



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 25 juin 2025

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 - NEMLUVIO 30 mg (Dermatite atopique (DA) 12 ans et +)) (nemolizumab) (CT-21244)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va voir le dossier NEMLUVIO pour lequel on fait entrer les experts.

Un chef de projet pour la HAS.- On va faire dermatite atopique d'abord, avec l'expert pour prurigo-nodulaire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On commence par Madame Leducq. Très bien.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de départ et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Leducq en situation de conflit d'intérêts.

(Sophie Leducq rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Madame Leduc. Merci beaucoup de nous rejoindre pour ce dossier. Désolé du retard qu'on vous a imposé. On va voir ensemble NEMLUVIO dans la dermatite atopique. Le dossier va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on écouterait la contribution de l'Association française de l'eczéma. Puis, vous nous donnerez votre point de vue sur le dossier et on aura l'expertise de notre méthodologiste Clara Locher, mais c'est un rapport écrit, je crois, il sera lu par le chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Vous allez examiner la demande d'inscription de NEMLUVIO, le nemolizumab, 30 milligrammes, solution injectable en stylo prérempli, en ville et à l'hôpital, dans deux indications obtenues en février 2025, la première concernant le traitement de la dermatite atopique, modérée à sévère, chez les patients âgés de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique.

Concernant la posologie recommandée par le RCP, il s'agit d'une dose initiale de deux injections de 30 milligrammes, suivies de 30 milligrammes toutes les quatre semaines, et après 16 semaines de traitement pour les patients répondeurs, la dose d'entretien recommandée est d'une injection de 30 milligrammes toutes les huit semaines.

Concernant les revendications du laboratoire, il revendique un SMR important dans le périmètre de l'AMM, une ASMR de niveau IV dans la prise en charge et pas d'ISP.

Concernant les données disponibles, la demande du laboratoire repose principalement sur trois études de phase III, versus placebo, en association aux dermocorticoïdes, randomisées, en double aveugle et multicentrique de 48 ou 24 semaines, avec une évaluation des critères de jugements principaux à la semaine 16.

D'abord, les études ARCADIA 1 et 2, qui avaient une méthodologie similaire. Elles ont utilisé les critères de jugements principaux qui étaient la réponse EASI-75 à la semaine 16, qui correspond à une amélioration d'au moins 75 % du score EASI qui mesure la sévérité et l'étendue de l'eczéma par rapport à l'inclusion. Il y avait aussi la réponse IGA 0/1, avec une réduction d'au moins deux points par rapport à l'inclusion. C'est aussi un score mesuré par

l'investigateur qui mesure l'atteinte et la sévérité de la dermatite atopique. Il est noté sur cinq niveaux, allant de 0 à 4, 0 signifiant aucune atteinte et 4, une atteinte sévère.

Concernant les résultats sur ces critères, la supériorité du nemolizumab a été démontrée par rapport au placebo dans les deux études, avec des différences versus placebo allant de 12,5 % à 14,9 % selon les études sur la réponse EASI-75, et de 11,5 % à 12,2 % sur la réponse IGA 0/1.

Concernant les critères de jugement secondaire hiérarchisés, la supériorité a également été démontrée versus placebo sur d'autres critères, tels que l'amélioration du prurit, mais également sur la qualité du sommeil.

Une analyse en sous-groupe prévue au protocole concernait la sous-population de patients ayant un score PP-NRS supérieur ou égal à 7, qui est synonyme d'un prurit sévère à très sévère. Elle a été réalisée. C'était une analyse prévue au protocole avec contrôle du risque alpha. Globalement, ce qu'on peut dire des résultats, c'est qu'ils sont cohérents avec ceux observés dans la population ITT, voire qu'ils étaient très légèrement meilleurs.

Pour finir, l'étude ARCADIA-CYCLO, étude avec une population différente, uniquement chez l'adulte en échec de la cyclosporine. Concernant les résultats, ils ont démontré la supériorité du nemolizumab par rapport au placebo sur les deux critères de jugement principaux, la réponse EASI-75 à la semaine 16, avec une différence de 12,2 % entre les deux groupes, et également sur l'amélioration du prurit, avec une différence de 21,7 % entre les deux groupes. Il n'y avait pas de critères de jugement hiérarchisés.

Au niveau du profil de tolérance, il est cohérent avec celui des autres anti-interleukines, on ne retrouve pas à ce jour des événements indésirables oculaires du type conjonctivite qu'on avait pu retrouver plus récemment avec lebrikizumab ou avec le dupilumab.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au docteur Sophie Leducq qui est dermatologue au CHU de Tours et au docteur Clara Locher pour la méthodologie concernant une méta-analyse que le laboratoire nous a fournie dans son dossier. On a également une contribution écrite de l'Association française de l'eczéma.

M. Le Pr COCHET, Président.- Très bien, merci. La contribution, je ne sais pas si c'est Anne-Pierre qui le présente.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Tout à fait. C'est la contribution de l'Association française de l'eczéma. C'est une association non agréée au niveau national, qui a deux salariés et environ 20 bénévoles. Vous pouvez voir, en connaissance des financements, que l'association souhaite ne pas rendre public.

Concernant les sources de la nature de la contribution. Il y a la connaissance expérientielle associative, mais il y a aussi deux études que l'association a menées, une en 2023 qui a été faite avec des chercheurs académiques et une en 2019 qui était une étude qu'elle a menée auprès des familles adhérentes.

Concernant l'impact sur les patients et les proches, les domaines impactés, bien sûr, se superposent. En premier, fatigue et troubles du sommeil. Les démangeaisons en zone

persistante ont donné lieu à des troubles du sommeil qui sont majeurs. Pour l'association, sur la base des études qu'elle a menées, cela concerne 59 % des adultes qui ont une dermatite atopique modérée à sévère, et 80 % des adolescents. La conséquence de ces troubles chez le patient se voit également chez les proches aidants, avec un sommeil perturbé des conjoints et une charge mentale quotidienne qui est liée à la gestion des soins et des rendez-vous médicaux.

Il y a également un impact sur la vie quotidienne et sociale qui est bouleversée. Les patients ont des exclusions récurrentes à des facteurs déclenchants ou allergènes dans leur activité quotidienne. De ce fait, ils sont amenés à renoncer à certains loisirs et activités sportives. C'est le cas de 50 % des patients. Dans cette décision, sont également pris en compte la peur du regard des autres et l'évitement social. De facto, la famille doit également réorganiser sa façon de fonctionner, que ce soit dans des choix de vacances, de loisirs, d'activités, mais aussi une problématique de la fratrie qui est négligée dans 25 % des cas.

La vie professionnelle et scolaire impacte à la fois les patients et les proches aidants. Il y a aussi des difficultés à l'embauche qui sont mentionnées, des problèmes de concentration. Sur cette diapositive, j'ai mis en gras et j'ai mis trois plus pour troubles du sommeil majeur et des problèmes de concentration qui sont finalement les deux points majeurs que l'association met le plus en avant dans sa contribution. L'impact professionnel est donc lié au problème de concentration, les absences, la stigmatisation sur le lieu de travail. Aussi, chez les parents, qui est une préoccupation pendant leur activité, 40 % des patients pensent à la pathologie de leur enfant pendant le travail et 43 % ont dû arrêter de travailler dans les dernières semaines.

Il y a aussi un impact sur la vie affective et de couple, dû à l'apparence de lésions, l'apparence de la peau, des lésions qui sont visibles sur la peau, mais aussi sur les parties génitales ; les douleurs, donc une baisse du désir sexuel chez un quart des patients ; des tensions qui se répercutent chez le couple ; une part plus importante des conjoints qui signalent une baisse de désir sexuel qui est en partie due à la crainte de contagion, crainte chez les conjoints ; l'impact sur la santé mentale, avec un impact psychologique très important selon l'association, une perte de confiance, un repli sur soi, à la fois qui est rapportée chez les adultes et les adolescents. Chez les adultes, il y a une tristesse et une dépression chez 38 % des personnes sondées et une anxiété importante, puisque présente chez 6 % des adultes. Les adolescents ont rapporté une stigmatisation assez importante et de la tristesse au même niveau que chez les adultes. On retrouve, en lien avec ça, une culpabilité chez plus de la moitié des parents, avec un stress et une inquiétude qui est parfois beaucoup plus importante que chez les patients, notamment la peur de la transmission de la maladie. La charge financière est mentionnée due aux émoullients qui ne sont pas remboursés, les produits d'hygiène spécifiques et qui sont seulement disponibles en pharmacie, des consultations psychologiques qui ne sont pas prises en charge.

Concernant les avantages et les inconvénients des traitements, l'association partage les traitements en première, en deuxième et en troisième intention chez les adultes et les enfants. Chez les adultes et les enfants, il n'y a pas de différence, c'est-à-dire que ce sont des traitements topiques, parfois renforcés par l'occlusion. En deuxième intention, la photothérapie et cyclosporine chez l'adulte. En troisième intention, chez les adultes, on a les

anticorps monoclonaux, les inhibiteurs, l'interleukine dans le dupilumab, et les inhibiteurs de Janus kinase. Chez les enfants, le dupilumab peut être prescrit dès six mois.

Les avantages pour l'association. Elle mentionne que chez les adultes, il y a de nombreux traitements qui sont désormais disponibles. Ils sont très positifs. Ils estiment que la mise à disposition du dupilumab dès six mois est une avancée majeure. Les traitements fonctionnent bien pour la majorité des patients puisqu'ils ont une peau quasi-normale avec une bien meilleure qualité de vie.

Les inconvénients des traitements, c'est que les topiques sont insuffisants en cas de forme si modérée à sévère. À peu près un patient sur cinq ne répond pas aux traitements. Il y a des arrêts de traitements qui sont dus à des effets secondaires, notamment oculaires et des traitements à vie dans la majorité des cas.

Les commentaires par rapport à ces avantages et inconvénients, c'est que l'arsenal thérapeutique doit rester large pour répondre à l'hétérogénéité des réponses au traitement. Les patients les plus sévèrement atteints ont des besoins non couverts avec des hospitalisations fréquentes et un handicap permanent. Il est nécessaire d'élargir les options thérapeutiques.

Pour conclure, l'expérience atteinte du NEMLUVIO et attentes et craintes des patients, soit par rapport à ce médicament ou d'autres thérapies qui sont en cours de développement. Sur l'expérience du NEMLUVIO, l'association fait état de sa connaissance associative, mais aussi de réponses à certaines questions de ses enquêtes. Une efficacité marquée sur le prurit, qui est le symptôme central de la dermatite atopique, avec réduction des démangeaisons, amélioration du sommeil, du stress et de la qualité de vie. Ils notent une très bonne tolérance, en particulier au niveau oculaire, avec l'absence d'effets indésirables, en référence aux conjonctivites et aux kératites. Ils mentionnent également un mécanisme d'action différencié, évitant certains effets secondaires mutuels, sans toutefois en préciser la nature.

Concernant les attentes et les craintes de nouveaux traitements, cette partie n'était pas renseignée.

Merci.

M. Le Dr COCHAT, Président. - Merci, Anne-Pierre. C'est à vous, Madame Leducq.

Mme LEDUCQ. - Bonjour. Merci. J'avais remis pour commencer quelques photos cliniques de la dermatite atopique. On voit très souvent des dermatites atopiques du nourrisson de l'enfant, qui est la forme la plus fréquente. 3 à 5 % de ces enfants vont évoluer vers une forme de l'adulte. Parmi les dermatites atopiques de l'adulte, on a des formes sévères dans 6 à 17 %, avec des formes qui peuvent aller jusqu'à l'érythrodermie, c'est-à-dire une atteinte complète du tégument.

C'est une maladie, comme on l'a déjà dit, qui a une altération sur la qualité de vie, avec une perturbation majeure du sommeil en cas de prurit. On a également une anxiété et une

dépression plus élevées que dans la population en général, et des complications à type d'infections bactériennes et virales.

Je vous ai remis ici la prise en charge actuelle de la dermatite atopique, avec ses recommandations françaises qui ont été émises par le centre de preuve et le groupe de recherche sur l'eczéma atopique de la Société française de dermatologie, qui viennent d'être publiées dans une revue européenne.

Je vous ai remis tout l'algorithme, mais je voulais vous présenter les recommandations qui ont été mises, à savoir quand va-t-on introduire un traitement systémique ? C'est quand on a une dermatite atopique qui est mal contrôlée, soit parce qu'il y a un score de sévérité qui est très élevé, ou il y a un retentissement majeur sur la qualité de vie, malgré un traitement topique et bien fait, ou si le patient est en incapacité de réaliser un traitement local, ou si le traitement local utilisé est largement trop important, avec des risques d'effets secondaires.

Quels sont les traitements systémiques actuellement disponibles ? On a la cyclosporine à partir de 16 ans, les biologiques, avec le dupilumab, le lebrikizumab et le tralokinumab, et les inhibiteurs de JAK avec l'abrocitinib, le baricitinib et l'upadacitinib. Ces trois molécules sont mises sous le même niveau, en première ligne d'un traitement systémique, et sont proposées par la Société française de dermatologie en première ligne. Actuellement, la cyclosporine est le traitement recommandé en première intention et les biologiques, les inhibiteurs de JAK sont recommandés après la cyclosporine.

Ici, je vous ai remis les études qui ont été présentées avec les résultats. C'étaient des essais de phase III, contrôlés randomisés contre placebo. Le patient et l'investigateur étaient en aveugle. C'était une analyse en intention de traiter. La population, c'étaient des adultes et des adolescents de plus de 12 ans qui avaient une DA modérée à sévère, en échec des traitements locaux, et pour l'étude d'ARCADIA-CYCLO, c'étaient des patients en échec ou en contre-indication de la cyclosporine.

On a déjà vu les critères du jugement. C'est le score IGA ou le score EASI-75 qui sont des scores évalués par l'investigateur. La posologie qui a été utilisée est celle proposée dans l'AMM. Ici, les critères d'efficacité qui étaient évalués à 16 semaines, c'est-à-dire environ 35 % des patients qui ont une disparition totale ou quasi totale des lésions cutanées à 16 semaines et environ 42 % des patients qui ont une réduction de 75 % du score EASI.

Il y avait un bon profil de tolérance. Les limites de ces études, et c'est ce qu'on regrette dans les études dermatite atopique, c'est que c'est comparé au placebo. Il n'y a pas de comparateur actif, que ce soit la cyclosporine ou un autre biologique. Il y avait des quantités d'effets observés qui pouvaient être assez faibles, notamment dans l'étude ARCADIA-CYCLO. Sur l'EASI, il y avait une différence ajustée avec le placebo qui était entre 0,7 % et 23,6 %.

Je me suis permise de montrer cette étude qui n'est pas mentionnée dans le dossier du laboratoire qui a été publiée au mois de mai dans le *British Journal of Dermatology*. En dermatite atopique, on se repose beaucoup sur une revue systématique de la méta-analyse vivante en réseau qui est faite par un Américain qui fait un peu référence maintenant pour les traitements de la dermatite atopique. Il fait des mises à jour très régulièrement sur les

traitements disponibles dans la dermatite atopique. Elle est disponible depuis 2020, cette méta-analyse, et est mise à jour tous les quatre mois. On a tous les résultats en ligne qui sont disponibles. Ils ont donc intégré le nemolizumab, ils ont publié cela dans le *British Journal of Dermatology*. On voit que le nemolizumab fait un peu moins bien que le dupilumab dans cette méta-analyse sur le score EASI ou sur le score POEM qui est un score de patients. Par contre, sur le prurit, il est similaire au dupilumab pour l'amélioration du prurit. L'avantage de cette méta-analyse est qu'on peut comparer tous les traitements disponibles dans la dermatite atopique, même s'ils n'ont pas été comparés face à face dans des essais.

Pour conclure, dans les études qui ont été faites et dans cette méta-analyse, on voit que le nemolizumab a une efficacité inférieure à celle du dupilumab par rapport à EASI, POEM, DLQI, mais est similaire pour le prurit. Cette molécule est intéressante pour les patients qui ont un prurit sévère parce que cela améliore très rapidement le prurit, on l'a vu dans les études. Éventuellement, ce serait un traitement qui pourrait même être proposé en première intention dans cette sous-population de patients qu'on appelle des super-gratteurs.

Il y a aussi une modification du parcours de soins qui pourrait être mise en place parce que le traitement de nemolizumab est prévu avec un rythme d'injection toutes les quatre semaines, alors que les biologiques qu'on a actuellement, c'est toutes les deux semaines. Dans l'AMM, ils prévoient un espacement toutes les huit semaines une fois que le contrôle clinique est obtenu, ce qui ferait une injection tous les deux mois par rapport à ce qu'on a actuellement avec le dupilumab, qui est toutes les deux semaines.

Pour la place du médicament dans la stratégie thérapeutique, ce serait au même stade que les biothérapies et les petites molécules, les anti-IL4 qu'on a déjà.

Enfin la population cible, c'est les adultes et les adolescents qui ont plus de 12 ans et qui ont une DA modérée à sévère en échec de traitement topique.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci. Le rapport de Clara, peut-être.

Un chef de projet pour la HAS. - Pour essayer de retranscrire au mieux les propos du Docteur Clara Locher, c'est concernant une méta-analyse en réseau fournie par le laboratoire. Elle nous explique qu'elle vise à pallier l'absence d'essais comparatifs directs avec les autres biothérapies, en s'appuyant notamment sur les trois études ARCADIA qui vous ont été présentées et sur 26 essais concernant les comparateurs. Cependant, elle explique dans son rapport qu'il y a plusieurs limites méthodologiques majeures qui nuisent à la robustesse des résultats. On peut citer notamment l'absence d'enregistrement préalable du protocole, un réseau en étoile basé uniquement sur des comparaisons indirectes via le placebo uniquement, l'absence de vérification de l'hypothèse de cohérence et des gros doutes sur la validité de l'hypothèse de transitivité. En conclusion, elle estime que la méta-analyse n'est pas de nature à modifier l'évaluation.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Y a-t-il des questions ou des commentaires pour Madame Leducq ? J'en ai une en ce qui concerne les recommandations que vous avez mentionnées au début. Vous avez fait référence aux recommandations actuelles. On avait eu

l'écho qu'il y aurait des modifications de ces recommandations. Desquelles parlez-vous ? De celles qui sont actuellement en cours ou de celles qui sont en gestation et déjà publiées ?

M^{me} LEDUCQ.- Toutes les recommandations sont finalisées, elles sont publiées dans le JEADV, elles sont donc finalisées, et on va les mettre en ligne sur le site de la Société française de dermato. Ce sont vraiment les recommandations finales. Actuellement, dans le remboursement, pour l'instant, les biothérapies et les inhibiteurs de JAK sont en seconde ligne après échec, intolérance et contre-indication à la cyclosporine. On a tout de même signalé cela dans notre arbre décisionnel, mais c'est vrai que le groupe de travail a tendance à positionner sur la même ligne la cyclosporine, les biothérapies et les inhibiteurs de JAK, mais les recommandations sont finalisées.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord, parce qu'on avait entendu de la part de vos collègues que la cyclosporine serait peut-être un peu déclassée et ne serait pas maintenue en première ligne, mais finalement si.

M^{me} LEDUCQ.- On le maintient tout de même sur la même ligne que les biologiques et les inhibiteurs de JAK. Parce que vraiment chez certains patients faire une cure courte de cyclosporine va vraiment les améliorer très rapidement et va permettre de passer un cap sur la dermatite atopique, il a tout de même un intérêt. Mais du fait du profil de tolérance, on a tout de même envie de pouvoir proposer chez d'autres patients les biologiques et les inhibiteurs de JAK en première intention.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord, Michel Clanet.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. Merci de votre présentation. Vous mettez sur la même ligne les inhibiteurs de JAK et les anti-interleukines. Ne prenez-vous pas en considération les effets indésirables potentiels ou avérés ? Cela dépend des indications et des utilisations des inhibiteurs de JAK qui ont démontré qu'ils avaient tout de même, pour certains d'entre eux, un certain nombre d'effets indésirables sur l'utilisation au moyen terme. Avez-vous pris cela en considération ?

M^{me} LEDUCQ.- Oui, c'était une grosse discussion de savoir si on rétrogradait les inhibiteurs de JAK après les biologiques. Sur la méta-analyse que je vous ai présentée, les inhibiteurs de JAK ont tout de même une efficacité plus importante que le dupilumab ou les autres biologiques. Ils sont plus efficaces et efficaces plus rapidement. C'est vrai qu'il y a ce profil de tolérance qui mérite une vigilance, mais sur la population de patients en dermatologie, que ce soit dans les dermatites atopiques ou dans la pelade où l'on a également des inhibiteurs de JAK, le profil de tolérance est tout de même bon. Pour l'instant, on n'a pas eu de signaux dans les méta-analyses qui ont été faites sur les événements thromboemboliques, notamment. Le profil de tolérance, pour l'instant, est bon. On a positionné sur la même ligne, parce que ce sont des traitements qui sont tout de même très efficaces. On verra si cela évolue en fonction des nouvelles molécules et des nouvelles données qui vont paraître. Pour l'instant, oui, il est sur la même ligne.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Anne-Pierre.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- J'ai une question par rapport au fait que dans l'essai clinique, c'est versus placebo. Quand ce sont des patients comme ça qui ont une dermatite atopique sévère, cela me semble compliqué.

M^{me} LEDUCQ.- Oui, en pratique, je ne sais pas. C'est une question que l'on se pose dans les essais institutionnels. Je ne sais pas comment ils arrivent à recruter les patients en leur présentant un essai versus placebo, alors que maintenant, on a accès à toutes ces molécules. C'est aussi le cas pour le psoriasis. Les essais psoriasis avec les nouvelles molécules sont encore faits contre placebo. C'est une limite pour nous, cliniciens, parce qu'on va comparer le traitement au placebo. On aurait voulu qu'il soit comparé au dupilumab, par exemple. Mais oui, effectivement, ils font encore versus placebo. Je ne sais pas comment ils arrivent à recruter, comment le patient adhère au protocole. Maintenant, on essaie de faire, quand il y a versus placebo, une phase d'extension où ils vont tous avoir accès aux médicaments. Il ne me semble pas que là, il y avait cette phase d'extension qui était prévue pour les patients.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Etienne.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Bonjour. Merci pour votre rapport. C'est vrai qu'on voit beaucoup de médicaments qui se sont développés contre placebo, avec maintenant plusieurs molécules. Je voulais juste savoir comment vous choisissez, face à un patient, s'il y avait des éléments qui vous faisaient privilégier une molécule, par rapport à une autre, si on avait des données, notamment d'efficacité, quand on en prend une alors qu'on en a déjà reçu une autre. Parce que là, ça rend la stratégie un peu confuse d'avoir que des données contre placebo, alors qu'il faut tout de même faire un choix.

M^{me} LEDUCQ.- On a cette méta-analyse en réseau de Drucker qui nous aide à pouvoir comparer ces molécules. En pratique, il y a plusieurs éléments qui vont rentrer en jeu. C'est vraiment une décision médicale partagée avec le patient. Déjà la question qui se pose c'est entre les injections versus les comprimés. Le patient ou l'enfant accepte-t-il les injections ou va-t-on plutôt partir sur des comprimés ? C'est aussi en fonction des antécédents. S'il y a des comorbidités, dans ce cas, on va vraiment privilégier les biologiques. Également sur la sévérité de la dermatite atopique, c'est vrai qu'il y a certaines équipes qui vont avoir tendance à privilégier d'abord les biologiques et garder les inhibiteurs de JAK en deuxième intention. D'autres vont au contraire aller d'emblée vers les inhibiteurs de JAK qui ont une efficacité un peu supérieure sur les essais.

Des études en cours qui sont faites par le GREAT, le Groupe de Recherche de l'eczéma atopique de la Société française de dermatologie, sur les patients qui sont en deuxième ligne d'un biologique, pour avoir des données. Parce que pour l'instant, on se repose principalement sur la méta-analyse de Drucker pour les comparer entre eux.

Plusieurs éléments vont intervenir, le rythme des injections, le type de traitement injection versus comprimé, les antécédents du patient. Par exemple, pour le nemolizumab, si c'est un patient qu'on appelle super-gratteur, on a des patients qui vont avoir un prurigo très

important associé à la dermatite atopique, on ira plutôt utiliser cette molécule que le dupilumab ou le tralokinumab.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Je crois qu'il n'y a pas d'autres questions ni commentaires, on vous remercie beaucoup pour votre présentation très claire et vos réponses à nos questions. Merci bonne fin de journée.

(Sophie Leducq quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- La discussion qu'on avait eue au bureau était un peu différente, parce qu'on avait eu l'écho, en lien avec la question que je lui ai posée, que l'évolution des recommandations se ferait vers une modification du positionnement de la cyclosporine. En fait non, la cyclosporine reste une alternative au même titre que les anti-JAK et les anti-interleukines. La différence étant que chez l'adolescent, la cyclosporine n'est pas autorisée chez les moins de 16 ans. C'est pour cela que la situation est différente, sinon le contexte est le même dans les deux cas. L'idée serait tout de même d'aligner sur les autres anti-interleukines que l'on avait évaluées. C'était important, V, c'est ça ?

Un chef de projet pour la HAS.- Ce serait de séparer le périmètre en deux, périmètre des adultes et des adolescents. Chez l'adulte, pour les autres anti-interleukines, vous aviez donné une ASMR V dans la stratégie thérapeutique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la cyclosporine. Chez l'adolescent pareil, vous aviez donné une ASMR V dans la stratégie thérapeutique et dans l'indication de l'AMM cette fois.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- La question avec la parution des recommandations, Pierre, c'est de savoir si on reste comme on l'a fait pour les autres, c'est-à-dire après la cyclosporine, ou si, et c'est ce qu'on avait discuté dans le bureau, on prend en considération qu'ils placent la cyclosporine au même niveau, auquel cas ça charge et ça nous amène à revoir les autres médicaments. Je ne sais pas ce qu'il faut faire, mais je crois que c'est en discussion.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- On peut imaginer une révision de classe.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce sont des traitements complètement différents que je l'aurais bien maintenant comme des options sur le même plan. C'est vrai que l'AMM ne nous aide pas. De toute façon, toutes les études que l'on a sont après l'échec de la cyclosporine.

Un chef de projet pour la HAS.- Non, on en a deux qui sont dans le périmètre de l'AMM, et on a ARCADIA CYCLO qui est dans la population de patients en échec à la cyclosporine. Mais les autres avaient le même *design* d'études.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Les autres, on les avait toutes placées après l'échec de la cyclosporine. Ça paraît tout de même logique.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Pierre, l'AMM est large.

M. Le Pr COCHAT, Président.- L'AMM est bien plus large. L'AMM est indépendante de la cyclosporine.

M. Le Pr CLANET, Vice- Président.- C'est nous qui avons restreint.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Au tout début, je crois que c'est la revendication du laboratoire.

M. Le Pr CLANET, Vice- Président.- La question c'est maintient-on ou pas la restriction.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, j'entends bien Michel. J'ai une question pour le chef de projet. Te souviens-tu si les autres études qu'on avait pour les autres anti-interleukines étaient après l'échec de la cyclosporine ou pas ?

Un chef de projet pour la HAS.- C'était exactement le même *design*. On avait souvent deux études positionnées dans le périmètre de l'AMM et une étude en échec de la cyclosporine.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Ce qui serait probablement le plus logique, c'est de continuer pour cette évaluation le même raisonnement que vous avez tenu pour les autres et tous les revoir. Et cela peut se faire même très prochainement, si les nouvelles recommandations sont signées et que vous estimez qu'ils sont tous pertinents dès la première ligne et au même niveau que la cyclosporine. On peut s'auto-saisir pour les réévaluer dans le périmètre de leur AMM.

M. Le Dr LENGLINE, Vice- Président.- Sachant que normalement, pour dire que c'est au même plan, on attendrait une comparaison versus cyclosporine chez des patients qui ne sont pas en échec et qu'on n'a pas. C'est vrai qu'on a ce périmètre restreint qui permet de justifier la comparaison à un placebo.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui, mais c'est là qu'il y a toujours la question du dernier recours. En échec, il faut distinguer les deux cas, soit c'est en échec parce que vous estimez que par défaut, comme on n'a pas de comparaison, on les place en seconde intention, ou si c'est en échec parce que vous avez des données du traitement avec des patients inclus qui auraient vraiment été en échec. Je crois que pour ces traitements, ce n'est pas le cas pour tous, notamment pour certaines interleukines où les patients n'étaient pas forcément en échec à la cyclosporine dans les essais, mais il n'y avait pas de comparaison versus la cyclosporine. C'était un positionnement en échec à la cyclosporine, plutôt par défaut de comparaison.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord.

Un chef de projet pour la HAS.- D'autant plus que là, pour NEMLUVIO, on a une comparaison versus placebo, alors qu'une comparaison versus dupilumab était réalisable parce qu'il n'y avait pas de développement concomitant, au moins chez l'adulte.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est important.

M. Le Dr LENGLINE, Vice- Président.- C'est encore pire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est pire, oui.

M. Le Dr LENGLINE, Vice- Président.- Normalement, s'il n'y a pas de comparaison versus le CCP...

M^{me} MASIA, pour la HAS.- C'est SMRI.

M. Le Dr LENGLINE, Vice- Président.- C'est ce qui est marqué dans notre doctrine.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je vous propose de voter sur cette base. Pourquoi pas SMRI sur cet argument, mais la logique, pour moi, ce serait de l'aligner aussi bien chez l'adulte que chez l'adolescent sur les autres anti-interleukines, c'est-à-dire dans les deux cas finalement, pas d'ISP, important, V. On peut parler ici d'alignement ou pas

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. J'ai 13 voix pour un alignement, 4 voix contre et 2 abstentions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est donc alignement.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Peut-on mentionner le regret de ce *design* d'essai clinique versus placebo ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- On peut mettre. Il aurait été possible de comparer versus un traitement.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui ce sera mis.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, on le met souvent.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Oui, je sais bien. Mais ça pourrait être systématique, même si c'est malheureusement pas toujours suivi.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui.

Un chef de projet pour la HAS.- Ce sera rajouté.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci.

Un chef de projet pour la HAS.- J'ai une question pour la CNAM. Souhaite-t-elle solliciter le statut médicament d'exception, comme elle l'avait fait pour les autres anti-interleukines ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Quelqu'un s'oppose-t-il à cela dans la CT ?

M. Le Pr CLANET, Vice- Président.- On avait compris que ce n'était plus nous qui parlions de cela.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais il faut qu'on s'exprime tout de même dessus. C'est vrai que ce n'est pas notre décision, tout à fait. Mais on en est informé et on est invité à donner un avis. Géric, tu veux dire quelque chose ?

M. MAURA, CNAM.- Non, juste pour répondre à Monsieur Clanet, c'est en accord avec Charlotte Masia qu'en l'absence pour l'instant de procédures claires, nous lui faisons parvenir pas mail les demandes et elles vous seront soumises.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci.

M. DIATTA, pour la HAS.- Vous adoptez sur table, Pierre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, on peut l'adopter sur table.

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