



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 1 décembre 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.

## **1. Examen inscription : RINVOQ 15 - 30 mg (upadacitinib hémihydraté) (CT-19376), ABBVIE**

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Très bien. Nous passons à RINVOQ. On fait rentrer Bernard.

**M<sup>me</sup> GATTULLI, pour la HAS.-** Il n'y a pas de déport sur ce dossier concernant Bernard Guillot. Il n'a pas été relevé de liens susceptibles de le placer en situation de conflit d'intérêts.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Bonjour, Bernard. Merci de nous consacrer un peu de temps pour l'évaluation de RINVOQ. Tu connais le système. La chef de projet va d'abord le présenter. On a une contribution de l'Association française de l'eczéma que l'on mettra après les deux experts, toi-même et Sylvie Chevret. On commence par la chef de projet.

**Une chef de projet, pour la HAS.-** Bonjour. Vous examinez aujourd'hui la demande d'inscription de la spécialité RINVOQ au dosage de 30 mg et la demande d'extension de l'indication de RINVOQ 15 mg sur les listes Sécurité sociale et collectives utilisés dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus, qui nécessite un traitement systémique. RINVOQ, l'upadacitinib, sous forme de comprimés à libération prolongée, a pour principe actif un inhibiteur sélectif réversible de Janus kinases (anti-JAK 1 et anti-JAK1/3). Ce médicament a obtenu une AMM dans la dermatite atopique le 20 août 2021.

Le laboratoire revendique un SMR important dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus, qui nécessitent un traitement systémique.

Concernant l'ASMR, il revendique une ASMR IV par rapport à DUPIXENT dans le traitement des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique et une ASMR III, comme DUPIXENT, dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus, qui nécessite un traitement systémique. Le laboratoire ne demande pas d'ISP.

Nous voulions préciser, pour information, que le service médical rendu par DUPIXENT :

- Chez l'adulte, le SMR est important dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine et un service médical rendu insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte en échec des traitements topiques et naïf de traitement systémique en l'absence de données comparatives robustes versus ciclosporine par voie orale.
- Chez l'adolescent, le SMR est important dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus, qui nécessite un traitement systémique.

Concernant l'ASMR :

- Chez l'adulte : DUPIXENT apporte une ASMR III dans la stratégie de prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.
- Chez l'adolescent : DUPIXENT apporte une amélioration du service médical rendu modéré, donc une ASMR III dans la stratégie de prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent qui nécessite un traitement systémique.

L'examen de ce dossier repose sur quatre études cliniques de phase 3 réalisées chez des patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère chez l'adulte ou l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique.

Je laisse Bernard vous présenter son rapport.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Bernard.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT, pour la HAS.**- Merci de la présentation.

Un petit mot quand même sur la dermatite atopique puisque la commission s'est renouvelée. C'est une maladie très fréquente qui touche surtout les petits enfants, mais qui, malheureusement, peut perdurer à l'adolescence et à l'âge adulte. Dans ses formes de l'adolescent et de l'adulte, elle est généralement relativement sévère, avec des poussées plus ou moins espacées dans le temps, voire des formes chroniques qui ont un très gros impact sur la qualité de vie, sur la vie relationnelle, la vie sociale, etc. Cela justifiera à ce moment-là d'abandonner les traitements de première ligne que sont les traitements locaux pour passer à des traitements systémiques.

Le premier traitement systémique qu'il a eu l'AMM, c'est la ciclosporine. L'ennui de la ciclosporine est que sa durée d'utilisation est limitée dans le temps en raison de ses effets secondaires, en particulier l'hypertension artérielle et la dégradation de la fonction rénale.

Chez l'adolescent, je précise que la ciclosporine n'est pas recommandée en dessous de 16 ans, ce qui fait que l'on n'avait pas initialement de traitement systémique chez les adolescents avant l'arrivée des thérapies.

Nous avons à notre disposition :

- le DUPIXENT qui est en ancien intra (inaudible son 02 – 00 :13 :51) qui a une bio-activité, bien utilisé et qui a eu une ASMR III ;
- d'autres médicaments sont à notre disposition, notamment un autre anti-JAK, l'OLUMIENT, un produit dont l'efficacité est relativement limitée puisque le SMR a été considéré comme faible, avec une ASMR de niveau V ;
- la commission a vu, il y a peu de temps, le Tralokinumab, c'est-à-dire l'Aldtrazla, une anti- interleukine 13 qui s'utilise comme le DUPIXENT en injection sous-cutanée.

Le RINVOQ qu'on est amené à utiliser ici est un anti-JAK utilisé dans beaucoup d'autres indications, notamment en rhumatologie : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite et rhumatisme psoriasique pour lesquels il a un SMR variable selon les indications.

Le dossier est assez intéressant parce qu'il associe plusieurs études assez complémentaires.

### Étude HEADS-up

Elle compare l'upadacitinib (RINVOQ) au dupilumab (DUPIXENT) chez des patients adultes atteints de dermatite atopique modéré à sévère éligibles à un traitement systémique. Dans cet essai bien conduit pour ma part, Sylvie aura peut-être des remarques ou des critiques à en faire, j'ai trouvé qu'il n'y avait pas d'éléments péjoratifs dans la méthodologie. On a un critère de jugement principal qui est le EASI 75 à la semaine 16. EASI 75, c'est un score de sévérité de la dermatite atopique accepté de manière universelle dans le comité dermatologique. EASI 75, cela veut dire la proportion de patients qui a eu une réduction d'au moins 75 % de leur score au cours du traitement et à la date d'analyse. On s'aperçoit que le sous dupilumab, qui avait fait la preuve de sa grande efficacité versus placebo, on a un résultat pour l'upadacitinib à 71 % (coupure micro son 2 – 00 :16 :03 – 00 :16 :14), donc une différence significative. On s'aperçoit que l'EASI 100 – cela veut dire que la réduction était de 100 %, donc les patients sont guéris – est supérieur dans le groupe upadacitinib versus le DUPIXENT avec une action plutôt plus rapide que le DUPIXENT. On a donc la démonstration claire chez l'adulte que l'upadacitinib est supérieur au dupilumab.

On n'a pas d'étude de qualité de vie. On peut le regretter, en sachant que c'est assez compliqué quand on compare un produit oral et un produit par voie sous-cutanée, d'autant que dans cette étude, les patients recevaient les deux formulations, l'oral et le sous-cutané. Le sous-cutané placebo s'ils étaient sous le RINVOQ oral et l'oral placebo s'ils étaient sous injection de dupilumab. Cela veut dire que tous les patients avaient une injection sous-cutanée, donc c'était difficile de préciser quelle pouvait être l'amélioration de la qualité de vie dans ces conditions.

C'est la première fois qu'on a une comparaison face à face entre deux biothérapies dans la dermatite atopique.

### Études MEASURE-up 1 et 2

Ce sont des études de même méthodologie, même objectifs, etc. Elles comparent l'upadacitinib au placebo sans association dans aucun des bras aux dermocorticoïdes. Le critère de jugement principal est un co-critère : l'EASI 75 à la semaine 16 et la proportion de malades qui ont eu une IGA-AD à 0 ou 1, c'est-à-dire une appréciation globale de l'efficacité par l'investigateur ou de 0 à 1, c'est-à-dire soit guéri, soit des lésions extrêmement minimales.

Il y avait beaucoup de critères secondaires, notamment le prurit, la réponse EASI-90 à la semaine 16 et la qualité de vie appréciée par le DLQI, un questionnaire qualité de vie tout à fait adapté et validé, y compris en France, dans l'étude de la qualité de vie. On s'aperçoit que les résultats sur le critère de jugement principal sont significatifs pour les deux co-critères, avec 69 % pour l'upadacitinib 15 mg, 79 % pour le 30 mg et le placebo est à 16 % pour l'EASI 75, donc c'est tout à fait significatif. C'est pareil pour l'IGA. Cela fait mieux que le placebo. On

est content. Comme cela fait mieux que le DUPIXENT, on n'est pas vraiment très surpris. Parmi les critères secondaires, cela fait mieux que placebo sur l'ensemble des critères. Je vous rappelle les plus importants : la qualité de vie, l'EASI 90 à la semaine 16, le score de prurit, etc. C'est tout à fait intéressant. Dans les études en sous-groupe, il n'y a pas de différence de résultats selon le groupe d'âge, puisqu'on avait à la fois des adolescents et des adultes, que ce soit 12-18 ans et plus de 18 ans. Pas de différence non plus selon que le malade a eu un traitement systémique antérieur, notamment la ciclosporine ou pas.

À court terme, on a une très bonne démonstration d'efficacité versus placebo. À moyen terme, 52 semaines, on a des données rassurantes avec une courbe qui semble stabilisée une fois que l'on a obtenu la rémission.

### Étude AD-up

L'étude AD-up compare l'upadacitinib associé aux dermocorticoïdes versus des dermocorticoïdes seuls chez les adultes et adolescents. Là encore, on s'aperçoit que sur le score EASI-75 à la semaine 16, on a une supériorité du traitement actif de 64,6 % pour 15 mg, 77,1 % pour le 30 mg, alors que le placebo plus dermocorticoïdes est à 26,4 %. Nous avons la démonstration chez l'adulte d'une supériorité vis-à-vis de DUPIXENT. Chez l'adulte et l'adolescent, une supériorité par rapport au placebo, qu'on soit en monothérapie ou en thérapie associée aux dermocorticoïdes. C'est cette dernière solution qui est la solution de l'avis classique. C'est très rare que l'on n'utilise pas de dermocorticoïdes au cours du traitement.

Il y a d'autres données dans le dossier, notamment une méta-analyse, mais je pense que Sylvie s'occupera de vous en donner la substance de moelle. La méta-analyse, pour moi, n'apporte pas grand-chose puisqu'on a une démonstration assez robuste avec quatre études contrôlées randomisées de qualité correcte.

Les données de l'ATU sont purement descriptives. Sur 134 malades, cela ne donne aucune donnée d'efficacité et uniquement des données de tolérance.

Venons-en justement à la tolérance. Cela a été réalisé sur l'ensemble des études. Par rapport au Dupilumab, les effets secondaires liés au traitement sont plus nombreux dans le bras RINVOQ que dans le bras DUPIXENT, 48,9 % versus 37,5 %, de même que les EIG liés au traitement 8,9 %, dont le bras RINVOQ versus 4,4 % dans le groupe DUPIXENT. Ce sont surtout des infections de la sphère ORL. C'est normal pour une anti-interleukine, mais aussi des éruptions acnéiformes, des élévations des CPK et des céphalées.

Pour ce qui est des événements graves, il y a eu un cas de de lymphopénies, neutropénie, infection à staphylocoque beta, pneumonie, herpès, grippe, etc. Ces événements hématologiques vont justifier le contrôle biologique avant traitement et le co-traitement. C'est un petit handicap dans ce dossier mais on sait que les anti-JAK, dans les autres indications aussi, ont des effets secondaires dose dépendante, mais ils peuvent être relativement limitants.

On arrive aux conclusions. Le laboratoire a des revendications assez raisonnables, mais je voudrais les moduler.

Chez l'adulte, il demande un SMR important et une ASMR de niveau IV par rapport à DUPIXENT dans l'indication : traitement de la dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique. Pour ma part, je ne suis pas favorable à l'intitulé de l'indication puisqu'on a des études chez des patients dont certains ont eu la ciclosporine, mais pas tous. Je pense qu'il faudrait aligner cet ASMR de niveau IV par rapport à DUPIXENT qui est justifié, mais dans la population uniquement des patients qui nécessitent un traitement systémique et qui sont en échec du traitement de première ligne. On n'a pas aujourd'hui de données qui permettent de montrer, de manière claire, que RINVOQ peut être le traitement de première intention lorsque l'on a besoin d'un traitement systémique. Pour ma part, je mettrais un petit bémol sur cette revendication du laboratoire chez l'adulte. Cela voudrait dire, en miroir, que les SMR soit insuffisant en première ligne de traitement systémique.

Chez l'adolescent, c'est différent parce que la ciclosporine n'est pas recommandée avant 16 ans. On va peut-être faire l'impasse sur les 16-18 ans, mais chez l'adolescent, le laboratoire revendique un important et une ACMR de niveau III comme DUPIXENT dans la stratégie thérapeutique de prise en charge. Cela me paraît logique puisqu'on n'a pas la ciclosporine, mais le niveau III comme DUPIXENT peut être acceptable. Je ne sais pas s'il ne faudrait pas plutôt le mettre IV versus DUPIXENT ou V dans la stratégie thérapeutique comportant le dupilumab. Le V dans la stratégie dupilumab est peut-être plus pénalisant pour le laboratoire, mais ce n'est pas le fond de notre problème. Il est vrai que chez l'adolescent, nous n'avons pas eu de démonstration face à face DUPIXENT RINVOQ puisque l'étude qui comparait le produit était essentiellement chez l'adulte.

Pour ma part, je pense qu'on a un bon dossier. C'est un médicament qui va apporter pas mal de choses dans la prise en charge de la maladie, beaucoup mieux que les deux traitements précédents qu'on a vus. Ce sera vraiment le challenger de DUPIXENT, c'est clair. La difficulté, ce sera la tolérance, qui paraît plutôt moins bonne que DUPIXENT. Il faut quand même en tenir compte. On verra dans la vie courante comment les prescripteurs feront la part des choses ou hiérarchiser les produits en fonction sûrement des profils des patients.

Voilà ce que j'avais prévu de vous dire. Vous avez sûrement tous lu mon rapport écrit, certes un peu long, mais sur lequel vous pouvez vous reporter si nécessaire. Je vous remercie.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Merci, Bernard. Sylvie.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, pour la HAS.**- J'ai regardé le résultat des méta-analyses présentées, qui comparent le RINVOQ. La première méta-analyse l'a comparé uniquement au DUPIXENT, alors que la seconde inclut 13 essais randomisés tous contre placebo, qui ont évalué différents immunomodulateurs ciblés, dont le DUPIXENT, mais pas seulement.

13 essais ont été analysés dans une méta-analyse en réseau. Toutes les populations étaient relativement homogènes sur l'âge. Je ne sais pas si Bernard en a vraiment parlé, mais il n'y a qu'un seul essai qui inclut des adolescents. Tous les autres n'incluaient que des adultes âgés d'au moins 18 ans. Par rapport à leur demande, le seul essai concernant l'adolescent de plus de 12 ans concernait un essai sur l'abrocitinib qui n'est pas revendiqué par le laboratoire.

L'intérêt de leur méta-analyse est que cela permet de redonner l'efficacité du RINVOQ par rapport aux comparateurs possiblement pertinents dans l'indication sous réserve d'une

hypothèse de transitivité, c'est-à-dire le fait que tout malade dans n'importe quel essai aurait pu être inclus dans n'importe quel autre. Il y a des différences sur les indices de sévérité initiale, etc. Je ne sais pas si Bernard a regardé tous ces essais pour savoir si tous les bras étaient interchangeables en termes de critères d'inclusion.

Sinon, la méta-analyse est bien faite. Elle montre, sur de nombreux critères de réponse, l'EASI 50, 75, 90 notamment, ainsi que des critères d'évaluation du praticien sur la qualité de la réponse. Elle montre que le RINVOQ est en première position en termes de proportion de réponses, surtout sur la dose 30 mg. Pour la dose 15 mg, sur l'EASI 75, il fait moins bien que le DUPIXENT.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- On a l'association de patients.

**M<sup>me</sup> SIMONIN.**- C'est l'Association française de l'eczéma. Des liens d'intérêts sont déclarés. Ils ont 5,4 % de financement ABBVIE. Ils ont contacté leurs adhérents par les réseaux sociaux et les permanences d'écoute.

Sur le fardeau de la maladie, c'est une maladie affichante avec des démangeaisons intenses, des prurits, avec des conséquences sur la vie quotidienne, le travail, le sommeil, les activités et les relations sociales. C'est une maladie chronique de la peau. Je ne reprends pas ce qu'a dit Bernard Guillot. Quand elle devient affichante sur les parties du corps visibles, les mains, le visage, elle isole. Il y a une perte d'estime de soi et de l'image de soi. Les patients en souffrent et s'excluent de la vie sociale. Il y a une perte de confiance en eux et une remise en cause de leur personnalité. Il y a la douleur aussi. C'est une maladie douloureuse. Il y a une perte de l'impact et un gros impact sur les relations sociales, familiales, amicales, scolaires et professionnelles et intimes. Devant ce tableau et les verbatims recueillis, notamment les lycéens qui se faisaient traiter de lépreux, cela va très loin. Ils ont monté une étude avec des médecins et des professeurs pour avoir une idée de l'impact de la maladie en réalité sur la vie au quotidien :

- problèmes à l'embauche : 25 % des personnes malades ont rencontré des problèmes ;
- problèmes de mariage : 75 % ;
- problèmes avec les conjoints : 48 % ;
- 25 % des patients atteints de dermatite atopique modérée et 38 % atteints de dermatite atopique sévère se sentent déprimés en permanence. Il y a un impact important.

Il y a eu un impact aussi pendant la période Covid. Le confinement a plus ou moins bien été mal vécu, seul ou en famille. Ils ont eu l'angoisse de contracter et de transmettre le virus, de poursuivre ou pas les traitements. Le lavage des mains a augmenté les lésions. Le port du masque et le sport à la maison, tout cela a eu un impact sur leur vie. Tous ces facteurs combinés ont eu pour effet de développer de premières plaques d'eczéma chez certains et surtout d'intensifier les poussées chez d'autres, avec à la clé des plaques rouges, des œdèmes, des démangeaisons et des lésions. Il y a une augmentation de l'impact de la maladie pendant cette période Covid :

- 42 % des adolescents avec une dermatite atopique modérée et 79 % des adolescents avec une dermatite atopique sévère reconnaissent qu'au cours des sept derniers jours, ils ont mal dormi à cause de leur dermatite atopique.
- 63 % des parents souffrant d'une dermatite atopique vivent un sentiment de culpabilité vis-à-vis de la dermatite atopique de leur adolescent.
- Parmi les parents occupant un emploi, un parent sur quatre déclare avoir eu des absences liées à l'accompagnement de leurs adolescents.
- Les trois quarts des familles déclarent un reste à charge important, allant de 102 à 195 euros pour la population globale. Il est de 245 euros par mois pour les patients sévères.

L'adhésion au traitement topique n'est pas bonne :

- soit par manque de discipline ;
- soit parce qu'il ne soulage pas suffisamment ;
- soit parce qu'il coûte trop cher, notamment les pommades émoussées et temps passé, à raison d'une heure et demie le matin et une heure et demie le soir, pour faire les soins locaux.

Ils parlent aussi des médecines alternatives et complémentaires vers lesquelles ils se retournent, rencontrant des charlatans et qui ne sont pas (inaudible son 3 – 00 :02 :58).

L'expérience avec le médicament : une des plaintes des patients reste le mode d'administration des traitements actuels. Le nouveau mode d'administration est un plus pour les patients. Quand il y a des injections à l'hôpital, il y a l'organisation avec une libération d'un accompagnant. Le produit soit en traitement oral est un avantage sans aucun doute.

En conclusion, la dermatite atopique a, comme beaucoup d'autres maladies de peau, cette particularité de s'afficher et d'exclure trop souvent le sujet de son environnement social et/ou familial. C'est d'autant plus vrai lorsqu'elle est modérée ou sévère. La société souhaite privilégier les traitements qui donnent des années de vie, ce qui semble légitime pour l'Association, mais il ne faut pas oublier des traitements qui donnent de la vie aux années parce qu'il n'y a pas de perturbation sur la pertinence et l'augmentation de la vie, mais une vie exclue de la société n'est pas acceptable pour ces patients. Je vous remercie.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Merci, Catherine. Michel a une question.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.**- Bernard, merci pour ton rapport, toujours très, très clair. J'ai bien entendu la restriction que tu proposais vis-à-vis des patients, du traitement par la ciclosporine. Vis-à-vis de ces traitements-là, j'ai une question à te poser qui est celle de la durée de ces traitements. Est-ce que ce sont des périodes de traitement pendant lesquelles on traite et on arrête comme dans toutes les maladies immunologiques ? Ou au contraire, est-ce que c'est un traitement au long cours ? On sait que la ciclosporine, au-delà d'un an, comme très souvent, cela devient plus compliqué. Comment on va se situer par rapport à cela ? Si ce

sont des traitements au long cours, finalement, ce sera RINVOQ qui, après un certain temps de traitement par ciclosporine, sera utilisé. Qu'est-ce que tu peux nous dire là-dessus ?

**M. le Pr GUILLOT, pour la HAS.-** C'est une question qui n'est pas encore tranchée, que ce soit le DUPIXENT, les autres et celui-là. On ne sait pas très bien quelle stratégie il faut utiliser, est-ce qu'il faut faire du on-off ou continuer en espaçant ou en diminuant les doses, ce n'est pas tranché. Une étude est en train de se mettre en place au niveau du dupilumab par le Groupe coopératif des dermatites atopiques français pour justement tester les deux stratégies, mais on n'a pas la réponse.

On a des utilisations à moyen terme du RINVOQ jusqu'à 52 semaines avec de bons résultats. En pratique, je suis incapable de répondre à ta question avec les données factuelles dont on dispose aujourd'hui et j'en suis désolé. Ce qui est certain, c'est que la ciclosporine sera de plus en plus abandonnée par les praticiens, c'est peut-être dommage. On n'a toujours pas eu d'étude versus ciclosporine et plus le temps passe, moins on aura d'études versus ciclosporine. Le fait va s'imposer et la ciclosporine sera abandonnée. Les gens feront trois mois de ciclosporine, puis ils passeront à un autre médicament.

Ce qui m'ennuie un peu pour le RINVOQ à long terme, ce sont les problèmes de tolérance, la surveillance hématologique, la surveillance des CPK et des enzymes hépatiques, ce que nous n'avons pas avec les autres médicaments, même si l'efficacité est franchement très bonne. Je ne reviens pas sur les méta-analyses en réseau. J'ai toujours quelques précautions là-dessus, surtout quand on a de bonnes études face à face. Je ne suis pas certain. Le choix ne sera pas obligatoirement univoque sur RINVOQ, mais à la limite, ce n'est pas notre problème. C'est un bon produit qui a quand même un facteur limitant sur la tolérance.

Je ne sais pas si j'ai répondu à ta question. Je ne peux pas répondre à ta question. Donc, c'est sûr que je n'ai pas répondu à ta question.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** J'aurais pu te poser la même question que Michel parce que je suis quand même très embêté par ces expositions prolongées à la ciclosporine en tant que néphrologue, parce qu'on sait que c'est toxique dans 100 % des cas. Pas forcément beaucoup, c'est dépendant de beaucoup d'autres facteurs, mais ce n'est pas souhaitable. Si nous pouvions sauter l'étape ciclosporine, ce serait bien, sous réserve des effets secondaires de ces traitements anti-interleukine ou anti-JAK, mais pour lesquels on a quand même un recul plus important en rhumatologie par rapport à tous ces effets secondaires.

**M. le Pr GUILLOT, pour la HAS.-** Il faut faire attention. Ce ne sont pas toujours les mêmes doses. On a du recul, mais on s'est aperçu, avec le recul, que dans la PF, il y avait des problèmes de phénomènes thrombotiques avec certains anti-JAK. Je ne crois pas que ce soit avec celui-là. Je ne sais plus.

**M<sup>me</sup> KONE, pour la SEM.-** C'est avec un autre. Je confirme ce que tu dis. Ils sont surveillés. Il y a eu des alertes cardiovasculaires sur certains. La tolérance est surveillée.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Y compris avec RINVOQ pour la surveillance cardiovasculaire ?

**M<sup>me</sup> KONE, pour la SEM.**- Il me semble que ce n'était pas avec le RINVOQ, mais je vais vérifier si le plan de gestion de risque l'intègre.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT, pour la HAS.**- Je n'ai rien vu de cardiovasculaire dans mon rapport. Je n'ai rien souligné de cardiovasculaire sur les études présentées dans le rapport. C'est un nombre relativement limité de patients.

La ciclosporine, je partage ton avis. Cela ne me gêne pas beaucoup d'abandonner la ciclosporine. Ce qui m'ennuie, c'est qu'on ne saura jamais si c'est le traitement de référence parce que ce ne sera jamais comparé. Encore une fois, plus le temps passe, moins on a de chances de voir des études versus ciclosporine.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Madame la chef de projet.

**Une chef de projet, pour la HAS.**- Je voulais vous préciser que, dans le PGR, le risque cardiovasculaire fait partie des risques importants potentiels, également le risque d'événements thrombo-emboliques veineux.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT, pour la HAS.**- Tu confirmes que, dans les études dermatites atopiques, il n'y a pas eu de signal.

**Une chef de projet, pour la HAS.**- Il y a peut-être eu quelques cas peu fréquents, mais ce n'est pas parmi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT, pour la HAS.**- Ce ne sont pas les mêmes tranches d'âge que le PGR.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Je voulais revenir sur tes différentes restrictions que je partage sur l'évaluation que l'on pourra faire. Pour l'adulte, tu proposais de préciser qu'on ne le met pas en première ligne de traitement systémique, donc on ne le met pas à la place de la ciclosporine. C'est cela ?

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT, pour la HAS.**- Oui.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Et pour l'enfant, il y a quand même trois propositions. J'aimerais bien qu'on y revienne parce qu'il y a la proposition du laboratoire qui se défend, alignement à DUPIXENT. Tu proposais aussi un IV versus DUPIXENT.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT, pour la HAS.**- C'est démontré chez l'adulte, mais pas de manière formelle chez l'adolescent.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Et puis V dans la strate.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT, pour la HAS.**- Comportant le dupilumab.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- François.

**M. le D<sup>r</sup> LACOIN, pour la HAS.**- Je voulais savoir, si l'on restreint les indications, ce que propose Bernard, je suis assez favorable à sa proposition, mais qu'est-ce que cela change en termes de population ?

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT, pour la HAS.-** Rien. Cela ne change rien en termes de population parce que, *in fine*, les patients qui seront sous ciclosporine, ils l'auront pendant (coupure son 3 – 00 :12 :06). Cela retardera la mise sous (inaudible son 3 – 00 :12 :09).

**M<sup>me</sup> KONE, pour la SEM.-** C'est exactement le même périmètre qui avait été défini pour DUPIXENT, pour la même raison parce qu'il n'y avait pas d'étude versus ciclosporine, ainsi que pour Aldtrazla que vous avez vu il y a quelques semaines. Je peux en parler parce que l'avis est définitif. Pour celui-là, c'était pareil. Comme il n'y avait pas d'étude versus ciclosporine toute cette biothérapie, vous avez considéré que le remboursement ne devait intervenir que dans un périmètre limité par l'AMM, qui exclut les patients naïfs de ciclosporine. Vous avez fait le SMR miroir pour ces patients-là.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Jean-Christophe Lega.

**M. le Pr LEGA.-** Je voulais avoir une confirmation. Quand on distingue dans la strate, c'est eu égard de la ciclosporine ou l'absence d'essai versus la ciclosporine. C'est bien cela ?

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT, pour la HAS.-** Oui.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Si ce n'est que, dans cette population, ils n'ont pas de ciclosporine, théoriquement.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT, pour la HAS.-** Les nouvelles biothérapies, quelles qu'elles soient (DUPIXENT, RINVOQ, etc.), sont des traitements de première ligne chez les 12-18 ans, puisque la ciclosporine est non recommandée. Elle apparaît même en dessous de 16 ans. À ce moment-là, ces biothérapies deviennent des traitements de première intention.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** J'entends bien, mais cela devient un découpage compliqué du fait du 12, 16, 18. Sur le plan réglementaire, je ne sais pas ce qu'en pense le SEM. Cela me gêne un peu parce qu'on dit que la ciclosporine, c'est 16 ans et quand on discute du DUPIXENT comme de RINVOQ, c'est entre 12 et 18 ans.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT, pour la HAS.-** On a fait un petit gap sur les 16-18 ans. Les 16-18 ans, il faut les assimiler aux adultes et les 12-16 ans, ils ont la particularité de ne pas être exposé à la ciclosporine.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Cela me gêne un petit peu de faire une ASMR dans la strate parce que cela oblige à beaucoup de découpage. Non ?

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT, pour la HAS.-** Je ne suis pas opposé à la revendication du laboratoire. tu as raison, c'est peut-être plus simple de garder la revendication du laboratoire avec un III, en sachant que le (coupure son 3 – 00 :14 :53).

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Michel.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.-** Cela ne me gêne pas globalement d'extrapoler. Sur le plan de l'efficacité, il y a une seule question que je voudrais poser : est-ce qu'il y a une plus grande vulnérabilité aux effets indésirables des adolescents par rapport aux adultes ? Je pense en

particulier aux risques cardiovasculaires si ce sont des traitements au long cours ou autre. Je sais très bien que dans les essais, on n'aura pas la réponse à cela.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Un peu dans le même esprit, j'ai une autre question, Bernard. Si on dit un III comme.

**M<sup>me</sup> KONE, pour la SEM.**- Le laboratoire demande un III comme. Il y avait la possibilité de faire versus DUPIXENT comme chez l'adulte, en se disant qu'on extrapole les données de supériorité démontrées chez l'adulte à l'adolescent. Je te laisse terminer.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- C'est à propos du III comme. La robustesse de l'étude, je n'ai plus du tout en tête la partie DUPIXENT adolescent. Est-ce qu'elle est aussi robuste que la partie RINVOQ adolescent qui ne l'est pas beaucoup ?

**M. le Pr GUILLOT, pour la HAS.**- Le DUPIXENT adolescent, on l'avait fait à part. Je ne suis pas retourné dans le dossier.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- On l'avait fait à part et il me semblait qu'elle était très bien, l'étude DUPIXENT. Je ne sais pas si on peut vraiment faire un III comme, d'autant que ce n'est pas le même mode d'action. Ce sont deux produits qui sont dans la même ligne de traitement, mais ils sont potentiellement différents.

**M. le Pr GUILLOT, pour la HAS.**- DUPIXENT avait un beau dossier, que ce soit chez l'adulte ou chez l'adolescent. Il y avait un dossier spécifique pour l'adolescent et non pas comme ici, un dossier mélangé. C'est tout ce dont je me souviens. DUPIXENT adolescent, on l'avait accepté en première ligne. Je cherche peut-être des poils sur les œufs en faisant cette proposition de modifier la demande de l'ASMR du laboratoire et que le III comme dans la stratégie thérapeutique de l'adolescent est peut-être la sagesse parce que finalement, c'est le contenu des données. On ne prend pas de risque particulier. Le V dans la stratégie comportant DUPIXENT, c'est un peu pénalisant pour le laboratoire.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- J'entends bien. Le Bureau proposait de tout aligner, de faire un IV par rapport à DUPIXENT dans toutes les tranches d'âge. Effectivement, les points de vue que nous avons entendus sont tout à fait respectables.

Jean-Christophe, on est d'accord sur le 0,18 pour la pédiatrie, on n'y revient pas. C'est admis. Mais justement, il y avait le problème du 16 pour la ciclosporine, Jean-Christophe.

**M. le Pr MERCIER.**- C'est vrai, mais on va considérer que l'adolescent, ça va jusqu'à 18 ans, à la limite entre 17 et 18 ans. Peu importe si c'est inclusif ou non inclusif. Cela simplifie de beaucoup la rédaction de l'avis.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Oui, mais le problème, c'est que la ciclosporine est autorisée à partir de 16 ans. C'est cela qui complique les choses.

**M. le Pr MERCIER.**- Je l'entends bien, mais je plaide pour la simplicité.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Madame la chef de projet.

**Une chef de projet, pour la HAS.-** Je voulais préciser d'une part que chez l'adolescent, pour DUPIXENT, il y avait une véritable étude clinique versus placebo.

Sinon, par rapport à RINVOQ, je voulais repréciser des points de posologie puisque chez l'adulte, on a la dose 15 ou 30 mg, le 30 mg étant réservé aux formes les plus impactées par la maladie ou après échec du 15 mg. Chez l'adolescent, on a uniquement la dose de 15 mg. Or l'étude versus DUPIXENT a été faite uniquement par rapport aux 30 mg. On n'a pas de données cliniques pour le 15 mg versus DUPIXENT. Les méta-analyses laissent penser que le 15 mg n'est pas supérieur au DUPIXENT, donc on n'a aucune certitude que dans une étude clinique, on aurait la supériorité démontrée du RINVOQ par rapport à DUPIXENT pour la dose de 15 mg, notamment chez l'adolescent.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** DUPIXENT, il y avait combien de dosages ?

**Une chef de projet, pour la HAS.-** Il n'y a qu'un seul dosage, 300 mg.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** La même dose est recommandée chez l'adolescent au-dessus de 12 ans ?

**Une chef de projet, pour la HAS.-** Je n'ai plus en tête la posologie chez l'adolescent.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Si on veut être logique, il faut aller jusqu'au bout.

**Une chef de projet, pour la HAS.-** Il y avait une posologie en fonction du poids. Pour les moins de 60 kilos, la dose initiale est de 400 mg puis 200 mg toutes les deux semaines. Pour les 60 kilos et plus, 600 mg suivis de 300 mg toutes les deux semaines.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Il y a une posologie au poids.

**M. le Pr GUILLOT, pour la HAS.-** Je n'ai pas trop insisté sur ces différences de dose entre l'adolescent et l'adulte et sur les montées de doses chez l'adulte. C'est un argument pour être assez globalisant pour les adolescents. C'est pour cela que l'ASMR V dans la stratégie comportant le dupiximab me paraissait gommer un petit peu toutes ces astreintes.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Bernard, on est désolé, mais on va devoir te faire sortir.

**M. le Pr GUILLOT, pour la HAS.-** Je m'en vais. Passez une bonne journée, bon courage à tous.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci beaucoup pour ton temps et ton expertise. Est-ce que vous aviez d'autres commentaires ou d'autres questions ?

Nous allons faire pas mal de votes. Chez l'adulte, nous allons faire un miroir parce qu'il faut séparer les traitements. Je suis d'accord avec Bernard pour faire une indication de deuxième ligne de traitement systémique après la ciclosporine, quitte à ce que ce soit revu dans quelques années. On peut mettre de le revoir dans deux ou trois ans. Et un miroir chez l'adulte pour ceux qui n'auront pas eu la ciclosporine. Chez l'enfant, je vous laisse choisir l'ASMR que vous estimez le plus adapté, les trois scénarios étant équitables. Je vous répète ces trois scénarios : soit la demande du laboratoire, ASMR III comme DUPIXENT, ou IV versus DUPIXENT

ou V dans la strate, en sachant que le comme DUPIXENT, à mon sens, et au vu de ce que vient de dire la chef de projet, il est un peu fragile.

Étienne.

**M. le D<sup>r</sup> LENGLINE, pour la HAS.-** Il y a un enjeu de durée de traitement. Sur la tolérance à long terme, les études dans la polyarthrite rhumatoïde, la médiane d'âge d'inclusion était plutôt vingt ans de plus. Attention, ce sont des traitements potentiellement immunosuppresseurs. On n'a des données qu'à 52 semaines. Il faudra que ce soit surveillé, en particulier chez l'adolescent avec un gris de tératogénicité chez les femmes en âge de procréer. Je pense qu'il y a un petit warning de ce côté-là.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** J'ai zappé là-dessus. C'est un risque démontré ou du principe, la tératogénicité ?

**M. le D<sup>r</sup> LENGLINE, pour la HAS.-** Je ne sais pas si la chef de projet peut nous éclairer. Si cela n'est pas démontré, c'est fortement suspect.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Madame la chef de projet.

**Une chef de projet, pour la HAS.-** Dans le PGR, les malformations fœtales après exposition in-utéro font partie des risques importants potentiels.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Hugues.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.-** On utilise un anti-JAK qui est le Tofacitinib dans la rectocolite hémorragique. C'est dans cette molécule, qu'a été démontrée une augmentation des événements thromboemboliques. Ce qui est intéressant, c'est que c'est en phase 4 que cela a été démontré. C'est la pharmacovigilance qui a alerté que ce risque n'avait été pas complètement évalué lors des études initiales. Là, c'est une population non pas de patients âgés, mais plutôt de patients jeunes qui avaient été vus.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** C'est une bonne remarque. On peut démarrer le vote, Élisabeth. Cela fera deux votes.

**M<sup>me</sup> GATTULLI, pour la HAS.-** Est-ce que vous pouvez rappeler le périmètre du vote ?

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Pour l'adulte, on propose une ASMR IV par rapport à DUPIXENT, mais pas chez les patients qui nécessitent un traitement systémique, chez ceux qui ont déjà reçu un traitement systémique de ciclosporine, puis miroir pour les autres.

Ensuite, chez l'adolescent, 12-18 ans, on propose, comme je l'ai dit, III, IV ou V, selon comment on se positionne : III comme DUPIXENT, IV versus DUPIXENT ou V dans la strate.

**Une chef de projet, pour la HAS.-** Dans le RCP, il est précisé que les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. L'upadacitinib est tératogène chez le rat et le lapin, avec des effets sur les os du fœtus de rat et sur le cœur du fœtus de lapin lors d'une exposition in utero. Il est contre-indiqué pendant la grossesse.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Cela ne va pas au-delà ? On ne fait pas un test de grossesse systématique chez les femmes en âge de procréer ?

**Une chef de projet, pour la HAS.-** Je vais voir les précautions d'emploi.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Ce serait logique. On ne peut pas dissocier les deux.

**M. le D<sup>r</sup> LENGLINE, pour la HAS.-** Ce n'est pas parce que tu n'es pas enceinte au moment où tu commences le traitement que cela ne pose pas...

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Cela permet d'informer de manière concrète.

**Une chef de projet, pour la HAS.-** Je n'ai pas vu de nécessité de faire un test avant, mais il est dit que si une femme tombe enceinte alors qu'elle prend de l'upadacitinib, les parents doivent être informés du risque potentiel pour le fœtus.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.-** Ce n'est pas logique.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Ce n'est pas logique. C'est une précaution légère par rapport à ce que tu viens de dire. Pour moi, il y a risque tératogène ou il n'y est pas. S'il y est, on prend toutes les précautions. Cela veut dire contre-indication pendant la grossesse, éventuellement, comme le dit Jean-Christophe, une contraception comme pour la rétinoïde, mais ce sont les mêmes précautions que pour la rétinoïde, effectivement. Il faudra peut-être revoir la rédaction de tout cela. Est-ce que l'ANSM a un avis là-dessus ?

**M<sup>me</sup> KONE, pour la SEM.-** Non, mais c'est écrit dans le RCP.

**Une chef de projet, pour la HAS.-** Il est conseillé d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement pendant quatre semaines suivant la dernière dose.

**M<sup>me</sup> KONE, pour la SEM.-** C'est prévu.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci. On y va Elisabeth.

**M<sup>me</sup> GATTULLI, pour la HAS.-** Il y a l'ISP à voter, non ?

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Ils ne le demandent pas.

**M<sup>me</sup> KONE, pour la SEM.-** Il faut voter le SMR, je suis d'accord.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** On avait convenu que quand ils ne le demandaient pas, on ne le faisait pas.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**M<sup>me</sup> GATTULLI, pour la HAS.-** Chez l'adulte, en deuxième ligne, nous avons 20 voix pour un SMR important, 20 voix pour une ASMR IV versus DUPIXENT, donc 20 voix pour un SMR insuffisant en première ligne.

Concernant l'adolescent, nous avons 20 voix pour un SMR important, une voix pour une ASMR V dans la stratégie, 17 voix pour une ASMR IV versus DUPIXENT et deux voix pour une ASMR III comme DUPIXENT.

Je répète le résultat des votes. Chez les adultes en deuxième ligne, c'est un SMR important, une ASMR IV versus DUPIXENT et un SMR insuffisant en première ligne. Chez l'adolescent, c'est un SMR important et une ASMR IV versus DUPIXENT.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Merci beaucoup.

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