhibiteurs de la calcineurine topique sont aussi utilisés, mais ne sont remboursés qu'en deuxième intention, en cas d'échec ou de contre-indication des dermocorticoïdes. Le tacrolimus, en France, n'a l'AMM qu'après l'âge de 2 ans pour un dosage de 0,03 %. Ce n'est pas un dosage très efficace, en réalité. D'ailleurs, il n'est pas remboursé. On l'utilise plus volontiers à partir de 16 ans, avec le dosage de 0,1 %.

Le problème avec ces traitements locaux, en tant que praticienne, c'est surtout le mauvais usage de ces traitements, les difficultés d'observance, en particulier chez l'adolescence, et la corticophobie, et je dirais même la dermocorticophobie de la part des patients, des parents, mais aussi des professionnels de santé. Je trouve que c'est ce qui limite beaucoup leur efficacité.

La photothérapie est proposée en phase chronique plutôt chez l'adulte, parce que son accessibilité est quand même assez limitée et le risque carcinogène à long terme n'est pas nul. Cette photothérapie n'est pas recommandée notamment chez l'enfant. Une fois qu'on a essayé tous ces traitements locaux, plus ou moins la photothérapie, et qu'on est en échec, on a recours à des traitements systémiques de trois types.

Il y a les immunosuppresseurs plus conventionnels. Dans les recommandations, ils citent l'azathioprine, le méthotrexate, qui sont des immunosuppresseurs que l'on utilise, mais hors autorisation. C'est seulement la ciclosporine qui a l'AMM dans cette indication, et uniquement à partir de 16 ans. Comme vous le voyez sur le mycophénolate mofetil, il n'y a pas assez de données pour que le consensus d'experts puisse le recommander.

À côté de cela, vous avez les biothérapies qui sont arrivées depuis peu, avec les anti-interleukine, et en premier le dupilumab qui a obtenu l'AMM dans les dermatites atopiques modérées à sévères en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine chez l'adulte, et en première ligne chez les adolescents à partir de 12 ans.

Un autre anti-IL-13 un peu plus spécifique, le tralokinumab, est arrivé en 2021 chez l'adulte, et plus récemment, en août 2023, chez l'adolescent.

À côté de cela, vous avez aussi trois anti-JAK par voie orale disponibles chez l'adulte, le baricitinib, l'upadacitinib et l'abrocitinib. J'ai ajouté l'abrocitinib sur le schéma parce qu'au moment des recommandations, il n'était pas encore là. Il y a seulement l'upadacitinib qui est autorisé chez l'adolescent à partir de 12 ans.

Là, je vous ai fait un petit résumé des alternatives thérapeutiques disponibles. En fait, ces alternatives constituent les comparateurs cliniquement pertinents chez l'adulte et l'adolescent de 12 à 16 ans. Le besoin médical est partiellement couvert. On a des alternatives, mais c'est vrai que l'EBGLYSS viendrait renforcer cet arsenal que l'on a déjà dans une pathologie qui est chronique et pour laquelle on n'a pas de traitement curatif.

Concernant les points critiques des études, la population étudiée est bien représentative de ce que l'on voit en pratique. Il y a autant d'hommes que de femmes, avec une moyenne autour de 35-37 ans. Ce sont plutôt des patients jeunes. Les adolescents représentaient, selon les études, 11 % à 21 % sur les trois études pivots. Il est à noter qu'il n'y avait que 7 patients français dans toutes ces études, et ces 7 patients étaient sur 3 centres dans la première étude, ADvocate 1.

Le comparateur choisi était le placebo. Pour moi, il n'est pas adapté puisque comme je vous l'ai dit, il y a quand même pas mal d'alternatives. On attendait la ciclosporine puisque la ciclosporine a l'AMM, en tout cas chez les adultes à partir de 16 ans, donc nous n'avons toujours pas d'étude versus ciclosporine, et puis le dupilumab puisque si on reprend les dates d'obtention d'AMM, sa première obtention était en 2017, il a eu l'AMM européenne, et en France, en juillet 2018 chez l'adulte et mars 2020 chez l'adolescent à partir de 12 ans. À mon avis, ils auraient très bien pu utiliser le dupilumab comme comparateur.

Les autres anti-interleukine et anti-JAK sont arrivés un peu plus tardivement ou de façon concomitante, donc on peut comprendre qu'ils n'aient pas pu, mais pour la ciclosporine et le dupilumab, c'est un peu dommage qu'ils n'aient pas comparé à ces deux-là.

Concernant les critères de jugement, il y avait deux critères principaux. C'était deux scores, EASI-75 et IGA. Ce sont des scores qu'on utilise classiquement dans les essais de la dermatite atopique.

Les trois études pivots ont bien montré la supériorité du traitement par rapport au placebo avec des différences cliniquement pertinentes. J'avais juste remarqué que cette différence est quand même beaucoup moins importante et avec un p un peu moins significatif sur la troisième étude, où le traitement était associé aux dermocorticoïdes. Il n'y avait pas de schéma d'association, c'était en fonction des besoins des patients. Il y avait donc un peu moins de différence entre le placebo + dermocorticoïdes et traitement + dermocorticoïdes. Cela prouve bien que les dermocorticoïdes, cela reste quand même le traitement de référence.

Concernant le sous-groupe des adolescents, les résultats n'étaient qu'exploratoires, puisqu'il n'y avait pas de contrôle du risque alpha. Globalement, ce que l'on retrouvait était à peu près similaire à ce qu'on avait dans la population totale.

En ce qui concerne la tolérance, c'est ce qui est déjà connu avec les anti-interleukine, donc il n'y avait rien de nouveau ni de sévère. La plupart du temps, il s'agissait d'effets indésirables légers à modérés, avec toujours plus fréquemment des conjonctivites, des infections herpétiques ou zonas rapportés, et plus rarement une hyperéosinophilie.

En conclusion, le traitement a un impact démontré sur la morbidité versus placebo. Il n'a pas vraiment d'impact par rapport à ce qui est déjà connu, puisqu'il y a d'autres anti-interleukine, donc cela ne modifie pas l'organisation des soins.

L'impact sur la qualité de vie a été significatif surtout dans la première étude, ADvocate 1. Le résultat du DLQI qui mesure la qualité de vie était plus exploratoire dans l'étude 2, puisque vous aviez un critère hiérarchisé qui n'était pas significatif. La place du médicament est la même que celle des autres anti-interleukine et des anti-JAK, c'est en deuxième ligne après

échec, intolérance ou contre-indication à la ciclosporine chez l'adulte, et, pour les adolescents, au vu de la contre-indication ou de la non-indication de la ciclosporine avant 16 ans, plutôt en première ligne en cas de dermatite atopique modérée à sévère ne répondant pas bien au traitement local et nécessitant un traitement par voie générale.

Concernant la population cible, j'avoue que ce sont les chiffres qui sont mis dans le rapport et qui ont été mis dans d'autres évaluations. J'ai juste un doute, je voulais juste que quelqu'un revérifie parce que je n'arrive pas à retomber sur les mêmes chiffres, mais comme ce sont toujours les mêmes chiffres par rapport aux évaluations antérieures d'autres médicaments, je me suis dit que j'avais dû faire un mauvais calcul.

Je n'ai pas noté de recommandation particulière par rapport à ces traitements.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci de cette analyse claire et pertinente. Nous allons demander à Sylvie Chevret d'intervenir.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'ai regardé les comparaisons indirectes puisque comme on vous l'a dit, on ne dispose que d'essais contre placebo. Pour pallier ce manque, le laboratoire a choisi d'effectuer deux types de comparaisons indirectes. La première est une méta-analyse en réseau dans deux situations, en monothérapie ou en association. Vous voyez qu'en fait, il y a cinq molécules auxquelles est comparé EBGLYSS. Ces cinq molécules ont elles-mêmes toutes été évaluées contre placebo, ce qui semble donc être un problème récurrent dans cette pathologie.

À partir des 549 études qu'ils ont analysées, vous voyez qu'ils n'ont retenu que 22 essais randomisés en monothérapie versus placebo et donc 16 en association dont 4 sont considérés chez des patients déjà traités par ciclosporine.

Pour revenir sur les comparateurs potentiellement à développement concomitant, le dupilumab a eu une AMM en France en 2018 et l'essai a été conduit, autant que je l'ai compris, entre 2019 et 2021, ce qui effectivement confirme ce que vient de dire Madame Phan sur le fait qu'il pouvait y avoir une comparaison versus un comparateur actif.

Si on regarde la géométrie des réseaux, vous voyez qu'ils sont tous centrés en étoile sur le placebo et qu'il n'y a donc aucune comparaison directe, sauf en passant par le placebo. Pour une fois, ils ont quand même mis des tailles de nœuds et de traits proportionnelles à la quantité d'information. Vous voyez que la quantité d'information est surtout portée par le dupilumab et par le tralokinumab, et un peu moins par les trois autres.

Si on regarde la diapositive suivante sur les hypothèses pour réaliser ces méta-analyses, on suppose quand même que l'hétérogénéité des populations n'est pas très importante et qu'en l'occurrence, n'importe quel malade aurait pu être inclus dans n'importe quel essai. Il y a quand même des différences entre les populations. Je vous ai affiché en haut les différences d'âge, de score IGA et de score EASI chez ces malades sur les essais en monothérapie, et en bas, sur les essais en association. Cela porte sur des facteurs qui sont considérés, dans l'autre comparaison indirecte, comme des modificateurs d'effet.

Il y a aussi des différences sur l'évaluation des réponses, et notamment sur les dates, à S12 ou S16, et puis les hypothèses de cohérence entre les boucles fermées et les boucles directes ne sont pas évaluées dans le rapport et je ne les ai pas trouvées.

Si on regarde les résultats rapidement, sous réserve que ces groupes soient échangeables, on voit que le laboratoire a comparé ces molécules en stratifiant sur les doses des médicaments, ce qui explique pourquoi il y a plus que cinq lignes et cinq colonnes, et vous voyez qu'il a mis en rouge les comparaisons qui étaient significativement en défaveur de leur produit et en vert celles qui sont significativement en faveur de leur produit. Toutes les autres ne sont pas significatives.

On voit qu'il y a quand même pas mal de rouge. Il n'y a pas que du vert, et notamment, la supériorité en monothérapie est confirmée versus placebo et versus tralokinumab et baricitinib en termes de réponse au score de superficie et de sévérité de l'eczéma, et en association, uniquement versus le baricitinib. Elle n'est pas significative versus le tralokinumab en association, et on a un résultat plutôt en défaveur du lébrikizumab en monothérapie versus dupilumab. La différence est en faveur du dupilumab.

Cela explique sûrement pourquoi ils sont passés à un deuxième type de comparaison indirecte pour ces deux molécules. Ils ont fait des comparaisons ajustées par appariement, que l'on appelle des MAIC. Elles sont ancrées, là. Au moins, on a un comparateur commun qui est le placebo et je vous rappelle qu'elles sont quand même de meilleure qualité que des comparaisons non ancrées, puisque là, on va juste avoir besoin de disposer d'un équilibre des populations sur les modificateurs d'effet, et non pas sur les facteurs pronostiques.

À gauche, vous avez le groupe des traités qui est issu de l'essai ADvantage, qui incluait des adolescents en plus des adultes, mais comme vous le voyez sur les deux groupes contrôle qui sont utilisés, l'essai LIBERTY AD CAFÉ pour le dupilumab et l'essai ECZTRA 7 pour le tralokinumab, ce sont des essais qui n'avaient été conduits que chez des adultes, ce qui a conduit à restreindre ces analyses dans le groupe des traités aux seuls 292 adultes qui ont été inclus, ce qui représente un peu moins de 90 % des malades de l'essai.

Les populations n'étaient pas tout à fait pareilles, notamment en termes de critère d'inclusion sur le score d'eczéma EASI, puisque vous voyez que l'essai LIBERTY AD CAFÉ a inclus des malades qui avaient des valeurs moins sévères. La limite inférieure était à 16 et non pas 20.

Si on regarde les modificateurs d'effet, ils en ont listé 6, mais dans leur analyse princeps, ils n'ont retenu que les deux premiers, le fameux EASI et la surface corporelle atteinte. Ce sera maintenant la principale question à l'expertise. Pense-t-elle que cela puisse capturer l'ensemble des modificateurs d'effet de ces molécules ?

Les résultats, sous réserve que ces deux modificateurs d'effet capturent la plupart de ces changements d'effet entre populations, c'est la diapositive suivante. Vous voyez que versus dupilumab, on remarque que les réductions de taille d'échantillon des traités sont relativement faibles, de l'ordre de 30 % ou 20 %, ce qui suggère que les populations d'adultes traités dans ces essais n'étaient pas si différentes. En revanche, on observe qu'aucun effet n'est significatif sur les deux scores retenus, à gauche, puisque c'était défini comme des co-

primary end points. On peut féliciter le laboratoire d'avoir quand même hiérarchisé tous ces critères, ce qui est rarement le cas.

Enfin, versus le tralokinumab, il n'y a qu'un seul critère qui montre un bénéfice. C'est l'EASI, et non pas le deuxième.

Voilà, je vous ai recopié les conclusions du laboratoire, du moins de la CRO qui a fait l'analyse, qui conclut effectivement à l'absence de démonstration formelle sur ces deux critères versus ces deux molécules.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il des questions ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui. Je voulais savoir s'il y avait une différence d'efficacité entre le dupilumab, qui contre l'IL-4 et la 13, et les deux anti-IL-13 isolés, en sachant qu'en pneumologie, les anti-IL-13 isolés sont inefficaces alors que le dupilumab est efficace. Est-ce qu'en dermatologie, il y a une différence d'efficacité entre ces deux classes ?

Mme le Dr PHAN.- Le problème, c'est que nous n'avons pas d'étude comparative entre ces classes. À ma connaissance il n'y en a pas et c'est dommage qu'ils ne le fassent pas. Après, cliniquement, je n'ai pas une grosse expérience des nouveaux anti-IL-13, en réalité. Le dupilumab ne marche pas tout le temps, quand même. Ce n'est pas non plus magique puisque les patients continuent à mettre des dermocorticoïdes. Finalement, le point noir, c'est qu'à mon avis ils devraient se comparer entre eux parce qu'on va se retrouver avec plein d'anti-interleukine, et pour faire le choix, cela va être compliqué.

Pour l'instant, on utilise le dupilumab en première intention et je n'ai pas d'expérience sur les autres. Si c'est votre question, en pratique je n'ai pas d'expérience et on n'a pas de données de comparaison directe dans la littérature. Voilà ce que je peux vous dire.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voudrais poser une question sur la stratégie thérapeutique, qui est en train d'évoluer déjà au niveau des États-Unis et au niveau européen, avec des évolutions d'ailleurs différentes. Je voulais savoir si dans la pratique, au niveau français, les médecins commencent à suivre les recommandations européennes et à utiliser moins la ciclosporine en première intention comme traitement systémique.

Mme le Dr PHAN.- Je pense que cela fait longtemps qu'on n'utilise pas tant que cela la ciclosporine parce qu'à long terme, la tolérance est moyenne. Cela fait longtemps que je ne l'utilise plus. Maintenant, je ne vois que des enfants, donc on ne l'utilise pas chez les enfants.

C'est vrai qu'en France, avant le dupilumab, on utilisait plus volontiers le méthotrexate, parce que c'était bien toléré. C'est un médicament qu'on manipule, en tout cas en dermatologie, plus facilement que la ciclosporine. La ciclosporine n'est déjà pas beaucoup utilisée en France, je pense, chez l'adulte.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il d'autres questions dans la salle que je ne vois pas ? Je n'en vois pas ailleurs. Madame Phan, nous allons vous remercier. Cela a été très clair, je pense. Nous vous souhaitons une bonne soirée.

(Mme le Dr Alice Phan quitte la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il des commentaires ? Le chef de projet veut-il commenter de nouveau ? Nous nous retrouvons chaque fois un peu avec ce type de produit et ce type de pathologie dans la même situation où il y aurait des comparaisons possibles qui n'ont pas été faites. Jusqu'à présent, et nous en avons déjà discuté si je me souviens bien lors de la dernière commission sur un sujet équivalent, nous les prenons en traitement complémentaire, avec un SMR important et une ASMR V dans la stratégie. Le chef de projet a-t-il des éléments à ajouter éventuellement ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour préciser la notion de développement concomitant, c'est vrai que le début d'inclusion pour les études d'EBGLYSS a commencé en septembre 2019 pour les études ADvocate 1 et 2, et à cette époque, DUPIXENT venait d'obtenir son AMM chez les adolescents, puisqu'ils l'ont obtenue en août 2019. Du coup, les études ont débuté en septembre 2019 et c'est l'argument du laboratoire.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il est clair qu'on aurait pu avoir une étude contre DUPIXENT. C'est évident.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a quand même beaucoup d'adultes. Il n'y a pas tellement d'adolescents dans leur étude. Ils auraient pu stratifier sur l'âge en faisant deux schémas différents. Je ne suis pas sûre que ce soit la raison en fait.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, je vous donne juste l'argument du laboratoire pour être exhaustif.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Après en avoir discuté en Bureau, nous étions prêts à proposer chez l'adulte après la ciclosporine, donc il faudra faire un SMR en miroir — un SMR important, sans ISP, avec une ASMR V. Puisqu'on continue d'avoir cette stratégie pour le moment, et chez l'adolescent, dans la totalité du périmètre, un SMR important et une ASMR V également, sans ISP. Je vous propose qu'il y ait le vote chez l'adulte avec le SMR en miroir, et le vote chez l'enfant.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Pourquoi deux votes, Michel ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il faut voter un SMR en miroir.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais vous rappeler que pour DUPIXENT qui a été réévalué récemment, la commission avait rendu ses conclusions dans l'attente des recommandations françaises qui devraient arriver en 2024 avec potentiellement une modification de la stratégie thérapeutique.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Vous proposez qu'on dise la même chose ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Voilà.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Géric Maura veut poser une question ou commenter.

M. MAURA, pour la CNAM.- Je fais juste un commentaire pour la CNAM. Nous demandons, comme pour ses comparateurs actifs, le statut de médicament d'exception.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est noté.

M. MAURA, pour la CNAM.- Merci.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Nous allons au vote. A priori, les SMR et ASMR comptent pour l'adulte et l'enfant, sauf si vous voulez voter des choses différentes, si c'est clair pour vous, puis vous votez le SMR miroir qui ne sera que chez l'adulte, puis l'ISP qui vaudra pour les deux, si cela vous va.

M. DIATTA, pour la HAS.- Nous vous proposons de voter le SMR, l'ISP et l'ASMR pour les deux populations. Le miroir est uniquement chez l'adulte. C'est la restriction. C'est pour simplifier le vote.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, très bien. Si c'est clair pour tout le monde, ça va.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- La restriction chez l'adulte, c'est ce qui est marqué sur la slide en gras.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Chez l'adulte, il y a 19 voix pour un SMR important et 1 voix pour un SMR modéré, et 20 voix pour une ASMR de niveau V. Chez l'enfant, il y a 20 voix pour un SMR important et 20 voix pour une ASMR de niveau V. Vous avez voté 20 voix contre un ISP, et pour un SMR insuffisant en miroir chez l'adulte.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Souhaitez-vous l'adopter sur table ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Si possible, oui.

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