



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 mars 2025

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultation 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 - Inscription - ANZUPGO 20 mg/g (Eczéma chronique des mains (ECM)) (delgocitinib) (CT-21214)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On fait rentrer l'expert.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Dans le cadre de l'examen de cette spécialité, et à titre exceptionnel, étant donné sa compétence particulière et de la recherche infructueuse à trouver d'autres spécialistes ayant moins de liens d'intérêts, la Commission a souhaité auditionner le Professeur Villani.

(Axel Villani rejoint la séance)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour Monsieur Villani. Merci beaucoup de nous aider à évaluer ANZUPGO. Le dossier sera présenté par notre chef de projet. Nous avons une contribution d'association qui est l'association française de l'eczéma, et vous êtes notre expert. Nous vous donnerons ensuite la parole pour écouter vos propositions et votre évaluation.

Un chef de projet pour la HAS.- Vous allez examiner la demande d'inscription de ANZUPGO, delgocitinib, un anti JAK topique, avec sa demande d'inscription à l'hôpital et en ville au dosage de 20 milligrammes par gramme de crème, et dans l'indication obtenue en septembre 2024 : traitement de l'eczéma chronique des mains modéré à sévère chez les adultes pour lesquels les dermocorticoïdes sont inadéquats ou inappropriés. Le laboratoire revendique un SMR important dans l'indication de l'ASMM, pas d'ASP, une ASMR de niveau IV découpée en deux, avec une ASMR IV dans la stratégie de prise en charge pour les formes modérées de la maladie et une ASMR de niveau IV versus l'alitrétinoïne pour les formes sévères de la maladie.

Concernant la demande du laboratoire, elle repose principalement sur les données de trois études cliniques : deux études de phase III de même protocole comparatif versus placebo, randomisées, en double aveugle et chez les patients atteints d'eczéma chronique des mains modéré à sévère en échec des dermocorticoïdes. On avait une troisième étude, une étude de phase III comparative à l'alitrétinoïne, chez les patients atteints d'eczéma chronique des mains sévère et en échec de dermocorticoïdes. On dispose également d'une étude d'extension, l'étude DELTA 3 ouverte, et deux études pivot DELTA 1 et DELTA 2 d'une durée de 36 semaines.

D'abord concernant les études DELTA 1 et DELTA 2, il s'agissait de deux études de phase III comparatives, randomisées en double aveugle, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du delgocitinib versus placebo, et sur la disparition ou quasi disparition des lésions évaluées par l'investigateur via le score IGA 0 ou 1 à la semaine 16 et chez des adultes atteints d'une forme modérée à sévère ayant un antécédent de réponse inadéquate aux dermocorticoïdes à l'inclusion.

Concernant le critère de jugement principal, c'est le pourcentage de patients ayant atteint le score IGA 0 ou 1 à la semaine 16, 0 signifiant aucune lésion et 1 presque aucune lésion avec

seul un érythème à peine perceptible par l'investigateur et une amélioration d'au moins deux points par rapport à l'inclusion.

On avait également de nombreux critères secondaires hiérarchisés, la liste est non exhaustive sur la diapositive, mais on retrouve notamment l'amélioration d'au moins 90 % d'un score de sévérité de la maladie, le score HECSI, et la variation du score de qualité de vie également le DLQI, à la semaine 16 par rapport à l'inclusion, et également des critères relatifs à l'amélioration du prurit et de la douleur rapportés par le patient à travers des sous-scores du HESD à la semaine 16.

Concernant les résultats, sur le critère de jugement principal, le delgocitinib a été supérieur au placebo dans les deux études, avec 19,7 % versus 9,9 %, soit une différence de l'ordre de 9,8 % dans l'étude DELTA 1, et dans l'étude DELTA 2, 29,1 % de répondeurs dans le groupe delgocitinib versus 6,9 % dans le groupe placebo, soit une différence de 22,2 %. Dans les deux études, le delgocitinib a été supérieur au placebo sur l'ensemble des 13 critères de jugements secondaires hiérarchisés, notamment la réponse HECSI-90 avec une différence de l'ordre de 22 % à 24 % selon les études, et également sur la qualité de vie à travers la variation du score DLQI, même si les résultats dans les deux études ont été inférieurs au seuil de pertinence clinique fixé à 4 points.

Concernant la troisième étude comparative versus l'alitrétinoïne chez les patients atteints d'une forme sévère en échec aux dermocorticoïdes à l'inclusion. Le delgocitinib a été supérieur à l'alitrétinoïne sur le critère de jugement principal, qui était la variation moyenne du score HECSI, avec une différence de 16,1 points en faveur du delgocitinib. Sur les critères de jugement secondaire hiérarchisés, le delgocitinib a été supérieur sur l'ensemble des critères de jugement secondaire hiérarchisés avec à nouveau la réponse HECSI-90 avec une différence de l'ordre de 12,6 %, ou sur la réponse IGA01 avec une différence de 10,6 %.

Concernant le profil de tolérance, le profil de tolérance du delgocitinib a été plus favorable que celui de l'alitrétinoïne.

Pour finir, je vais vous parler de l'étude d'extension DELTA 3. Les patients qui avaient terminé les études DELTA 1 et DELTA 2 pouvaient participer à cette étude d'extension en ouvert et de 36 semaines. À la visite d'inclusion de cette étude, les patients dont les mains ne présentaient aucune lésion ou presque aucune lésion devaient arrêter le traitement reçu lors de l'étude pivot, soit le delgocitinib, soit le véhicule de placebo, et les patients dont l'eczéma des mains restait léger à sévère, un score IGA de 2 à 4, devaient être traités par le delgocitinib jusqu'à l'obtention de la disparition des lésions, un score IGA 0 ou 1.

Au niveau des résultats dans cette étude, pour les patients du groupe delgocitinib, qui étaient répondeurs à la fin des études DELTA 1 ou DELTA 2, qui ont arrêté le traitement dans DELTA 3, la majorité des patients à la semaine 36 avaient récidivé, on voit un pourcentage cumulé de 93,5 %. Le délai médian pour retrouver un score IGA0 ou 1 après la reprise du traitement était de huit semaines. Dans les patients du groupe delgocitinib qui étaient non répondeurs à la fin des études pivots et qui ont poursuivi le traitement par le delgocitinib dans l'étude DELTA 3,

on voit notamment que 48,1 % ont obtenu un score IGA 0 ou 1 en continuant le traitement par le delgocitinib dans cette étude. Voilà pour les principales données.

Pour ce dossier, nous avons une contribution de l'association française de l'eczéma et nous avons fait appel aux rapporteurs Axel Villani. Je lui laisse la parole pour la présentation des messages clés de son rapport.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Qui présente l'association, c'est Fatiha ?

M^{me} BARKA, membre de la CT.- Oui. Je présente la contribution de l'association française de l'eczéma qui est une association non agréée avec une forte communauté d'échanges et de partage au niveau des réseaux sociaux.

Concernant le fardeau de la maladie. L'eczéma au niveau des mains est douloureux, il peut empêcher d'accomplir certaines tâches ménagères, de pratiquer certains sports et loisirs, et dans les cas les plus sévères, saisir les objets devient impossible.

L'association cite une étude de BoHEM réalisée auprès de leurs adhérents en 2017-2018 où 85 % des personnes concernées déclarent avoir des difficultés à accomplir les gestes de la vie quotidienne. Le fardeau de la maladie a également été évalué au niveau international par l'étude CHECK qui a montré que 36 % des patients ont dû modifier leur activité quotidienne.

L'impact sur la vie professionnelle est également très important avec 83 % des patients interrogés lors de l'étude BoHEM réalisée par l'association. Un impact émotionnel, les mains comme le visage sont des zones très visibles du corps, les patients peuvent subir de la stigmatisation, avoir honte de l'état de leurs mains et par conséquent s'isoler socialement. Toujours selon l'étude BoHEM, 92 % des patients sont gênés, parfois, souvent, en permanence par le regard des autres sur leurs mains ou ils préfèrent cacher, 82 % vont jusqu'à éprouver un sentiment de honte.

En ce qui concerne les traitements actuellement utilisés, le traitement de première intention pour l'eczéma chronique des mains est le traitement local de dermocorticoïdes de différentes puissances, mais le plus souvent de classe forte à très forte pour les formes modérées à sévères et parfois sous occlusion, c'est-à-dire les bandages occlusifs humides. Les inhibiteurs de la calcineurine topiques peuvent également être utilisés. En cas d'échec ou de réponse insuffisante de traitements locaux, un traitement systémique peut être proposé, tel que les photothérapies, la rétinoïde systémique avec l'alitrétinoïne, TOCTINO, indiqué chez les adultes atteints d'eczéma chronique sévère des mains et qui ne répondent pas au traitement par dermocorticoïdes puissants. Et uniquement si l'eczéma chronique des mains s'inscrit dans le cadre d'une dermatite atopique, des traitements de biothérapie avec le dupilumab et le tralokinumab.

En ce qui concerne les avantages des traitements. L'association indique que ces traitements peuvent soulager un grand nombre de patients, même si les dermocorticoïdes utilisés au long cours, comme c'est souvent le cas dans l'eczéma chronique des mains, ont de nombreux effets indésirables potentiels, en premier lieu, l'atrophie et la xérose cutanée. Il existe un risque de

transfert des dermocorticoïdes puissants au niveau du visage et des yeux, quand les patients touchent ces zones avec les mains traitées.

Les inhibiteurs de la calcineurine topiques ont une galénique peu agréable et peuvent être douloureux à l'application, avec des sensations de brûlure et de démangeaisons très fortes. Ces effets entraînent souvent l'abandon du traitement par les patients.

Le TOCTINO est un traitement qui présente de nombreux effets secondaires nécessitant un suivi du patient pour vérifier la tolérance du produit. Son effet tératogène interdit son utilisation pendant la grossesse et l'allaitement et ses conditions de prescription aux femmes en âge de procréer sont très strictes.

Concernant le médicament évalué, ils citent les essais cliniques DELTA 1, DELTA 2 et DELTA 3 qui, selon l'association, démontrent une efficacité du traitement sur plusieurs semaines, sans effets indésirables notables. Les résultats sont, selon l'association, très encourageants pour les patients qui sont à la recherche de traitements sûrs et efficaces pour les soulager, avec une nette efficacité chez les patients en échec d'autres traitements, des galéniques agréables et pas d'effets désagréables ou douloureux à l'application, une bonne tolérance, des effets rémanents pouvant durer plusieurs semaines, ce qui n'est pas le cas avec les dermocorticoïdes, s'il y a un arrêt du traitement et une bonne efficacité, dès la reprise du traitement, ce qui permet un traitement séquentiel en cas de besoin.

Enfin, les patients ont besoin que l'arsenal thérapeutique qui peut leur être proposé pour soulager leurs symptômes et retrouver une qualité de vie acceptable.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. Merci. Monsieur Villani, vous avez la parole.

M. VILLANI. - Bonjour à tous. Il y a déjà beaucoup de choses qui ont été dites. Je vais aller vite, comme c'était demandé. Eczéma chronique des mains, c'est une dermatose inflammatoire des mains. C'est une dermatose inflammatoire qui est extrêmement courante. On est sur environ 5 % de la population générale. Ça monte dans les populations professionnelles. Globalement, c'est ce qu'il faut retenir. Les gens qui consultent en dermatologie pour ça, ce sont essentiellement des gens qui viennent et qui décrivent une altération de leur qualité de travail ou une incapacité à exercer leur métier correctement sans avoir de poussées d'eczéma chronique des mains.

Les principaux symptômes qui sont rapportés comme étant associés à une altération de qualité de vie professionnelle ou de vie tout court, c'est le prurit, les démangeaisons et les douleurs, respectivement chez 80 % et 50 % des patients. C'est une pathologie qui est très liée à l'environnement et aux facteurs professionnels. C'est très lié au port de gants et à la macération en tout genre. Globalement, ça fait partie des premières strates de la prise en charge thérapeutique. C'est d'abord identifier ces facteurs précipitant la maladie avant d'envisager d'autres traitements ou des lignes de traitement plus agressives.

On a dit qu'il y a une altération de qualité de vie et au travail. Les scores de qualité de vie pour vous donner une idée, c'est aux alentours, en moyenne dans les cohortes, ce sont des DLQI

qui sont entre 8 et 10 sur 30. C'est comparable à du psoriasis modéré à sévère quand on considère l'eczéma chronique des mains modéré à sévère. Ce n'est pas une surface corporelle importante, mais ça peut être très handicapant de par la localisation. Si c'est quelqu'un qui travaille avec ses mains, ça s'entend évidemment.

Dans les stratégies thérapeutiques, j'ai juste repris cette revue qui est publiée en 2024 dans le journal américain de dermatologie qui est le premier impact factor de dermatologie où ils reprennent les topiques. Il y a les dermocorticoïdes, il y a les tacrolimus topiques, il y en a d'autres aussi, notamment ceux qui sont en cours de développement qui ne sont pas encore approuvés, mais globalement, les premières lignes, c'est essentiellement les dermocorticoïdes. Le transfert des mains au visage, c'est aller un peu loin dans la diabolisation des dermocorticoïdes, il ne faut peut-être pas pousser à ce niveau, ça reste des molécules qui sont très bien tolérées. En revanche, pour l'efficacité, tout dépend de la forme et tout dépend de s'il y a un bon contrôle ou pas de l'environnement.

Pour tout ce qui est systémique, on est en France rapidement sur l'alitrétinoïne. L'alitrétinoïne, c'est indiqué dans l'ECM sévère : méthotrexate et cyclosporine, ça va être du *off-label*, l'azathioprine, c'est anecdotique comme utilisation dans cette indication. Par contre, il y a de plus en plus effectivement d'anticorps monoclonaux qui sont rapportés dans cette indication, parce qu'il y a des ECM qui sont associés aux formes atopiques, on a entre guillemets l'AMM par ricochet sur la dermatite atopique avec le dupilumab et le tralokinumab, c'est ce qui était précisé dans la présentation de l'association. On va voir qu'il y a tout de même des données intéressantes là-dessus aussi.

Dans les études, il y a déjà eu beaucoup de choses sur DELTA 1, DELTA 2 et DELTA FORCE, j'ai repris les graphiques qui étaient proposés dans la publication du Lancet. Maintenant que je vois la présentation, je me demande s'il n'y a pas de petites différences entre le dossier de soumission. Notamment dans DELTA 1, quand on regarde le graphique qui est en haut à droite, sur le score IGA-CHE entre les deux cohortes, que ce soit le véhicule en bleu ou le delgocitinib à 20 milligrammes en application deux fois par jour, on ne voit pratiquement pas de différence à 16 semaines de traitement. Il y en a une, mais elle est tout de même assez faible, comparative ment à DELTA 2, il y a une différence entre les deux.

Quand on regarde dans le détail, c'est qualité méthodologique, je n'ai pas de souci avec ça, c'est randomisé, c'est *double-blind*, véhicule contrôle. Il y a tout de même des différences sur la répartition des sous-types d'ECM, c'est-à-dire qu'il y a plusieurs sous-types d'ECM : les atopiques, les hyperkératosiques, les choses comme ça. Il n'y a pas la même répartition entre les deux études. En revanche, mon impression, c'est qu'il y a tout de même des formes qui sont dites hyperkératosiques ou allergiques de contact, c'est-à-dire associées à de l'allergie contact, sont plus de l'inflammation type 1, et sont tout de même plutôt réparties dans DELTA 2. Au final, c'est là où on a l'impression qu'il y a la plus grosse différence. Certes c'est une petite différence entre les deux, mais elle ne va pas forcément dans le sens de faciliter les résultats positifs.

Les patients devaient être contre-indiqués des dermocorticoïdes ou être en échec de dermocorticoïde, d'où le positionnement de la molécule. C'est représentatif de la population ECM. Les critères diagnostiques sont conformes à la pratique, il n'y a pas de souci à ce niveau. Le choix du comparateur, comme il se positionne en échec des dermocorticoïdes, le *design* de l'étude est OK, mais c'est vrai qu'on aurait eu envie de le voir comparer à des dermocorticoïdes de classe très forte pour avoir vraiment une idée de la différence d'efficacité versus un clobétasol 1.44.46 audio PM ou un équivalent dermocorticoïde.

Le critère IGA est un score moins fiable que l'HECSI, mais on a une efficacité sur les deux, je n'ai pas de souci à ce niveau.

Sur DELTA FORCE qui est soumise, mais non publiée, la qualité méthodologique, je n'ai pas de problème particulier. Il y a une absence d'aveugle, mais on est sur un comprimé versus un topique, donc cela peut s'accepter. Sachant qu'en plus, ils avaient un médecin évaluateur qui était différent, sans la notion du traitement, a priori une évaluation en aveugle par un autre évaluateur.

L'autre point de vigilance, c'était la comparaison du critère de jugement principal qui a été réalisée à la semaine 12. Quand on regarde les études précédentes sur l'alitrétinoïne, l'effet thérapeutique semble intervenir dès la semaine 8 mais il se majore entre S12 et S24. Je vais le pondérer par le fait que le S24 est en critère de jugement secondaire dans leur étude DELTA FORCE. A priori, comme ils ont une différence significative aussi sur ce critère secondaire, il n'y a pas de biais majeur à ce niveau. C'est randomisé en ouvert versus *gold standard*, puisque l'alitrétinoïne est sur le sévère. C'est de l'ECM sévère et pas du modéré à sévère, contrairement à l'AMM qui est demandée, qui est sur du modéré à sévère. On a un nombre de patients qui est relativement suffisant.

Dans le choix du comparateur, je n'ai pas de problème, il est cohérent. La réponse HECSI-90 est probablement plus pertinente d'un point de vue médical que l'HECSI-75. C'est une pathologie où globalement, prurit et douleur, vous pouvez supprimer l'inflammation, mais ce sont les symptômes qu'il faut attraper pour la qualité de vie professionnelle. Si on n'est pas sur du HECSI-90, cela peut suffisamment perturber et ne pas être suffisant comme réponse thérapeutique. Les différences sont statistiquement significatives, je n'ai pas de problème là-dessus.

En synthèse, l'apport thérapeutique du médicament, il y a une efficacité qui est similaire ou supérieure. J'ai mis similaire parce qu'il y avait tout de même une différence entre les DELTA 1, DELTA 2 et le DELTA FORCE qui n'était pas négligeable. Les scores qui étaient aux alentours de 30 % d'IGA répondeur versus 38 % dans DELTA FORCE faisaient tout de même une bonne différence, mais ce sont deux études différentes. Il y a une supériorité montrée dans DELTA FORCE sur le papier, il n'y a pas d'impact sur la morbi-mortalité. Sur l'organisation des soins en termes de modification de la prise en charge, le principal apport de cette molécule par rapport à l'alitrétinoïne, c'est la lourdeur de la prise en charge qui est nettement améliorée, il y a moins d'effets secondaires, c'est beaucoup plus simple. Après cela reste un topique versus un comprimé. Il y a un impact sur la qualité de vie, on dit oui, puisqu'on n'est pas sur de la

morbi-mortalité. La place du médicament évalué dans la stratégie thérapeutique après échec des dermocorticoïdes, cela semble cohérent. La population cible qui est demandée, c'est l'ECM modéré à sévère en échec des dermocorticoïdes, mais en comparaison à l'alitrétinoïne, on est sûr de l'ECM sévère.

Le point de « vigilance », de discussion que j'ai, c'est sur le positionnement à anticiper au regard d'autres thérapies comme le dupilumab. Il y a de plus en plus de données dans la littérature sur le dupilumab, le tralokinumab, les autres anticorps monoclonaux qui ont été développés dans la dermatite atopique et qui, par ricochet, vont sur l'eczéma chronique des mains. Là, j'ai mis deux études avec des effectifs réduits à n=30 pour la première, mais qui montrent des résultats HECSI-90 en échec d'alitrétinoïne pour le dupilumab qui sont majeurs, c'est-à-dire qu'ils sont à 70 % de répondeurs HECSI-90. Dans l'ECM atopique versus placebo avec 40,3 % de répondeurs en HECSI-90 de mémoire sur une étude plus large, randomisée, aveugle placebo sur 130 patients.

Je ne sais pas si c'est ma place d'en discuter, tout dépend aussi. Pour le dupilumab, on est sûr un profil de tolérance qui est extrêmement bon, extrêmement positif. On est sûr des injections qui sont toutes les deux semaines, versus un médicament qui va être en topique, application quotidienne. Pour moi, il n'y a pas vraiment de problème de tolérance entre les deux. Cela va vraiment être le coût vis-à-vis de la sécurité sociale, qui doit être important à ce niveau, pour différencier les deux, en tant que prescripteur.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Vous utilisez le dupilumab quand il y a non seulement un eczéma des mains, mais aussi une réaction générale, allergique qui n'est pas uniquement au niveau des mains. L'AMM pour le dupilumab, c'est cela, actuellement.

M. VILLANI.- L'AMM pour le dupilumab, c'est la dermatite atopique. Après, le dupilumab a principalement été développé comme un anti-type 2. Forcément, les cliniciens ont vu un intérêt dans tout ce qui était maladie qui perlait autour de l'inflammation de type 2. S'en sont suivies toutes les études sur le prurigo nodulaire qui ont montré une efficacité drastique. Il a eu une ATU, si je ne dis pas de bêtises, dans cette indication. Forcément, cela perle ensuite sur l'eczéma chronique des mains. Il y a les publications que j'ai citées, mais il y en a d'autres qui sont en cours de soumission dans *Nature*, avec des gros travaux d'immunologie qui montrent une efficacité aussi, un rationnel à utiliser. Là, c'est dur parce que c'est de la comparaison indirecte. On est sûr une molécule qui est déjà là, où il y a un faisceau d'arguments immunologiques et cliniques qui vont dans le sens d'une très bonne efficacité et de quelque chose qui pourrait venir s'intégrer dans la stratégie thérapeutique et modifier complètement la stratégie thérapeutique.

S'il n'y avait que l'alitrétinoïne, je vous dirais : ça va complètement révolutionner la prise en charge de rajouter un ou deux anticorps monoclonaux. Un topique qui cible une autre voie complètement, c'est important de l'avoir en termes de diversité d'arsenal thérapeutique. Mais après, c'est quelque chose qui m'importe, il y a le coût de ce que je prescris. Si je prescris quelque chose, il ne faut pas que cela ait n'importe quel coût, quand j'ai quelque chose à côté

qui peut être extrêmement efficace et qui est déjà très bien toléré. C'était juste ça, ma réflexion.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'avais une question sur le score de prurit. Dans l'étude DELTA FORCE, on nous montre qu'il y a une amélioration très franche sur ceux qui ont diminué d'au moins quatre points leur score de prurit, puisqu'on passe de 23 % dans le bras placebo à 47 % dans le bras traité. Pour autant, la moyenne de la variation relative est de -2,2 % versus -1,7 %. Comment vous expliquez cela ? C'est quoi la pertinence clinique de varier de -3,4 % d'un score ?

M. VILLANI.- L'échelle de prurit, généralement, la NRS est sur 10. -3,7 sur 10...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ça ne fait pas beaucoup.

M. VILLANI.- Non, on peut dire ça. Effectivement, je n'ai pas en tête d'étude sur l'échelle de prurit spécifiquement et quel est le point cliniquement significatif et la diminution significative. Quand on compare avec des études sur le DLQI qui sont des scores plus étendus, généralement, on dit que ce qui est cliniquement impactant, c'est d'être au moins à une diminution de -3 ou -4. Mais on n'est pas sur les mêmes échelles de scores. Sur le prurit, comme ce n'est pas le même type de symptômes, je ne pourrais pas me prononcer. Je n'ai pas en tête d'études qui disent qu'il faut diminuer de tant le prurit pour avoir un impact.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pour les malades, n'est-ce pas un facteur très important, le prurit ?

M. VILLANI.- C'est un facteur très important. De là à vous dire que perdre presque quatre points sur un score de 10 de prurit n'est pas important, je serais bien en peine de vous dire ça. Globalement, quand on contrôle l'inflammation, on contrôle relativement bien le prurit. S'attacher à un score qui est une moyenne de -3, c'est peut-être englobé de façon trop forte ? Si on avait des résultats point par point et patient par patient, peut-être qu'on verrait que chez ceux chez qui on contrôle totalement, c'est-à-dire les répondeurs 0/1, on a une amélioration de quasi 100 % des scores de prurit, et que chez ceux où on a peu ou pas de réponse, on n'est quasiment pas. Dans ce cas, vous auriez une dichotomie entre les deux groupes. Là, vous avez effectivement un groupe qui est cliniquement très significatif, parce que globalement, quand on contrôle l'inflammation, on contrôle le prurit à peu de choses près, et d'autres qui tirent le score vers le bas. Je ne sais pas s'il faut s'accrocher à la moyenne ou s'accrocher au pourcentage de patients chez qui il y a une vraie bonne réponse.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- OK. Merci.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Le chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- J'avais une question pour notre expert par rapport au positionnement éventuel de ce nouveau produit, le delgocitinib, dans la stratégie thérapeutique, notamment dans les formes sévères par rapport à l'alitrétinoïne.

M. VILLANI.- Dans le contexte actuel, l'alitrétinoïne, c'est lourd, c'est comme tous les dérivés de la vitamine A, c'est forcément quelque chose qui est plus lourd à mettre en place. On a un déficit de dermatologues, on est sur des molécules qui sont tératogènes, avec des recommandations pour certaines molécules de l'ANSM où on est supposé voir une fois par mois les patients. Soyons très honnêtes : on n'y arrive pas. On se repose sur la médecine générale pour faire du suivi en association. Bref, ça reste tout de même une lourdeur de prise en charge, biologique, de suivi et potentiel effet secondaire sur ces molécules qui sont de manipulation un peu plus délicate.

Avec une molécule qui démontre une efficacité par rapport à l'alitrétinoïne et beaucoup moins d'effets secondaires, on est tout de même sur un bénéfice vis-à-vis de l'alitrétinoïne. S'il n'y avait pas d'autre chose en développement, je n'aurais aucun problème avec cette molécule. La seule réserve que j'ai, c'est comment sera-t-elle positionnée si demain arrivent des anticorps monoclonaux plus puissants et tout aussi bien tolérés. C'est presque un peu plus de l'anticipation qu'une réserve aujourd'hui.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- En réfléchissant, l'autre jour, on avait une autre question à vous proposer. Quelle est la durée d'un traitement par topique ? Ce sont des maladies qui évoluent par poussées ? Comment faites-vous, finalement, en pratique ?

M. VILLANI.- Ce sont des maladies des patients chroniques, qui évoluent par poussées. La définition, c'est au moins deux reprises, si je ne dis pas de bêtises, trois poussées par an, sur les deux dernières... Je ne sais plus, mais pour la définition du caractère chronique, ce sont des poussées. En pratique, ils ont un fond inflammatoire quotidien toute l'année, et ils ont des périodes où les mains sont en plus mauvais état, avec des douleurs et des prurits accentués.

Si je prends la présentation classique, basique de tous les jours, en dermatologie générale, pas forcément en dermatologie spécialisée, c'est quelque chose qui est pluriquotidien dans une consultation dermatologique, c'est d'abord évaluer quel est l'environnement et contrôler l'environnement. C'est très bien d'avoir des supers traitements. Si vous ne contrôlez pas l'environnement sur ce type de pathologie, cela ne sert à rien. C'est le message des différentes revues que j'avais mis. C'est vraiment d'abord contrôler cela en plus des différents traitements.

Si on arrive à contrôler l'environnement, on peut espérer des « rémissions » ou des contrôles sur la durée, sinon c'est un traitement obligatoire avec des récives. Sur ces patients, clairement, ce sont des années de traitement, au moins. Si je prends le cas classique, c'est lié à la profession la plupart du temps. C'est pendant tout l'exercice de la profession. S'il y a des ports de gants ou des choses comme cela, des macérations. Ce sont des années et des années de traitement, pour dire les choses simplement.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Je ne vois plus de questions. On a fait un peu le tour. Je vous remercie. Je vais vous demander de vous déconnecter et vous souhaiter une bonne fin de journée. Nous allons discuter et délibérer. Merci beaucoup.

(Axel Villani rejoint la séance quitte la séance)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il des questions ou des commentaires complémentaires ? Le chef de projet veut-il rajouter quelque chose ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non, pas de commentaire à rajouter. C'est plus par rapport à l'anticipation de l'arrivée du dupilumab et la place dans la stratégie thérapeutique, je m'interroge.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Pour le moment, il n'a pas la même AMM en tant que telle dans l'eczéma chronique des mains. Par le biais de la dermatite atopique, on peut parfaitement envisager de pouvoir utiliser ces molécules. Le laboratoire a-t-il demandé d'avoir une ASMR IV en précisant la stratégie de prise en charge dans l'eczéma modéré et dans l'eczéma sévère ? Il nous avait semblé qu'on pouvait voter dans l'entièreté de l'AMM. Êtes-vous d'accord avec ça ? Si vous êtes d'accord avec cela, ce que nous avons pensé, c'était un SMR important sans ISP et une ASMR IV qui nous paraissait résumer l'ensemble du dossier. Je vous propose de voter.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Michel, juste avant le vote, on voudrait peut-être préciser quelque chose sur l'ASMR. Dans l'ECM modéré, le laboratoire revendique une ASMR IV dans la stratégie de prise en charge. Peut-on se dire en ce moment nous ce qu'il y a dans cette stratégie de prise en charge et, en filigrane, anticipe-t-on finalement en intégrant dupilumab parmi les CCP, ou se dit-on qu'à ce jour, il n'a pas encore d'AMM, et n'est pas encore utilisé en pratique ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Simplifions-nous le travail. Il n'a pas d'AMM encore dans cette indication, même s'il peut, de temps en temps, être utilisé chez des personnes qui ont une dermatite atopique. J'ai bien compris qu'on va le voir arriver et qu'on sera amené à ce moment-là à y réfléchir dessus.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- D'accord, donc on ne le met pas pour l'instant.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, je pense que c'est plus simple.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Merci.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On vote dans la stratégie, c'est ça, qui inclut, l'alitrétinoïne ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui, pour la forme sévère.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Dans la stratégie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants et vous avez voté à l'unanimité pour pas d'ISP, SMR important, et ASMR de niveau IV.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien, l'adopte-t-on sur table ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Pas d'opposition de ma part.

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