



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 mars 2020

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. DUPIXENT 200 - 300 mg – Extension d'indication

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Daubert ne peut participer ni aux débats, ni au vote.

M. LE PRÉSIDENT.- [REDACTED] est le chef de projet.

M^{me} [REDACTED], pour la HAS.- Nous voyons les spécialités DUPIXENT, 200 et 300 mg, pour une extension d'indication dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique.

Je vous rappelle que DUPIXENT, c'est du dupilumab.

Actuellement, nous disposons de DUPIXENT 300 mg comme médicaments inscrits sur les listes de sécurité sociale et collectivités. Le DUPIXENT 200 mg a eu une AMM en 2019, avec une première indication dans l'asthme, que vous avez évaluée en décembre 2019. Toutefois, cette spécialité n'est pas encore inscrite.

Après l'asthme, DUPIXENT 200 mg a obtenu une extension d'indication dans la dermatite atopique. Il faut noter que, bien que l'AMM mentionne l'indication également chez l'adulte, le dosage 200 mg n'est pas adapté à une utilisation chez l'adulte. En effet, la posologie de l'adolescent est différente de celle de l'adulte. Elle est fonction du poids du patient, avec, pour les moins de 60 kilos, une dose de charge de 400 mg, suivie de 200 mg toutes les deux semaines. Pour les poids de 60 kilos et plus, une dose de charge de 600 mg, puis 300 mg toutes les deux semaines, comme chez l'adulte.

Chez l'adulte et les adolescents d'un poids supérieur à 60 kilos, c'est le dosage à 300 mg qui est adapté. Le dosage à 200 mg est donc plus adapté aux patients ayant un poids inférieur à 60 kilos, patients adolescents.

Initialement, chez l'adulte, le laboratoire avait demandé une inscription dans une indication restreinte par rapport à l'AMM, c'est-à-dire chez les patients en situation d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements systémiques disponibles. La Commission quand à elle, avait voté un SMR important en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine et insuffisant chez les patients naïfs de traitement systémique en absence de données comparatives robustes versus ciclosporine par voie orale.

Chez les adolescents, nous sommes dans une situation un peu différente en termes de stratégie thérapeutique et de comparateurs disponibles. En effet, les traitements de première intention, chez l'adulte et l'adolescent, sont les dermocorticoïdes. Vient ensuite le tacrolimus topique, le PROTOPIC. Bien qu'il ait l'AMM à la fois chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent, la Commission a voté un SMR insuffisant dans la population pédiatrique. Il y a ensuite une possibilité d'utiliser la photothérapie, mais qui reste très marginale chez les enfants et les adolescents. Viennent ensuite, en cas d'échec de ces traitements, les immunosuppresseurs. Il y a une différence entre l'adulte et la population pédiatrique.

Pour les immunosuppresseurs, tels que le méthotrexate, l'azathioprine ou le mycophénolate, mofétil, ces produits n'ont pas d'AMM dans la dermatite atopique. En revanche, pour la

ciclosporine, elle a une AMM dans le traitement de la dermatite atopique, sans restriction d'âge dans son libellé d'indication. Dans la rubrique « mise en garde et précautions d'emploi », il est précisé que la ciclosporine n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 16 ans, dans la dermatite atopique.

Pour cette raison, le laboratoire revendique une ASMR III, en cas d'échec des traitements topiques. Elle revendique un SMR important dans cette population de patients en échec des traitements topiques qui nécessitent un traitement systémique.

Pour cette demande, le laboratoire a fourni une étude de phase 3 de supériorité, randomisée en double aveugle, comparant le dupilumab au placebo chez des adolescents ayant une dermatite atopique sévère insuffisamment contrôlée par les traitements topiques.

Dans cette étude, le dupilumab a été utilisé selon deux schémas posologiques. Un premier groupe a utilisé le dupilumab selon le schéma posologique retenu par l'AMM, que je vous ai expliqué tout à l'heure en fonction du poids du patient. Le deuxième schéma posologique était avec une dose de charge, un dosage unique, quel que soit le poids du patient, et une administration toutes les quatre semaines.

Ce schéma n'a pas été retenu par l'AMM et les résultats pour ce groupe n'ont pas été décrits dans le document préparatoire.

Les patients inclus pouvaient avoir eu des traitements systémiques auparavant, au moment de la sélection. Cependant, ils ont été sevrés de ces traitements systémiques avant l'inclusion dans l'étude. Un total de 251 patients a été inclus, répartis dans les trois groupes, les deux groupes dupilumab et placebo.

Les critères de jugement principaux étaient le pourcentage de répondeurs IGA 1 ou 0, avec une réduction d'au moins deux points et le pourcentage de répondeurs EASI-75, amélioration du score de sévérité de 75 %, ces deux critères de jugement ayant été évalués après 16 semaines de traitement.

Il y avait un grand nombre de critères de jugement secondaires, une quinzaine. Du point de vue de la méthodologie, l'ensemble de ces critères de jugement était hiérarchisé, les critères de jugement principaux et les secondaires. Dans cette hiérarchisation, il a été tenu compte des deux groupes de traitement dupilumab.

Pour les résultats, en pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1, des lésions claires ou complètement blanchies avec une réduction d'au moins deux points, le pourcentage était de 24,4 % pour dupilumab versus 2,4 % avec une différence statistiquement significative.

Pour le pourcentage de répondeur EASI-75, nous avons 41,5 % pour le dupilumab versus 8,2 % avec le placebo. La différence était statistiquement significative.

Pour les critères de jugement secondaires, ils ont été favorables au dupilumab pour la majorité d'entre eux. Il y avait, avec cette hiérarchisation, 40 tests effectués et 32 ont été significatifs en faveur du dupilumab avec des résultats significatifs à la fois pour le schéma toutes les deux semaines ou toutes les quatre semaines.

Nous noterons parmi les critères les plus pertinents la variation du SCORAD à la semaine 16. C'est un critère de 0 à 103 points. Il y a une diminution de 51,6 points versus 7,6 points pour le placebo. En termes de pourcentage de répondeurs, PASI 90, à la semaine 16, 23,2 % versus 2,4 %. Pour le pourcentage de patients ayant une amélioration d'au moins 4 points du score de prurit NRS, 36,6 % versus 4,8 %.

Pour la variation de la surface corporelle atteinte à la semaine 16, moins 30,11 % versus 11,66 %.

Pour le score de qualité de vie des LQI spécifiques de l'enfant, un score de 0 à 30 points, une diminution de 8,5 points pour le dupilumab versus 5,1 points pour le placebo.

À noter que cette différence, bien que statistiquement significative, n'a pas atteint le seuil de pertinence clinique de quatre points.

En termes de tolérance, le profil a été comparable à celui observé chez l'adulte, avec principalement des réactions au site d'injection, de la conjonctivite, un herpès oral, une hyperéosinophilie, une céphalée, une conjonctivite allergique, un prurit oculaire et une blépharite.

Toutefois, on ne dispose pas de données à long terme pour l'efficacité. Nous n'avons des résultats qu'à 16 semaines. Le laboratoire avait fourni une étude d'extension, OLE, qui a repris un certain nombre de patients à la fois adultes et enfants issus des différentes études cliniques. Les patients ont été traités avec un schéma d'administration toutes les quatre semaines. Nous n'avons pas de résultat avec le schéma retenu par l'AMM. En termes de tolérance, le recul moyen est de 52 semaines.

Voilà pour les résultats. Je vous ai donné tout à l'heure les revendications du laboratoire.

Bernard Guillot va s'exprimer et nous avons aussi une contribution patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci, [REDACTED]. Bernard, tu as la parole.

M. Le Pr GUILLOT.- [REDACTED] a déjà dit énormément de choses. La dermatite atopique de l'adolescent est plus fréquente que l'adulte. C'est une maladie du petit enfant, puis de l'enfant, puis de l'adolescent, puis l'adulte, mais au fil du temps, l'incidence diminue. Cette maladie est très invalidante quand elle est sévère avec des absences scolaires répétées, une dévalorisation personnelle, etc. Ce sont des gens qu'il faut prendre en charge de manière assez complexe, avec l'éducation thérapeutique, toute une série d'éléments permettant de vivre la maladie chronique.

Nous avons vu le dupilumab chez l'adulte avec SMR important et une ASMR III.

Nous le voyons chez l'enfant et l'adolescent de plus de 12 ans. C'est une véritable étude. Ce n'est pas uniquement une similarité de propriété pharmacologique. Il y a une étude qui a été faite aux États-Unis. Là-bas, la ciclosporine n'a pas d'AMM dans l'indication. Ils n'ont pas fait une étude versus ciclosporine, comme nous l'avons regretté chez l'adulte, ce qui nous a amenés à le positionner en deuxième ligne après ciclosporine.

En France, comme l'a dit [REDACTED], l'AMM n'a pas de restriction d'âge, mais les recommandations font que c'est déconseillé avant 16 ans. Nous pouvons considérer que ce n'est pas un bon bras comparateur. Si nous n'avons pas de ciclosporine, il n'y a pas d'autre comparateurs pertinents. Le méthotrexate, cela peut être fait, nous sommes complètement hors AMM. L'AZATHIOPRINE est à éviter en raison du risque cancérigène du produit, surtout lorsqu'il est donné chez des enfants ou adolescents. Nous avons tous, dans nos cohortes, des patients très améliorés, mais ayant développé quelques années après des lymphomes ou des cancers. Pour une dermatite atopique, c'est gênant.

Le MYCOPHENOLATE MOFETIL, nous sommes également hors AMM. Nous sommes également dans un positionnement logique d'échec d'un traitement topique bien conduit, qui est le traitement de première ligne et on passe au dupilumab.

Le critère de jugement principal pour l'étude est un co-critère, IGA 01 et PASI 75. Ils sont admis et habituellement utilisés sur cette pathologie. Cela ne pose pas de problème particulier. Clairement, le dupilumab sort de manière supérieure au placebo, sur les deux critères, plus une série de critères secondaires, comme vous l'a expliqué [REDACTED] qui sont intéressants.

Nous ne pouvons pas aligner sur l'adulte, compte tenu du problème de la ciclosporine, mais le SMR est clairement important, parce que les effets sont au rendez-vous. L'ASMR doit être également de niveau III, mais en deuxième ligne, après échec d'un traitement topique et non pas en troisième ligne, après échec de ciclosporine. Sinon, ce n'est pas pertinent pour le groupe d'âge considéré.

Les revendications du laboratoire sont cohérentes avec l'étude présentée et l'antériorité de l'évaluation chez l'adulte pour ce produit.

Un mot pour la tolérance, il n'y a rien de différent chez l'adulte 12 ans et plus que chez l'adulte. Effectivement, les hyper-éosinophilies qui ne sont pas toujours bien expliquées. Des problèmes de conjonctivite pour lesquels nous avons quelques questions, qui sont en cours d'exploration. Nous n'avons pas de signaux nouveaux sur la tranche d'âge.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci, Bernard. Tes précisions de fin d'exposé sont importantes pour bien comprendre l'intérêt, les limites et les conditions de prescription.

M. le P^r NAUDET. - Quelle est l'efficacité de la ciclosporine chez l'adulte ? Pourquoi est-ce préféré par rapport à DUPIXENT ?

Par ailleurs, quelles sont les doses recommandées chez l'adulte ? Pourquoi la ciclosporine est-elle déconseillée avant 16 ans ? Pourquoi la limite de 16 ans ? C'est un peu surprenant. Dans d'autres indications, il n'y a pas de limite d'âge.

M. le P^r GUILLOT. - Nous sommes d'accord. Pourquoi 16 ans ? Ce n'est pas de ma faute. Je n'ai pas d'explication. Vraisemblablement, c'est parce que le profil de tolérance à long terme du produit, dans cette indication d'une maladie chronique, fait que l'on se méfie d'une perturbation de la fonction rénale qui deviendrait irréversible, ou d'une hypertension artérielle que l'on déclencherait avant 16 ans. C'est une réponse que j'invente maintenant, je n'ai pas d'argument.

Après, les réponses chez l'adulte sont bonnes, mais le produit, on ne peut pas le continuer. En général, au bout d'un an, nous sommes obligés de l'arrêter à cause des effets secondaires. Les doses préconisées chez l'adulte, c'est entre 2,5 et 5 mg/kg. Ce sont des doses relativement faibles. Il y a deux écoles. Celle qui dit qu'il faut commencer haut, et qu'il faut diminuer pour obtenir la plus petite dose efficace, et une école qui dit qu'il faut commencer bas et si cela ne marche pas, il faut monter les escaliers pour arriver jusqu'à cinq.

M. le P^r NIAUDET.- J'ai une grande expérience de la ciclosporine dans le syndrome néphrotique. Lorsque nous l'utilisons à des doses inférieures à 4 mg/kg, nous n'avons pas de toxicité rénale. Ce sont des doses supérieures, et surtout après transplantation rénale. Sur des reins qui ne sont pas altérés au départ, nous n'avons pas ce genre de problème à des doses modérées. C'est pourquoi je suis un peu étonné de ces restrictions. En termes d'efficacité, la ciclosporine est efficace.

M. Le P^r GUILLOT.- Chez l'adulte, cela marche bien.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est intéressant, ce que tu dis.

M. le P^r NIAUDET.- Il faudrait savoir pourquoi il n'y a pas d'AMM.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela ne les intéressait pas.

[REDACTED], pour la HAS.- Je peux répondre à cette question. Il est précisé dans l'AMM qu'il n'y a pas d'expérience suffisante chez l'enfant avec la ciclosporine dans cette indication.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela ne répond pas à la question de savoir pourquoi le laboratoire n'a pas déposé.

M. le D^r BLONDON.- Pour Bernard en pratique, les enfants ou les jeunes qui sont dans la situation des patients inclus dans cette étude, on ne leur donne pas un placebo. Que leur devons-nous, en pratique ?

M. Le P^r GUILLOT.- Ils étaient traités localement. Ils avaient de toute façon le traitement de première intention, un traitement local bien conduit, par dermocorticoïde puissant, en diminuant la force ou la fréquence d'application de dermocorticoïdes. En traitement systémique, ils avaient un placebo.

Je ne pense pas qu'il soit choquant d'être sous placebo dans cette situation. C'est 16 semaines. Cela ne me choque pas s'ils gardent un traitement local bien conduit.

M. le D^r KOUZAN.- J'avais une question pour Bernard. Il me semble que, dans le DUPIXENT asthme, il n'y a pas de problème ophtalmologique de conjonctivite, etc. Dans la dermatite atopique, y a-t-il une association avec une inflammation oculaire subintrante ?

M. Le P^r GUILLOT.- Oui, il n'est pas exclu d'avoir une rhino-conjonctivite associée à la dermatite atopique. Mais nous ne voyons pas une rhino-conjonctivite allergique avec ce très mauvais terme « d'allergique ». C'est un peu différent. Une irritation que l'on ne s'explique pas très bien. Ce n'est pas constant, mais c'est gênant pour les patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Je posais la question à Mathilde du libellé de l'AMM. On parle d'échec de traitement systémique, mais tu parles de traitement topique. Mathilde a répondu.

M. Le P^r GUILLOT.- L'AMM dans l'indication, ce sont les adolescents âgés de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- La question du président, c'est par rapport aux formes topiques. Quand on est en échec des formes topiques, cela relève des traitements systémiques.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce n'est pas dans le libellé de l'AMM, c'est évident.

M. Le P^r GUILLOT.- Dans la stratégie thérapeutique, c'est les traitements topiques, l'éducation thérapeutique. En cas d'échec de cela, on passe au traitement systémique. C'est un peu synonyme.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est ce que disait Mathilde. Si vous êtes d'accord tous les deux, c'est bien. Il y a une contribution patients.

M. Le P^r THIERRY.- C'est une contribution de l'Association Française de l'Eczéma. Ils avaient fait une enquête chez les adultes. Là, c'est le volet chez l'adolescent et les familles. Cela a apporté chez près de 400 adolescents. Nous apprenons que les formes sévères représentent 8 %.

Cela confirme ce qu'a dit Bernard sur l'impact sur la maladie chez l'enfant, gradué en trois formes, les légères, les modérées et les atopiques sévères dans lesquelles il y a un impact fort sur la qualité de vie, les rapports. Nous retrouvons un ostracisme social que l'on peut retrouver chez les adultes chez les enfants qui ne se font pas de cadeau entre eux. C'est connu.

Ce qui est différent par rapport à l'adulte, c'est que l'impact sur la famille est important, notamment pour les formes sévères. Cela va modifier la vie familiale.

Un des indicateurs, c'est l'absence au moins d'un des deux parents, qui augmente dans les formes modérées à sévères. Ce n'est pas distingué, mais c'est plus de 22 jours par an.

Nous apprenons qu'il y a peu de prescriptions de méthotrexate et de ciclosporine, mais il y en a quelques-unes pour des durées assez courtes pour passer un cap. Les médecins sont hésitants à les prescrire, compte tenu des effets indésirables chez les jeunes patients.

L'association regrette qu'il n'y ait pas eu d'ATU chez les adolescents et tient compte de l'efficacité chez l'adulte pour défendre les indications chez les adolescents, où l'on peut penser aux formes sévères. Une autre information, c'est le reste à charge qui augmente rapidement en fonction de la forme, puisque cela part de 63 € par an pour les formes légères, à 135 € pour les formes modérées et 245 € pour les formes sévères.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour ton intervention ? Ce n'est pas à 100 % ?

M. Le P^r GUILLOT.- Non. Dans les formes extrêmement sévères, invalidantes, nous pouvons faire une demande d'ALD. Mais c'est loin d'être systématique.

Les dermocorticoïdes sont remboursés correctement, mais il y a les émoullients, les cosmétiques adaptés, qui représentent un reste à charge important pour les familles. C'est comme cela. Dont acte.

M. le P^r NIAUDET.- Si nous sommes amenés à le prescrire, c'est pris à 100 %. Ce serait une indication de prise en charge à 100 %. Ce serait une forme sévère, donc susceptible d'ALD.

M. Le P^r GUILLOT.- Ce serait un argument pour nous de faire une demande d'ALD hors liste, puisqu'il y a besoin d'un traitement systémique qui va être prolongé, etc. Mais le médecin conseil peut dire non, à partir du moment où les médicaments seront remboursés à 65 % et que les gens ont ou n'ont pas de mutuelle. C'est difficile à plaider. Il faut des formes très sévères, très invalidantes, des absences scolaires très longues. Nous avons des cas comme cela, mais ce n'est pas le quotidien, fort heureusement.

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- Bernard a bien expliqué. Il y a 30 ALD. Là, nous ne sommes pas dedans. C'est ce que nous appelons des ALD hors liste. C'est beaucoup moins « calibré ». C'est au médecin prescripteur de faire la démonstration que c'est une maladie grave, chronique et invalidante.

M. Le P^r GUILLOT.- Même si le patient est en ALD, les produits cosmétiques, émoullients, ne sont pas pris en charge du tout.

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- 100 % de zéro pris en charge, c'est toujours zéro.

M. LE PRÉSIDENT.- Sans question supplémentaire, le laboratoire demande un SMR important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité — 14 voix

Le laboratoire demande un ASMR III. Chez l'adulte, il y a un ASMR III. Bernard a plaidé la cause de ce médicament en disant que, notamment, chez les adolescents, cela paraissait important.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est au regard des données de démonstration de supériorité.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est cela.

Je vous propose de voter l'ASMR III. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR III : unanimité — 14 voix

M. Le P^r GUILLOT.- C'est un médicament d'exception.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il y avait une demande d'ISP pour ce médicament qui n'avait pas été reconnue chez l'adulte. Il faut le mettre au vote. Une fois que vous aurez terminé les votes, nous voulons proposer une adoption sur table. Je vais projeter le libellé et la FIT.

M. LE PRÉSIDENT.- Pour l'ISP, Bernard ?

M. Le Pr GUILLOT.- Je ne vois pas d'indication pour ce produit. C'est juste un médicament d'exception.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Tout à fait. Donc, il y a une FIT. Nous allons y venir.

M. LE PRÉSIDENT.- Qui est favorable à une ISP ?

(Il est procédé au vote.)

Défaveur d'un ISP : unanimité

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Seriez-vous d'accord, comme cet examen a déjà été reporté, pour une adoption aujourd'hui ? Nous avons avancé sur le libellé. Je suis en capacité de le projeter pour le lire. Êtes-vous pour une adoption aujourd'hui ?

(Réponse positive)

Je le projette. Je le lis.

C'est une extension d'indication, le SMR est important, la maladie est grave. Le rapport efficacité est qualifié d'important. Il existe des alternatives.

Au niveau de l'ASMR, le libellé pourrait être : « Compte tenu de la démonstration de la supériorité du dupilumab par rapport au placebo chez les adolescents ayant une dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique pour les deux co-critères de jugements principaux évalués, après 16 semaines de traitement, donc c'est la démonstration de supériorité sur les deux co-critères, à savoir le pourcentage de patients atteints d'un score IGA 0 ou 1, avec réduction supérieure ou égale à deux points, et on rappelle les chiffres, mais également le pourcentage de réponses EASI-75, et nous rappelons les chiffres, avec une quantité d'effets supplémentaires importante et cliniquement pertinente, de la mise en évidence d'une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie, mais non cliniquement pertinente versus placebo, des incertitudes sur le maintien de l'efficacité au-delà de 16 semaines sur le profil de tolérance à long terme, et du nombre limité d'alternatives disponibles pour la prise en charge des adolescents nécessitant un traitement systémique, soit la cyclosporine, mais uniquement à partir de 16 ans et des immunosuppresseurs utilisés hors AMM, vous considérez que ces spécialités apportent une ASMR III dans l'indication de l'AMM, que DUPIXENT n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique et qu'à la place, c'est un traitement systématique à utiliser en deuxième intention dans les formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent en échec des traitements topiques, une population cible estimée entre 8000 et 10 000 patients. » Tout cela était dans le document préparatoire, notamment la façon de calculer la population cible.

M. le Pr CLANET.- Il y avait un sujet sur la présentation du médicament. Les ampoules n'étaient pas adaptées. C'était des ampoules de 200 mg pour les adolescents.

[REDACTED], pour la HAS.- Non, au contraire, le 200, c'est adapté aux adolescents.

M. le P^r CLANET.- On en jette 100 mg tous les 15 jours. C'est 300 mg, si je me souviens bien ?

[REDACTED], pour la HAS.- Non, c'est en fonction du poids du patient. Pour les poids inférieurs à 60 kilos, c'est 400 mg en dose de charge, et 200 mg toutes les deux semaines. Pour les 60 kilos et plus, c'est une dose de charge de 600 mg, et 300 mg toutes les deux semaines. On utilise le dosage à 300 mg.

M. le P^r CLANET.- Il existe ?

[REDACTED], pour la HAS.- Oui.

M. LE PRÉSIDENT.- Bernard, veux-tu réagir sur le libellé ?

M. Le P^r GUILLOT.- Je n'ai pas de problème. [REDACTED] me l'avait proposé avant. Il reprend l'ensemble de la discussion. Vous pouvez adopter sur table. Le point difficile, c'est la ciclosporine avec le problème de l'étude américaine. C'est une position bizarre.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Sur la remarque de Michel, en plus du dosage à 300 mg, nous voyons en inscription, dans l'extension d'indication à la dermatite atopique, le dosage à 200 mg. Le libellé du 200 mg fait mention d'une indication chez l'adulte. Toutefois, chez l'adulte, le dosage à 200 mg n'est pas adapté, puisque la posologie est 600 mg en dose de charge et 300 mg toutes les deux semaines. C'est plutôt le dosage à 300 mg qui est adapté. En conséquence, il n'y a pas lieu d'évaluer DUPIXENT 200 mg dans la dermatite atopique de l'adulte.

Dans la rubrique SMR, nous proposons de mettre la mention du fait que ce dosage n'étant pas adapté chez l'adulte, il n'est donc pas remboursable dans cette indication. Le laboratoire lui-même ne sollicite pas l'inscription chez l'adulte. Il considère lui-même que le dosage n'est adapté que chez les adolescents. Il ne demande le remboursement que chez l'adolescent.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Comme le dosage à 200 mg est un dosage adapté pour l'adolescent et que le libellé d'AMM inclut adultes et adolescents, nous allons écrire que pour DUPIXENT 200 mg, son AMM est important uniquement dans l'indication chez l'adolescent, pour que ce soit clair. Je crois que Diane a une question.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Il y a des adultes qui ne font pas 60 kilos.

[REDACTED], pour la HAS.- La posologie chez l'adulte est uniquement de 600 mg en dose de charge et 300 mg ensuite. C'est la seule dose chez l'adulte qui a été validée dans les études.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous proposons de mettre que DUPIXENT 300 mg est inscrit pour tout le monde, et le 200 mg, le SMR est important uniquement chez l'adolescent au regard des données cliniques.

En parallèle, Bernard a expliqué le point, ce médicament est un médicament d'exception. Qui dit médicament d'exception dit FIT. Nous voulions vous proposer d'adopter en même temps la FIT, car elle intégrerait deux modifications.