



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 mars 2021

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.

Seul l'avis d

atoire

1. DUPIXENT – Extension d’indication

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n’y a pas de déport.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Pour DUPIXENT, le laboratoire demande l’inscription sécurité sociale et collectivités dans l’extension d’indication au traitement de la dermatite atopique sévère chez l’enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique.

La commission avait déjà évalué DUPIXENT chez l’adolescent et l’adulte dans les dermatites atopiques modérées à sévères qui nécessitent un traitement systémique. Elle avait considéré, chez l’adolescent, que le service médical rendu était important dans l’indication de l’AMM, sans ISP. Chez l’adulte, elle avait considéré que le SMR était important uniquement en cas d’échec, d’intolérance ou de contre-indication à la Ciclosporine. Le SMR était insuffisant dans les autres cas.

Pour les deux indications, adultes et adolescents, la commission avait voté une ASMR III dans la stratégie thérapeutique dans les populations du SMR important.

Pour ce dossier, le laboratoire a fourni une étude de phase 3 de supériorité versus placebo randomisée, en double aveugle, multicentrique, qui avait pour objectif d’évaluer l’efficacité et la tolérance à 16 semaines en association au dermocorticoïde. Deux schémas posologiques ont été évalués.

À l’issue de cette étude, les patients pouvaient entrer dans une étude d’extension ouverte, non comparative, l’étude OLE, qui avait pour objectif de faire un suivi sur cinq ans, et le laboratoire a présenté une analyse intermédiaire à deux ans. Bernard vous donnera les détails de ces résultats. Le laboratoire, sur la base de ces données, revendique un SMR important, un ISP et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique. Pour conclure, nous avons reçu une contribution de patients.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Très bien, merci beaucoup. Nous avons Bernard, puis Jean-Pierre pour la contribution de patients.

Bernard Guihot, membre de la CT.- C’est un peu fastidieux, parce que nous avons vu l’adulte, nous avons vu l’adolescent, maintenant nous le voyons de 6 à 11 ans, puis nous allons peut-être le voir de 0 à 6 ans, avec un produit qui est toujours le même.

Ce qui est intéressant quand même dans ce dossier, c’est qu’ils ont fait une étude chez l’enfant contrôlée, randomisée, versus placebo. Versus placebo c’est logique, puisque dans cette indication chez l’enfant nous n’avons pas de traitement systémique validé, la Ciclosporine étant le seul qui ait l’AMM chez l’adulte, chez l’adolescent mais pas chez l’enfant dans cette indication. Cela repose sur des choses assez solides.

Le critère de jugement principal qui a été fait, c’est l’association de deux items, d’une part une IGA 0 ou 1, c’est-à-dire une disparition complète ou quasi complète des lésions, et une réponse de 75 % du score EASI, qui est un score tout à fait classique dans cette maladie.

Nous nous retrouvons, versus le placebo, à des taux de réponse pour l'IGA qui sont de 33 % et 29 % et pour l'EASI 75, de 69 % à 67 %. Nous avons donc une bonne démonstration de l'efficacité versus placebo.

Les deux groupes ont eu des dermocorticoïdes, donc il y a un équilibre parfait. Je crois qu'il est logique qu'il y ait eu des dermocorticoïdes dans les deux groupes, parce que la dermatite atopique de l'enfant est beaucoup plus inflammatoire que celle de l'adulte, et je pense à la limite qu'il n'était presque pas éthique de supprimer la corticothérapie locale chez ces enfants plutôt en bas âge, à partir de 6 ans.

Là, nous sommes assez tranquilles sur l'efficacité à court terme. Sur le long terme, nous avons l'étude OLE qui est toujours en cours, mais nous avons tout de même des données à 2 ans qui montrent que nous avons un maintien de l'efficacité sur le score EASI 75, et également un maintien du score sur le prurit.

Un autre point fort de cette étude est qu'ils ont fait une étude de qualité de vie, ce qui est important dans les maladies de peau, vous en êtes bien conscients. Une étude de qualité de vie a été mise dans les critères secondaires mais hiérarchisés, et compte tenu de l'analyse hiérarchique, l'amélioration de la qualité de vie ressort comme significative, donc ce n'est pas seulement un critère exploratoire.

Je pense que nous avons des arguments et des éléments pour aligner l'utilisation de DUPIXENT chez l'enfant sur ce que nous avons donné à l'adolescent et à l'adulte en sachant que l'AMM est un peu plus restrictive, puisque ce ne sont pas les formes modérées à sévères mais seulement les sévères, et je pense que c'est justifié de le laisser dans les sévères dans cette tranche d'âge.

La seule faiblesse du dossier, ce sont les problèmes de doses. Le protocole a été fait avec deux schémas de doses, et l'AMM n'a pas retenu stricto sensu ces schémas de doses, donc cela peut éventuellement se discuter. Pour ma part, je ne comprends pas très bien la logique des schémas de doses retenus par l'AMM, mais ils sont dans les ranges classiques de l'utilisation de ce produit. À mon avis, cela ne remet pas en cause l'efficacité du produit.

Ce qui est compliqué aussi, c'est que les tranches de poids qui ont été retenues dans le protocole ne sont pas les tranches de poids qui sont retenues dans les doses de l'AMM. Cela peut être un peu compliqué. On peut entrer dans les détails de cela si vous voulez, mais à mon avis encore une fois cela ne remet pas en cause l'intérêt du produit.

Maintenant, le DUPIXENT est connu depuis plusieurs années. Sur le plan de tolérance, nous connaissons bien les effets secondaires de ce produit, au moins sur les 3, 4 ou 5 ans d'utilisation. Dans l'étude chez l'enfant, on n'a pas trouvé de nouveaux signaux, à part ceux qui sont connus, qui sont des conjonctivites, une petite sensibilité aux infections et les hyperéosinophilies, que l'on retrouve aussi chez les enfants, comme on les trouvait chez les adultes et chez les adolescents.

Pour ma part, je serais partisan d'aligner le SMR et l'ASMR sur ceux des adultes et adolescents. Par contre, je ne vois pas l'intérêt de donner un ISP parce que cela n'entre sûrement pas dans les critères que nous avons définis pour l'intérêt de santé publique sur ce médicament. Je suis

à votre disposition pour les questions mais je pense que Jean-Pierre aura l'opinion des patients à nous donner.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Je vais aller vite parce que je crois que j'ai présenté une ou deux fois des questionnaires qui présentaient le fardeau et l'arsenal thérapeutique. C'est une contribution de l'Association française de l'eczéma, qui est soutenue par la Fédération française de la peau, qui regroupe une vingtaine d'associations concernées. Ils rappellent les limites des traitements topiques chez l'enfant, la mauvaise observance, les problèmes de coûts, et ils soutiennent évidemment un produit qui sera plus indiqué à destination des enfants.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Y a-t-il des questions ? Valérie Garnier ?

Valérie Garnier, membre de la CT.- C'est une confirmation de ce qu'a dit Bernard sur la posologie, que je n'ai pas trouvée très claire par rapport aux études. Est-ce que dans ce cas on commence chez l'enfant jeune toutes les 4 semaines avant de voir si faut augmenter à 2 semaines ? Je n'ai pas bien compris non plus comment on démarrait le traitement chez l'enfant, à quelle posologie.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Aujourd'hui, dans le cadre de l'AMM, chez les 15 kilogrammes à 60 kilogrammes, c'est toutes les 4 semaines. Par contre chez les plus de 60 kilogrammes, c'est toutes les 2 semaines. Je pense que sur les moins de 60 kilogrammes, il faut rester sur ce schéma de 4 semaines. On n'a pas le raison de le faire autrement.

D'ailleurs, dans le bras B du protocole c'était toutes les 4 semaines pour les moins de 30 kilogrammes, mais c'était les moins de 30 kilogrammes et pas les moins de 60 kilogrammes, et c'est ce qui est communiqué. C'est vrai que là, je ne sais pas quelle a été la logique de modifier dans l'AMM les doses par rapport à celles qui ont été retenues dans le protocole. Je n'ai pas d'explication.

Je ne sais pas si Sarah ou le chef de projet en ont, mais je ne comprends pas du tout la chose. Nous sommes dans les mêmes ranges, et en plus c'est une biothérapie donc nous ne sommes pas dans des effets doses absolument démontrés. C'est une question sur le dossier qui à mon avis ne remet pas en cause son efficacité.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- François Gueyffier ?

François Gueyffier, membre de la CT.- C'était juste pour que tu nous confirmes qu'il n'y avait pas de suspicion de rebond à l'arrêt du traitement, que ce n'était pas une problématique dans ce type de traitement, soit chez l'adulte avec ton expérience, soit dans les études présentées dans le dossier.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Si par rebond tu veux dire aggravation de la maladie à l'arrêt du traitement, la réponse est non. Par contre, si c'est la rechute, la réponse est oui puisque c'est une maladie chronique et qu'une fois que l'on a arrêté le traitement, au bout d'un certain temps il y a un épuisement de l'effet, et donc une rechute qui peut amener à retraiter ces patients.

François Gueyffier, membre de la CT.- Oui, mais ce sont des maladies chroniques qui peuvent aussi guérir avec le temps notamment chez l'enfant, non ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Chez l'enfant, cela peut guérir avec le temps, nous sommes bien d'accord.

François Gueyffier, membre de la CT.- A priori, il n'y a pas de suspicion que cela réduise cette tendance à la guérison ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Non.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est un peu la suite de la question de François. Pour combien de temps est parti le traitement chez l'enfant ? Est-il censé se poursuivre chez l'adulte ou s'agit-il d'un traitement dont on peut espérer qu'il soit arrêté à un moment donné ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Très clairement, dans ce type de maladie, on va faire le traitement sur une durée de 3 mois. Ensuite, si vraiment le résultat est très positif, on va espacer ou arrêter le traitement et voir ce qu'il se passe. Chez les enfants, il est certain qu'une certaine quantité d'enfants ne vont de toute façon pas rechuter parce qu'ils auront atteint l'âge où ils ne feront plus la maladie, et tant mieux pour eux. Chez les adultes, on est plus parti sur du traitement chronique, mais aujourd'hui nous ne jugeons pas l'adulte.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Jean-Christophe Lega ?

Jean-Christophe Lega.- Je ne suis pas pédiatre, mais je vois des enfants traités par méthotrexate pour des arthrites juvéniles idiopathiques, avec une tolérance qui paraît relativement bonne. Pourquoi ne pas avoir produit un bras contrôle avec du méthotrexate, par exemple ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- C'est un médicament qui n'a pas l'AMM, qui est utilisé effectivement chez l'enfant notamment en France, mais pas de manière universelle. Cela aurait été possible. Je pense franchement que dans cette situation, le placebo est assez logique.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- D'accord. J'ai une question, Sarah. Chez l'adulte et chez l'adolescent, DUPIXENT a-t-il un ISP ? Là, le laboratoire le demande et Bernard est contre.

Sarah Kone, pour la HAS.- Nous avons vérifié en Bureau, il n'y a pas eu d'ISP chez l'adulte et il n'y a pas eu d'ISP chez l'adolescent non plus.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous avons discuté de l'ISP en raison du fait qu'il y a de la qualité de vie, non ?

Sarah Kone, pour la HAS.- Tout à fait. Certes la Ciclosporine est utilisée hors AMM mais elle ne semble pas être un comparateur très approprié, comme le méthotrexate ou l'azathioprine dont vient de vous parler Monsieur Lega, qui sont certes cités mais qui n'ont pas d'AMM. Par conséquent, considérant qu'il n'y a pas d'alternative disposant d'une AMM, nous nous disions

qu'effectivement vous pouviez tout à fait discuter de l'opportunité de mettre ou non un ISP, clairement.

Notre chef de projet a bien précisé pourquoi l'AMM avait finalement retenu la posologie qui vous paraît surprenante. C'est bien précisé dans le document préparatoire. C'est parce que la supériorité a été démontrée aux deux schémas posologiques évalués en fonction du poids du patient, avec le rythme d'administration toutes les 2 semaines et avec le schéma fixe de 300 milligrammes toutes les 4 semaines.

En fait, en raison du profil de tolérance, que l'EMA a considéré comparable à celui de l'adolescent, et du fait qu'il n'y avait pas plus de risques de survenue de réactions d'hypersensibilité, ils ont finalement retenu une posologie uniforme de 300 milligrammes à la fréquence étudiée la plus faible, donc toutes les 4 semaines. En fait, il y a l'explication. C'est tiré de l'EPAR, où ils ont expliqué pourquoi ils avaient retenu ce schéma.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Ce n'est pas illogique, mais ce qui est compliqué, franchement, c'est le fait que le cut-off de poids soit à 30 kilogrammes dans l'étude et à 60 kilogrammes dans l'AMM. Cela me paraît un peu bizarre. Après la décision qui a été prise n'est pas une mauvaise décision, mais je ne comprends pas pourquoi ils ne sont pas restés sur le schéma de l'étude.

Sarah Kone, pour la HAS.- Nous nous sommes posé exactement la même question avec le chef de projet. Nous avons relu l'EPAR et nous n'avons trouvé que cela comme explication. Je ne vous dis pas que je trouve cela logique, je vous donne juste les explications.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Si vous êtes éclairés, nous allons pouvoir passer au vote. La firme demande un SMR important, une ASMR III dans la stratégie, et un ISP.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ne pourrions-nous pas voter l'alignement ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Non, parce qu'il y a le problème de l'ISP.

Sarah Kone, pour la HAS.- C'est cela, il y a l'ISP.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Nous pourrions dire « ISP » et « alignement ».

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, cela pourrait être d'une part l'alignement sur SMR et ASMR et d'autre part l'ISP, oui ou non.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je fais juste un commentaire sur l'ISP. La qualité de vie, est sûr que c'est un plus, mais c'est finalement un objectif thérapeutique dans ce type de pathologie, et à mon sens ce n'est certainement pas une amélioration du parcours de soins.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui, mais si tu regardes la doctrine, tu verras que pour l'adulte et l'adolescent il y a le comparateur qui est la Ciclosporine, alors que là nous n'avons rien comme comparateur. Si nous regardons la doctrine, nous sommes effectivement dans les clous de l'ISP.

Sarah Kone, pour la HAS.- C'est cela. Dans ce cas, c'est dans la colonne « besoin non couvert ».

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, Michel a raison.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Oui, mais c'est quand même une injection sous-cutanée. Il faut aller faire la première à l'hôpital.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous verrons. Chacun jugera.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est rare que vous ayez de la qualité de vie, surtout en pédiatrie. C'est aussi une façon de le reconnaître.

Sarah Kone, pour la HAS.- En général, quand ils ont déjà l'adulte et l'adolescent, vous avez de la pharmacocinétique. Là, il y a eu un effort, ils ont quand même fait une phase 3 avec des démonstrations de qualité de vie. C'est à vous de voir.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous allons bien voir avec le vote. Nous votons donc sur ISP et sur alignement, oui ou non.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 15 voix pour la reconnaissance d'un ISP et 6 voix pour une absence d'ISP. Nous avons 21 voix pour l'alignement comme chez l'adulte et l'adolescent.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous pouvons peut-être l'adopter sur table, celui-ci.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui. Il n'y a pas d'objection ?

(La commission n'exprime aucune objection.)

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est adopté.

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