



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 juillet 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.

**Examen — Extension d'indication — CIBINQO 50 — 100 — 200 milligrammes
(Dermatite atopique dès 12 ans) (abrocitinib) (CT-20899)**

M. Le Pr COCHAT, Président.- On fait rentrer l'experte.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- C'est fait. 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.

(Docteur Alice PHAN rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Alice. Merci de nous rejoindre pour le dossier CIBINQO qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on te passe la parole.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à toutes et à tous. Aujourd'hui, vous allez examiner la demande d'inscription de CIBINQO, l'abrocitinib, en ville et à l'hôpital au dosage de 50 milligrammes, 100 milligrammes et 200 milligrammes en comprimés, et dans l'extension d'indication obtenue en mars 2024. Elle concerne le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent à partir de 12 ans qui nécessite un traitement systémique. Concernant la posologie recommandée par le NCP, elle est variable selon le poids de l'adolescent et selon qu'il s'agisse d'un traitement d'initiation ou d'un traitement d'entretien.

Concernant les revendications, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau III dans la stratégie thérapeutique, comme DUPIXENT et ADTRALZA en raison d'un développement concomitant et pas d'USP.

Concernant les données disponibles, la demande du laboratoire repose principalement sur cinq études de phase III, dont trois études réalisées à la fois chez des adultes et des adolescentes d'au moins 12 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique. Ces trois études ont déjà été examinées par la commission en 2022 lors de l'inscription initiale chez l'adulte.

Pour vous rappeler rapidement les données sur ces études. Au niveau des études JADE MONO 1 et JADE MONO 2, elles avaient inclus 124 adolescents et la supériorité de l'abrocitinib au dosage 100 milligrammes et au dosage 200 milligrammes avait été démontrée versus placebo sur les critères de sévérité de la maladie classiquement utilisée dans la DA, à savoir la réponse 0 ou 1 et la réponse EASI-75, et également sur des critères de jugement secondaire hiérarchisés qui évaluaient la réduction du prurit à la semaine 12. Au cours de ces études, les résultats obtenus dans les sous-groupes des adolescents étaient cohérents avec les résultats obtenus dans l'ensemble de la population étudiée.

La dernière étude, c'était l'étude JADE REGIMEN qui avait pour but d'évaluer le maintien de l'effet lors de la phase d'entretien et, pareil, les résultats obtenus dans le sous-groupe des adolescents étaient cohérents avec les résultats obtenus dans l'ensemble de la population étudiée. Elle montrait notamment une probabilité de non-poussée plus importante dans les groupes abrocitinib que dans le groupe placebo.

On a également deux nouvelles études réalisées cette fois spécifiquement chez les adolescents. D'abord, l'étude JADE TEEN d'une durée de 12 semaines et qui a évalué l'abrocitinib aux deux posologies en association aux dermocorticoïdes et par rapport à l'association placebo plus dermocorticoïdes. On a également l'étude JADE EXTEND, une étude d'extension de 96 semaines.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au docteur Alice Phan, à qui je lui laisse la parole pour la présentation de son rapport et des données de ces deux nouvelles études.

M^{me} PHAN.- Merci. J'avais fait une première diapositive sur le rappel de la pathologie, mais je vais passer assez vite parce que j'imagine qu'il y a eu pas mal d'évaluations. Globalement, la dermatite atopique, c'est une maladie, une dermatose inflammatoire chronique, mais elle reste tout de même bénigne. Même si des complications ont été décrites, mais ça reste relativement rare et c'est souvent tout de même chez des patients qui ne sont pas traités ou mal traités. Elle est beaucoup plus fréquente chez l'enfant, avec une prévalence de 10 à 15 % en Europe. Elle débute souvent dans la première année de vie pour régresser dans la majorité des cas avant l'adolescence. Parfois, elle peut persister chez les adultes avec une fréquence de 3 à 4 % en France.

C'est une maladie invalidante parce que les lésions sont visibles. Le prurit est parfois très invalidant, très insomniant, avec un impact psychosocial et scolaire pour les ados relativement important.

Je vous ai mis les dernières recommandations européennes. Là, c'est le schéma qui concerne les enfants et les ados. Ça ressemble assez au schéma de l'adulte, mais globalement, le traitement socle ce sont les dermocorticoïdes lors des poussées de dermatite atopique. La calcineurine en deuxième intention lorsque vous avez un échec ou une contre-indication des dermocorticoïdes, sachant que le tacrolimus a l'AMM à partir de 2 ans pour le dosage à 0,03 %, mais en réalité, on ne l'utilise plus en pratique parce qu'il n'est pas très efficace, et le 0,1 % a l'AMM à partir de 16 ans.

Souvent, le problème de ces traitements locaux, c'est tout de même le mésusage, les difficultés d'observance, en particulier chez l'adolescence, parce que les adolescents, c'est tout de même une population qui ne met pas trop les soins locaux, et une certaine corticophobie. Tout ce qui apparaît en vert clair, ce sont des recommandations plutôt faibles, la photothérapie est plutôt proposée en phase chronique chez l'adulte, donc chez l'enfant, la recommandation est très faible.

Après, vous avez le stade au-dessus, lorsque vous avez une inefficacité ou un échappement à ces traitements. Les immunosuppresseurs conventionnels n'ont pas de preuves très solides, la recommandation est plutôt faible, sauf pour la ciclosporine, mais c'est à partir de 16 ans, avec un profil de tolérance plutôt défavorable à long terme. Vous avez ensuite toutes les nouvelles biothérapies, dont le chef de file est le dupilumab, le DUPIXENT, et d'autres anti-IL4 et IL13 sont arrivés par la suite, le tralokinumab, le lébrikizumab, EBGLYSS qui n'est pas encore remboursé, je me suis trompée dans le rapport, qu'on a évalué il n'y a pas longtemps, et deux autres anti-JAK qui sont déjà autorisés chez l'adulte, le baricitinib, l'OLUMIANT qui n'apparaît

pas sur la recommandation européenne puisqu'elle date de 2022, et c'est l'upadacitinib, le RINVOQ, qui est le seul remboursé, OLUMIANT n'est pas remboursé chez l'enfant.

Ces anti-IL4, IL13 et anti-JAK que je vous ai cités sont théoriquement les comparateurs cliniquement pertinents pour le traitement que l'on va évaluer aujourd'hui. Le besoin médical est donc partiellement couvert, on a tout de même pas mal de molécules, mais tous ces traitements sont uniquement suspensifs.

Le laboratoire nous présente une étude bien menée, JADE TEEN, c'est une étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, qui utilise l'abrocitinib à deux posologies, 100 et 200 milligrammes versus placebo. Contrairement à JADE MONO 1 et 2, les adolescents pouvaient avoir un traitement de fond par dermocorticoïdes, sans erreur dans la part dans JADE MONO 1 et 2, ils n'avaient pas de dermocorticoïdes, là, ils pouvaient en mettre sans qu'il y ait de règles particulières, notamment sur la classe des dermocorticoïdes appliqués.

Le choix du comparateur, c'était le placebo, qui est un choix acceptable vu que le développement du médicament était concomitant aux alternatives que je vous ai citées. Les inclusions ont débuté en février 2019, il n'y a pas eu de comparaison directe possible, les deux co-critères de jugement principaux sont ceux qui sont utilisés dans les autres études, c'est-à-dire l'IGA 0/1 et l'EASI-75, avec une évaluation à S12. Ils ont utilisé deux critères secondaires hiérarchisés, c'étaient deux scores de prurit et tous les autres critères étaient exploratoires.

Je vous ai fait un tableau récapitulatif du effet retrouvé sur les deux co-scores d'évaluation. Le traitement par CIBINQO a montré sa supériorité par rapport au placebo, avec une différence de 16 à 20 % pour l'IGA et de 26 à 49 % pour l'EASI. Je ne l'ai pas marqué dans le rapport, mais c'est vrai que la différence entre la posologie, c'est très important tout de même. C'est assez proche pour l'IGA et l'EASI-75, il y a peu de différence dans les groupes posologiques. On ne le retrouvait pas trop dans l'étude JADE MONO, avec adultes et ados. Il n'y avait pas beaucoup d'ados, mais chez les adultes, la différence était un peu plus importante. Clairement, qu'on soit à 100 ou à 200 milligrammes, cela ne change pas grand-chose.

Concernant les critères secondaires hiérarchisés, qui évaluaient uniquement le prurit, le groupe qui était traité avec 200 milligrammes faisait mieux. La posologie 200 milligrammes faisait mieux sur le prurit et plus longtemps que 100 milligrammes. On avait juste une différence avec le placebo sur le 100 milligrammes à S2 uniquement, après, ce n'était plus significatif. Les autres critères, c'était juste exploratoire, donc je n'en ai pas trop parlé.

La deuxième étude qui était présentée, c'est JADE EXTEND, mais ce n'était pas une étude d'efficacité. C'était uniquement la tolérance. Ils avaient mis des données sur le maintien de l'efficacité, mais ce n'était pas facile d'interpréter. On n'a pas l'impression que les pourcentages diminuaient, mais les populations étaient différentes, et ce n'était que des résultats intermédiaires.

Concernant la tolérance, on n'est pas dans la même population que les adultes. Probablement que les jeunes ont moins d'effets indésirables cardiovasculaires ou thromboemboliques, à court terme. Les effets indésirables les plus fréquents, c'est ceux qui avaient déjà été rapportés dans les études antérieures, c'est-à-dire les nausées, les vomissements, les céphalées, les vertiges, les infections plutôt bénignes de la sphère ORL. Ces effets étaient un peu dose dépendant, c'est-à-dire qu'ils étaient plus fréquents dans le groupe 200 milligrammes.

Le profil chez l'adolescent dans l'étude JADE TEEN et JADE EXTEND était plutôt acceptable, sans nouveau signal, enfin je n'ai pas vu de signal inattendu ou sévère, les effets indésirables étaient minimes à modérés.

Ils avaient fait une sous-étude dans JADE EXTEND sur le développement osseux, parce qu'il y avait un signal dans des études de toxicité chez le rat juvénile. Ils ont voulu évaluer la croissance osseuse par des IRM de genoux annuelles chez les ados. Ils n'ont pas retrouvé d'anomalie sur ces IRM de genoux séquentielles dans l'étude. Comme c'est JADE EXTEND, il n'y a pas tous les résultats, mais c'est poursuivi.

Par rapport aux alternatives qui sont déjà disponibles, l'impact a été démontré sur la morbidité, mais versus placebo. Il n'y a pas de comparaison directe, cela ne modifie pas forcément l'organisation des soins par rapport aux autres traitements disponibles. Là, ce sont des anti-JAK, vous avez une prise orale, il n'y a peut-être pas besoin forcément d'une infirmière. Mais les anti-JAK ont besoin d'un suivi biologique, d'une prise de sang régulière.

Il n'y a pas d'impact sur la qualité de vie démontrée dans les études.

CIBINQO se place sur le même niveau stratégique que les autres anti-interleukines et les autres anti-JAK, en première ligne chez l'adolescent, puisque la ciclosporine n'a pas l'AMM avant 16 ans. Il est possible chez les adolescents, à partir de 12 ans, et 12 ans, au moins 25 kg.

100 milligrammes versus 200 milligrammes, je n'ai pas l'impression qu'il y ait une grosse différence en termes d'efficacité et même de maintien de la réponse. Comme on a l'impression qu'il y a moins d'effets secondaires, même si ces effets secondaires restent tout de même mineurs, modérés, il y a tout de même une fréquence diminuée dans le groupe à 100 milligrammes par rapport à celui à 200. Du coup, je ne sais pas s'il ne faudrait pas systématiquement commencer à 100 milligrammes et passer à 200 milligrammes si besoin, et rediminuer assez vite à 100 milligrammes, s'il y a une bonne réponse. Je me posais la question sur la posologie chez les adolescents.

Quand on regarde les courbes, je suis passée très vite, sur les critères secondaires exploratoires de JADE TEEN, il y a plein de courbes, on a l'impression que le groupe à 200 s'améliorait plus vite. Mais finalement, les courbes se rejoignent un peu sur S12.

Je n'ai rien d'autre à rajouter, donc si vous avez des questions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. J'ai une question et un commentaire. La question, je ne sais pas si tu pourras me répondre, c'est sur la pertinence de l'IRM du genou

pour juger de l'impact sur la croissance, sur la biologie et sur le métabolisme osseux. Mon commentaire, c'est sur ton dernier commentaire. C'est vrai que la posologie potentiellement croissante pourrait être intéressante. Je ne sais pas si on peut le mentionner dans l'avis, mais j'en avais déduit exactement la même chose.

M^{me} PHAN.- Il me semble que ce qui est prévu dans l'AMM, c'était par rapport au poids, mais que ceux qui faisaient moins de 59 kg, on pouvait commencer à 100 milligrammes, et si ça ne marchait pas à 200. Mais là, il n'y avait pas de stratification par rapport au poids, donc je ne sais pas. Je trouvais qu'il n'y avait pas de différence entre 100 et 200, même à long terme. Parce que quand on regarde, même si ce sont des données exploratoires, quand on regarde les courbes, on a l'impression qu'elles se rejoignent un peu, et on a tout de même moins d'effets secondaires à 100 qu'à 200.

Après, si on part sur des traitements longs, dans la dermatite atopique, on ne part pas sur des années de traitement comme dans certaines maladies rhumatismales. C'est vrai que la tolérance à très long terme se pose peut-être moins parce que souvent, on fait des traitements séquentiels.

Par rapport à l'IRM du genou, je ne suis que dermatologue, je ne sais pas, il faudrait demander aux rhumatos. Je pense que l'IRM, c'est quelque chose qui est utilisé pour voir un peu le développement osseux et ça permet de moins irradiation qu'une radio.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne contredis pas l'IRM, mais je contredis le genou, il y a sûrement de bonnes raisons.

M^{me} PHAN.- J'avoue que je n'ai pas fait de biopsie sur le genou.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, ce n'est pas grave. Merci. Serge Kouzan.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui, j'ai deux questions. La première, je suis étonné pour une maladie dermatologique chez les adolescents qui n'y ait pas d'effets positifs sur la qualité de vie. Est-ce parce que les échelles utilisées n'étaient pas adéquates ou y avait-il un listing hiérarchique pas adéquat ? C'est la première question.

La deuxième question, mais vous y avez partiellement répondu en disant que la durée du traitement anticipé n'était pas trop longue parce qu'il y a tout de même une augmentation de la fréquence des tumeurs. C'est sûr que ça se retrouve chez les plus de 65 ans, mais ça ne peut éliminer le fait qu'il y ait un effet promoteur sur le plan tumoral, même si ce n'est pas initiateur. Je voulais savoir comment vous positionnez les anti-JAK en général par rapport aux autres catégories de médicaments qui n'ont pas cette hypothèse possible ?

M^{me} PHAN.- En pratique, c'est vrai qu'on a plus tendance à commencer par les anti-IL4 et 13. Je n'ai jamais eu jusqu'à maintenant à utiliser un anti-JAK dans la DA de l'enfant. Bizarrement, déjà, je ne sais pas pourquoi, mais la plupart des patients que je suis répondent tout de même hyper bien aux traitements locaux. Ce ne sont peut-être pas les mêmes formes adultes qu'enfants. Probablement que les adultes ont des formes plus sévères, mais les enfants s'en

sortent la plupart du temps assez bien avec les traitements locaux. Les adolescents sont un peu plus compliqués, parce qu'ils n'ont pas forcément envie de mettre des crèmes.

C'était quoi déjà la question ? J'ai oublié.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- C'était le positionnement des anti-JAK par rapport aux autres catégories.

M^{me} PHAN.- C'est vrai que là, ils se positionnent au même niveau en première ligne, mais en pratique, on ne le fait pas forcément en première ligne, parce qu'il faut des prises de sang. C'est tout de même un immunosuppresseur avec des effets indésirables un peu plus sévères, même si l'ado s'en sort bien. Ils ont tout de même, pour d'autres pathologies, beaucoup d'infections des voies aériennes supérieures, notamment l'hiver. C'est vrai qu'en dermatologie, on commence tout de même par les autres. Je n'ai jamais eu, chez l'adolescent, à utiliser d'anti-JAK dans cette indication.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Et sur la qualité de vie, l'absence d'effets sur la qualité de vie ?

M^{me} PHAN.- Je crois que j'avais évalué d'autres dossiers, et c'est vrai que cela ne ressort pas trop la qualité de vie. En pratique, l'impression que j'ai, c'est que ce sont des gens qui ont une maladie chronique depuis très longtemps, et ils vivent avec. Je n'ai pas l'impression qu'il y ait un si fort retentissement sur la qualité de vie. C'est mon impression en tant que praticienne. Parfois, les ados qui ont de l'eczéma ne le traitent même pas. Ils n'ont même pas vu qu'ils avaient une plaque qui persistait. C'est très particulier. Je pense que c'est la chronicité qui fait cela. Ils ont appris à vivre avec, sauf pour les eczémas extrêmement sévères, sauf pour les poussées. Mais ceux qui ne se traitent pas ont toujours une espèce de petit fond avec des plaques par-ci par-là, je pense que c'est pour ça. Je pense que c'est aussi difficile de montrer une différence sur la qualité de vie, c'est tellement sujet dépendant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci.

Un chef de projet pour la HAS.- Je voulais apporter une précision concernant la posologie. Comme je vous disais en introduction, c'est une posologie au poids. Selon le RCP, ils disent que chez les adolescents pesants entre 25 et 59 kg, une dose initiale de 100 milligrammes une fois par jour est recommandée. Après, il y a la possibilité, en fonction de la réponse, d'augmenter jusqu'à 200 milligrammes une fois par jour. Pour les adolescents pesant plus de 59 kg, la dose initiale, c'est 100 milligrammes ou 200 milligrammes au choix du clinicien. Ils précisent bien que pour le traitement d'entretien, il faut que la dose efficace la plus faible soit envisagée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ça colle bien avec la proposition d'avis.

Un chef de projet pour la HAS.- Tout à fait. Pour préciser aussi sur la qualité de vie, dans l'étude JADE TEEN, ils avaient prévu de tester la qualité de vie à travers différentes échelles validées, le CDLQI, des échelles qui mesurent l'anxiété, la dépression, la fatigue, tout ça. Mais

ces analyses ont été effectuées sans contrôle de l'inflation du risque alpha et ne permettent pas de conclure sur ces critères. C'est pour ça qu'on ne vous les a pas présentés.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. S'il n'y a pas d'autres questions ou commentaires, Alice, on te remercie beaucoup pour ta présentation et tes réponses à nos questions. Merci et bonne journée. Au revoir.

(Docteur Alice PHAN quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des questions ou des commentaires complémentaires ? Je propose qu'on passe au vote. Le bureau proposait, comme pour EBGLYSS, d'ailleurs, elle y a fait allusion à un SMR important, pas d'ISP et une ASMR V dans la strate, globalement, comportant les anti-interleukines et les anti-JAK. Stéphanie, on peut passer au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants et à l'unanimité, vous avez voté pour pas d'ISP, SMR important et ASMR de niveau V.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Le chef de projet voulait dire quelque chose.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, je voulais vous proposer de l'adopter sur table si ça vous convient.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, absolument. Oui, tout à fait. Merci.

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