



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 mai 2022

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. PROTOPIC – Examen – Réévaluation SMR

Pierre Cochat, Président.- Nous abordons PROTOPIC, pour lequel nous avons une experte externe présente physiquement.

(Benedicte Lebrun-Vignes rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Madame. Merci d'être venue jusqu'à nous. Installez-vous.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Dans l'attente, je précise qu'il n'y a pas de déport sur ce dossier.

Pierre Cochat, Président.- Nous allons voir le produit PROTOPIC, qui va d'abord nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous vous laisserons la parole puis nous discuterons.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner la demande de réévaluation de la spécialité PROTOPIC 0,1 % et 0,03 % en pommade à la demande du laboratoire, qui est inscrite sur les listes sécurité sociale et collectivités dans l'indication du traitement de la dermatite atopique chez l'enfant à partir de 2 ans, l'adolescent et l'adulte en traitement des poussées ou en traitement d'entretien dans les formes récurrentes.

Il s'agit de tacrolimus topique sous forme de pommade avec deux dosages disponibles, un dosage à 0,03 % pour une utilisation pédiatrique ou chez l'adulte, et un dosage plus fort, à 0,1 %, pour l'adulte uniquement.

Pour commencer, je vais vous donner quelques éléments de contexte. Je vous ai partagé une slide pour vous rappeler les précédentes évaluations par la commission de la transparence. En septembre 2002, lors de la première inscription dans le traitement des poussées, la CT a conclu à un SMR modéré dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, et un SMR faible chez l'enfant âgé de 2 à 11 ans dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère qui n'a pas répondu de façon adéquate au traitement conventionnel.

En 2008, lors de la première réévaluation quinquennale dans le traitement des poussées de la dermatite atopique, les études ont montré qu'un dermocorticoïde fort utilisé après échec ou intolérance aux traitements conventionnels était aussi efficace que le tacrolimus chez l'enfant. Chez l'adulte, le pourcentage de répondants a été également important bien qu'inférieur à celui observé avec le tacrolimus. Compte tenu des incertitudes sur la tolérance et dans l'attente de l'évaluation par l'AFSSAPS du bilan des données de pharmacovigilance recueillies depuis la commercialisation de PROTOPIC, la commission avait restreint le périmètre de remboursement aux seules formes sévères, avec un SMR modéré chez l'adulte et faible chez l'enfant.

Ensuite, en 2011, lors de la demande d'extension d'indication dans le traitement de la DA, la CT a conclu à un SMR insuffisant en raison de l'absence de comparaison à un dermocorticoïde, des incertitudes sur la tolérance à long terme et des risques de mésusage ou de mauvaise observance qui avaient été mis en évidence dans une étude observationnelle.

En 2013, lors d'une autre évaluation quinquennale, dans le périmètre de remboursement qui était défini en 2008 dans le traitement des poussées, soit uniquement les formes sévères, la CT a rétrogradé le SMR de modéré à faible chez l'adulte et de faible à insuffisant chez l'enfant. Le SMR insuffisant chez l'enfant de 2 ans et plus avait été octroyé en raison de la suspicion d'un risque de lymphome et de cancer cutané. En raison de l'absence de nouvelles données, la CT avait maintenu le SMR insuffisant dans le traitement d'entretien.

Pour finir, en 2019, lors de la dernière réévaluation, la CT a maintenu ses précédentes conclusions. En 2006, lors de la réévaluation du rapport bénéfice/risque, les données fournies n'avaient pas permis d'écarter les risques sur l'immunité cellulaire, le risque d'infection ou de cancer. Du coup, l'EMA avait demandé la mise en place de deux études post-inscription, des études post-AMM observationnelles de tolérance à long terme.

Pour cette réévaluation, le laboratoire revendique principalement, sur la base des résultats définitifs de ces deux EPI, dans le traitement des poussées chez l'adulte, un maintien des conclusions précédentes — donc un SMR faible — et chez l'enfant de 2 à 15 ans, un SMR faible dans les formes sévères.

Dans le traitement d'entretien, il revendique un maintien du SMR insuffisant. Il n'y a pas de nouvelles revendications sur l'ASMR ou l'ISP. Je vais maintenant laisser la parole au Docteur Lebrun-Vignes pour qu'elle vous présente son rapport et notamment les résultats de ces deux EPI.

Pierre Cochat, Président. - C'est dommage, parce qu'en Bureau nous avons vu une diapositive qui était très bien. Essaie de l'afficher, ce sera très concret.

Claire Brotons, pour la HAS. - Il n'a pas été identifié de lien plaçant l'experte en situation de conflit d'intérêts.

Benedicte Lebrun-Vignes. - Merci. Je vais me présenter un peu. Je suis responsable du centre de pharmacovigilance Pitié Saint-Antoine. Je suis dermatologue et pharmacologue, continuant à avoir une petite activité clinique et étant encore un peu en contact avec mes collègues dermatologues. Je n'ai pas une grande expertise sur la dermatite atopique, mais je garde un œil sur cet aspect clinique.

Je ne vais pas reprendre tous les éléments sur la dermatite atopique. Simplement, la dermatite atopique est quelque chose qui est assez fréquent. Il y a une étude épidémiologique relativement récente qui a été publiée en 2021 sur les données européennes, l'étude de Silverberg. La prévalence de la DA en France serait de l'ordre de 30 % donc peut être un peu plus que ce qui était précédemment identifié comme étant autour de 10 % à 15 %. C'est une maladie extrêmement fréquente qui débute dans l'enfance, dans la petite enfance, chez le nourrisson, souvent autour de l'âge de 3 mois, parfois avant. C'est une maladie qui dans une majorité des cas n'est pas une maladie grave mais qui peut l'être.

Dans l'étude de Silverberg, dans cette tranche de population, on est autour de 30 % de formes modérées à sévères, ce qui n'est pas négligeable. C'est une pathologie très fréquente qui peut avoir un retentissement au quotidien sur l'enfant et son entourage, avec notamment des

troubles du sommeil et du développement et qui, correctement traitée, permet de récupérer correctement la croissance et de gérer.

Merci pour la présentation de ce produit qui n'est pas nouveau. C'est un médicament relativement ancien, puisque cela fait maintenant vingt ans qu'il est sur le marché. Le laboratoire a souhaité un changement pour le SMR et a proposé quelques données supplémentaires en termes de tolérance, rien en termes d'efficacité.

Qu'y a-t-il de supplémentaire par rapport à ce que nous avons en 2019 ? Nous avons les résultats de la phase 2 de l'étude JOELLE qui avait été étudiée à ce moment-là. On a augmenté cette étude qui est une étude d'estimation de l'incidence des cancers de la peau et des lymphomes chez les adultes et les enfants atteints de dermatite atopique et utilisateurs de tacrolimus topique et/ou de pimécrolimus topique, qui est l'autre produit qui ressemble, en comparaison à l'incidence chez des utilisateurs de dermocorticoïdes d'activité modérée à très forte. C'est une cohorte internationale, mais qui est menée sur des bases de données, avec toutes les limites que cela peut comporter et avec des populations qui sont extraites de quatre bases de données, Pays-Bas, Royaume-Uni, Danemark et Suède.

Au total, il y a 32 600 enfants qui ont été inclus. A Paris, il y a 117 592 enfants traités par dermocorticoïdes. Je vous épargne les chiffres pour les adultes, puisqu'ici nous sommes plutôt ciblés sur la population pédiatrique.

On a donc une augmentation, par rapport à la première étude, JOELLE 1, de 39 % de la population pédiatrique incluse dans cette étude et initiant le tacrolimus, et de 48 % pour les adultes. Nous avons un peu plus de données que dans la phase précédente. Sur la population pédiatrique traitée par tacrolimus topique, il y a finalement la moitié de ces enfants qui n'ont reçu qu'une seule prescription selon ces bases de données et environ 80 % des enfants qui ont eu entre 1 et 3 prescriptions. Vous voyez que ce sont quand même des prescriptions assez ponctuelles et qui peuvent assez mal projeter sur un traitement chronique prolongé pendant la période d'étude. Il y a entre 2 % et 6 % des enfants qui ont reçu plus de 10 prescriptions.

Sur cette phase 2 et sous tacrolimus, ont été observés, dans ces populations pédiatriques, moins de 5 cancers de la peau, 16 lymphomes versus 24 sous dermocorticoïdes, dont 6 lymphomes non hodgkiniens versus 11 sous dermocorticoïdes, 8 lymphomes hodgkiniens versus 12 sous dermocorticoïdes, et moins de 5 lymphomes cutanés T, avec des taux d'incidence ajusté qui ont été calculés versus dermocorticoïdes avec des résultats un tout petit peu discordants entre ce que donne le laboratoire dans son rapport et la publication, mais cela ne change pas énormément. Il y a des risques significatifs de façon assez limite pour tous les lymphomes, et notamment les lymphomes hodgkiniens.

On est donc sur un RI à 2,44 pour les lymphomes et 2,41 pour les lymphomes hodgkiniens avec des intervalles de confiance qui sont relativement larges et qui n'incluent pas 1. Sur les données de la publication, il n'y a que les lymphomes qui ressortent comme étant significativement différents dans la population tacrolimus versus dermocorticoïdes.

Globalement, ces résultats sont assez proches de ce qui était ressorti de l'étude JOELLE 1. Il y a simplement un suivi un peu plus long et un peu plus de patients inclus, et ces études sont quand même soumises à de gros biais dont il est très difficile de s'extraire. Il y a eu des analyses

de sensibilité, mais qui n'ont pas permis de répondre aux questions des biais, notamment du biais protopathique pour lequel les études de sensibilité étaient discordantes.

Chez l'enfant, on ne peut exclure un discret surrisque de lymphome chez les utilisateurs de tacrolimus topique par rapport aux dermocorticoïdes en sachant que ces études sont soumises à de nombreux biais et qu'il y a quand même beaucoup d'approximations par manque de données et notamment quant à la sévérité de la maladie. Il est à noter que l'on a un faible nombre d'événements et un surrisque qui, me semble-t-il, reste assez limité.

Une autre étude épidémiologique a été produite. Il s'agit de l'étude APPLES, qui est une étude prospective pédiatrique dans une population strictement pédiatrique chez des enfants traités soit par pimécrolimus soit par tacrolimus à 0,1 % ou à 0,03 %. C'est une étude qui a été menée avec une inclusion de 2005 à 2012. L'idée était de suivre ces enfants sur 10 ans. Il y a eu à peu près 8 000 patients éligibles pour l'analyse mais finalement, 2 125 patients ont complété l'étude totalement avec un suivi de 10 ans, et finalement une puissance assez limitée.

La médiane de suivi des patients était de 6,4 ans. Il y a eu pas mal de sorties d'études, des gens qui ont retiré leur consentement, bref. Dans cette étude, 7 sujets sont décédés au cours de l'étude, mais sans lien avec un contexte de cancer. Un total de 6 cancers cutanés ou de cancers systémiques ont été identifiés, mais sans pattern particulier. C'est un cas de ceci, un cas de cela, sans qu'il n'y ait de pattern particulier, et il n'y a finalement pas de différence significative par rapport à l'utilisation de dermocorticoïdes.

Cette étude est donc négative, mais il faut garder en tête qu'elle est d'une puissance relativement limitée. Il n'y a eu aucun cas de lymphome ni de cancer cutané non mélanome observé dans cette étude.

Dans la littérature plus récente par rapport à 2019, il a été identifié deux méta-analyses mais l'une étant incluse dans l'autre, donc cela n'en fait plus qu'une seule. Pour essayer d'être synthétique sur les résultats, le risque de lymphome était plus élevé avec l'utilisation de tacrolimus ou de pimécrolimus par rapport au comparateur non actif et par rapport aux corticoïdes topiques, avec un risque relatif à respectivement 1,86 et 1,35, donc cela reste significatif. Il est à noter que dans la population pédiatrique, par contre, comme on limite un peu le nombre, aucune association significative n'a été trouvée entre l'utilisation de ces produits et l'augmentation des cancers de la peau, mélanomes et carcinomes épidermoïdes, et avec les lymphomes pour la population pédiatrique non plus.

Pour les données de pharmacovigilance, en pratique nous n'avons rien de plus dans les données internationales ou dans les données du suivi français, puisqu'un suivi de pharmacovigilance français a été réalisé jusqu'à la fin de l'année 2020. Ce rapport a été présenté en décembre 2020. Par rapport au suivi précédent, il y avait un cas supplémentaire de lymphome. En pratique, ce n'est pas avec un suivi de pharmacovigilance que l'on va pouvoir identifier ou préciser le risque puisqu'étant sur un risque d'effet indésirable potentiel assez retardé, il n'est pas très facile de mettre en évidence ce genre de choses sur un risque probablement très faible. Ce suivi a été stoppé, tout en continuant une pharmacovigilance classique. Ce n'est pas pour cela que nous abandonnons le produit, nous continuons à surveiller mais de façon plus classique. Il n'y a en tout cas pas d'enquête spécifique sur ce produit.

Sur le plan européen, dans le plan de gestion des risques qui avait été mis en place et qui court toujours, tout ce qui est en lien avec la surveillance, et en tout cas le manque d'informations concernant les lymphomes et les cancers cutanés, a été supprimé, non pas parce que ce risque n'existe pas mais parce qu'il a été estimé que ce risque était intégré dans le RCP actuel et que l'on n'aurait pas plus d'informations dans la poursuite de la pharmacovigilance. Le PGR a enlevé ces risques comme étant des risques non connus, puisqu'il trouvait que c'était suffisamment documenté pour garder les choses telles qu'écrites dans le RCP.

Pour passer à l'apport du tacrolimus topique dans le traitement de la poussée de dermatite atopique, certes, la dermatite atopique de l'enfant comme de l'adulte repose avant tout sur les dermocorticoïdes. La résistance aux dermocorticoïdes est probablement rare. L'éducation thérapeutique est quelque chose d'extrêmement important dans la dermatite atopique mais je pense que malheureusement, toutes les familles n'y ont pas accès, puisque les consultations d'éducation thérapeutique sont mises en place en milieu hospitalier et je pense que l'accès n'est pas aussi simple que cela. Je pense qu'il y a beaucoup d'enfants qui ne sont pas traités de leur dermatite atopique actuellement. Je pense qu'il y a plutôt un manque de traitements, même avec les dermocorticoïdes.

Le tacrolimus topique en pommade à 0,03 % est donc indiqué chez l'enfant de 2 ans et plus dans le traitement des poussées et en traitement d'entretien, et il est intégré dans les recommandations européennes qui ont été publiées en 2018. Je vous ai fait un copié-collé de ces recommandations. Les inhibiteurs de la calcineurine font partie du traitement dans les eczémas qui sont modérés à sévères à côté des dermocorticoïdes, avec un certain nombre de situations dans lesquelles ils sont plus particulièrement intéressants, comme les zones à risque d'effets indésirables des dermocorticoïdes comme le visage ou les plis, pour lesquels on craint les effets indésirables au long cours des corticoïdes.

Une chose importante est qu'il existait une alternative au tacrolimus, le pimécrolimus, mais qui n'est plus commercialisé en France à ma connaissance. Il n'y a donc pas d'autre inhibiteur de la calcineurine topique disponible en France. Ensuite, quand on s'intéresse aux autres traitements de la dermatite atopique sévère, on va passer tout de suite à des traitements systémiques qui ont ou qui n'ont pas d'AMM chez l'enfant, et qui la plupart du temps n'en ont d'ailleurs pas.

Concernant la population cible, si on fait des calculs qui sont évidemment très approximatifs pour une prévalence de la dermatite atopique de 30 % dans la population française dans cette tranche d'âge-là, cela pourrait correspondre à 3,4 millions d'enfants atteints avec entre 27 % et 35 % de dermatites atopiques modérées à sévères. Il y aurait donc entre 900 000 et 1,2 million de dermatites atopiques modérées à sévères dans cette population. Là où nous ne savons rien, c'est sur le pourcentage de patients qui ne répondent pas à la corticothérapie locale bien menée. Il est important de préciser « bien menée ». Si on le situe entre 1 % et 5 % de ces enfants, cela pourrait être entre 9 000 et 60 000 patients en France, en sachant que le laboratoire fournit des chiffres autour de 14 000 à 16 000 patients qu'ils estiment peut-être sous-estimés.

Dans cette population pédiatrique de 2 à 16 ans, l'apport du tacrolimus à 0,03 % concerne un nombre de patients limité, difficile à chiffrer, de l'ordre de quelques dizaines de milliers. C'est un traitement qui est actuellement la seule alternative aux dermocorticoïdes dans cette

situation avant un éventuel passage à un traitement systémique, et en sachant que seul le dupilumab a une AMM pour l'enfant à partir de 6 ans pour la dermatite atopique sévère résistante. Il faut noter que le tacrolimus topique peut avoir un intérêt dans les zones à risque d'effets indésirables de la corticothérapie utilisée de façon répétée, donc le visage, les plis, les zones d'occlusion. De ce point de vue, il me semble que l'absence de remboursement peut constituer un frein à son utilisation. Est-ce que cela constitue une perte de chance dans cette population ? C'est à discuter.

Les effets indésirables principaux, en dehors de ce que nous venons de discuter sur les effets à long terme de type lymphome et cancer cutané, sont les effets indésirables locaux comme une irritation locale, qui concerne pratiquement 50 % de la population traitée. C'est une sensation de brûlure et de prurit qui peut être transitoire mais qui peut évidemment conduire à une mauvaise observance, voire à un arrêt prématuré du traitement.

Je crois qu'aujourd'hui, les études épidémiologiques et les méta-analyses réalisées depuis le dernier avis de 2019 ne permettent toujours pas d'écarter formellement et totalement un surrisque de lymphome dans cette population. S'il existe, ce surrisque reste assez limité de mon point de vue. Le tout est de discuter de savoir si dans une population très limitée, le remboursement pourrait être une aide dans un certain nombre de cas.

J'espère avoir posé le problème.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup. Il n'y avait pas d'association. Nous avons une première question de Patrick Niaudet.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Merci pour votre rapport. J'ai une question concernant ces lymphomes. D'abord, avons-nous une notion de s'il s'agissait de lymphomes EBV induits ? Deuxièmement, sur les lymphomes qui étaient rapportés, vous avez précisé que le nombre de prescriptions dans cette population était très variable. Avons-nous une idée de la durée des traitements chez les patients qui ont développé des lymphomes ?

Benedicte Lebrun-Vignes.- Pour la première question sur la notion de lymphomes EBV induits, nous n'en savons rien du tout. Pour la durée de traitement, il est assez difficile aussi de trouver des précisions, mais il n'y a pas très clairement de lien entre la durée du traitement et la survenue. Notamment dans les études où ils ont recherché un biais protopathique, puisqu'on sait que les lymphomes cutanés peuvent ressembler à de la dermatite atopique initialement et donc il peut y avoir un biais de ce point de vue, et en recherchant en fonction de la durée d'exposition, ils n'ont pas retrouvé de choses probantes sur ce plan.

Pierre Cochat, Président.- Michel Clanet ?

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est un peu dans le même sens, mais pas tout à fait. La commission de transparence, préalablement, avait fait la différence entre le traitement des poussées et le traitement d'entretien. J'imagine que l'exposition plus longue d'un traitement d'entretien est susceptible d'avoir un impact plus important sur le risque. La question est la suivante. Est-ce que dans ce que vous nous dites sur l'importance d'avoir ce traitement, c'est autant pour le traitement des poussées que pour le traitement d'entretien, ou pouvons-nous

discuter de le maintenir en traitement de poussées et pas en traitement d'entretien ? Comment voyez-vous cela ?

Benedicte Lebrun-Vignes.- Là encore, avec la limite de la population, dans le traitement des poussées cela peut être une aide pour un certain nombre de ces enfants. Le traitement d'entretien, ce n'est pas tous les jours. Ce sont donc des expositions qui n'ont pas forcément la même intensité. Est-ce le même besoin ? J'ai beaucoup de mal à quantifier cela parce que nous manquons beaucoup de données sur la façon dont cela se passe en pratique, de données épidémiologiques sur la prise en charge de ces enfants. J'ai du mal à répondre à votre question parce que je pense que nous n'avons pas trop de données là-dessus.

Si mes souvenirs sont bons, dans le traitement d'entretien, le SMR est insuffisant également. Déjà, je pense que chez un enfant qui ne répond pas au traitement par dermocorticoïdes bien mené dans la poussée, la possibilité d'avoir un autre médicament remboursé pour traiter une poussée me semble avoir un certain intérêt. Dans le traitement d'entretien cela me semble moins évident, mais je n'ai pas d'argument majeur à vous apporter. Je suis désolée.

Pierre Cochat, Président.- Il n'y a pas de problème. J'ai deux petites questions. Dans l'avis de 2011 avaient été mis en avant des risques de mésusage et de mauvaise observance. Avez-vous des commentaires là-dessus ?

Mon autre commentaire est à propos de ce risque de lymphome et de cancer cutané. J'ai bien compris qu'actuellement on n'admettait pas un surrisque, mais je trouve quand même que dans l'absolu, cette incidence est relativement élevée. Je me pose quelques questions sur un risque lié à la maladie initiale, à la dermatite atopique. Est-ce vrai, d'une part, ou y a-t-il d'autres facteurs de risque qui peuvent expliquer cela ?

Benedicte Lebrun-Vignes.- Il y a en partie le biais protopathique dont je parlais et il y a aussi le fait que, dans les dermatites atopiques sévères, il semblerait que le risque de lymphome ou de cancer cutané soit supérieur. On ne sait pas exactement pour quelle raison, mais le risque semble être augmenté de base dans cette population. Faire la part des choses entre le traitement et la maladie de fond est très difficile et nous n'avons pas la réponse à ces questions au travers des études épidémiologiques dont nous disposons.

Pierre Cochat, Président.- Mon autre question portait sur le risque de mésusage et de mauvaise observance qui avait été noté en 2011.

Benedicte Lebrun-Vignes.- Je pense que la mauvaise observance existe. Elle est liée en grande partie à la fois à la formulation sous forme de pommade qui n'est pas très agréable à utiliser, c'est le moins que l'on puisse dire, et d'autre part au fait que ce ne soit pas forcément bien supporté localement, avec des brûlures. Si des enfants de cet âge ne le tolèrent pas bien localement, on ne va pas continuer le traitement très longtemps. Cette mauvaise observance existe et existera toujours, surtout sur une peau irritée de base. C'est presque une limite à l'utilisation du tacrolimus que les utilisateurs vont assez vite identifier, et donc il y a une partie de la population qui ne va pas continuer de ce fait.

Ensuite, il y a un autre mésusage, plus largement, et là on dépasse le terrain de la dermatite atopique puisque le tacrolimus en topique commence à être utilisé dans d'autres pathologies

cutanées comme le vitiligo, notamment chez les enfants, puisque le vitiligo est une maladie de l'enfant. On a envie de surveiller cette utilisation hors AMM et de l'encadrer. Il y a des discussions qui se font actuellement sur ce sujet. Ce mésusage comprend également l'utilisation hors AMM et en dehors de cette indication de la dermatite atopique, y compris chez les enfants.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Jean-Christophe Lega.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Merci beaucoup pour toutes ces analyses. J'ai une question. J'ai regardé le RCP. Selon l'European Medicines Agency, le lymphome n'apparaît pas dans les effets indésirables. Cela vous paraît-il normal ? Par ailleurs, quelle information donner aux patients et aux parents ?

Benedicte Lebrun-Vignes.- Effectivement, il n'apparaît pas. J'ai mis en annexe du rapport un copié-collé du RCP actuel. Effectivement, dans le chapitre des effets indésirables, le chapitre 4.8, les lymphomes cutanés n'apparaissent pas. C'est toujours le problème de la fréquence dans les essais cliniques, etc. Il y a une espèce de seuil dans lequel on fait rentrer ou pas les effets indésirables.

En revanche, il apparaît sous une forme un peu édulcorée dans le chapitre « mises en garde spéciales et précautions d'emploi », donc le chapitre 4.4. Il y a un certain nombre de précautions et de recommandations pour limiter l'utilisation sur des surfaces trop importantes et sur des durées trop prolongées, en particulier chez les enfants et donc sur le risque de lymphome.

« PROTOPIC contient la substance active tacrolimus, un inhibiteur de la calcineurine. Chez les patients transplantés, une exposition systémique prolongée à une forte immunosuppression consécutive à l'administration systémique d'inhibiteur de calcineurine est associée à un risque accru de développer des lymphomes et des lésions cutanées malignes. »

Ils embrayent sur le fait qu'il n'y a pas d'augmentation de taux significatifs de tacrolimus après application topique. Ils parlent de ce risque de façon un peu édulcorée en disant qu'un surrisque n'a pas été mis en évidence à ce jour, ou quelque chose comme cela. Il intervient dans ce chapitre 4.4 du RCP sur les précautions d'emploi, et en effet il n'apparaît pas dans le chapitre des effets indésirables.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Vous êtes bien d'accord avec le fait que le risque n'est rapporté que dans une population transplantée et que le fait qu'il n'y ait pas de passage systémique pour une application topique ne rentre pas vraiment dans le raisonnement pharmacologique ou physiopathologique ?

Benedicte Lebrun-Vignes.- Oui, parce que l'effet peut être local, nous sommes d'accord. Ce n'est pas suffisant, en tout cas pour argumenter. En pratique, l'agence européenne a estimé que les informations actuellement présentes dans le RCP suffisaient en termes d'information de la population, du prescripteur à l'utilisateur. Je ne peux pas vous dire mieux. En tout cas, l'effet indésirable lymphome n'apparaît pas dans le RCP dans le chapitre « effets indésirables ».

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Selon vous, est-ce manquant ?

Benedicte Lebrun-Vignes.- Ce n'est pas « selon moi ». C'est parce que c'est issu des données des essais cliniques et de la pharmacovigilance actuelle qui ne retrouvent pas un risque suffisant pour l'inclure dans ce chapitre.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Vous invalidez la méta-analyse montrant un signal. Je croyais que sur la safety, un signal suffisait, qu'on n'avait pas besoin de la démonstration de la preuve absolue.

Benedicte Lebrun-Vignes.- Compte tenu des limites et des biais, je pense qu'ils n'ont pas estimé que c'était suffisant. Cela se discute, l'idée étant de remonter à l'agence européenne. Je pense que ce signal continue malgré tout à rester en tête. Si on commence à avoir des lymphomes qui surviennent chez les populations traitées, il sera rouvert un jour. Après, aujourd'hui avec les éléments dont nous disposons, il a été estimé que les informations étant dans le RCP suffisaient.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, Président.- Très bien.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Est-ce que ce sont des lymphomes cutanés ?

Benedicte Lebrun-Vignes.- Non, ce ne sont pas que des lymphomes cutanés. Il y a des lymphomes de Hodgkin et des lymphomes non hodgkiniens.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Parmi les lymphomes non hodgkiniens, est-ce que c'est plutôt cutané ?

Benedicte Lebrun-Vignes.- Il y a quelques lymphomes T qui sont spécifiquement cutanés.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup, Madame. Nous allons vous demander de nous laisser. Nous allons finir la discussion et voter.

(Benedicte Lebrun-Vignes quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Avez-vous des questions ou des commentaires après le départ de l'experte ? S'il n'y en a pas, je vous redonne le cadre de la réévaluation. Il s'agit d'une réévaluation. La demande du laboratoire est spécifiquement chez l'enfant. Par rapport à la réévaluation la plus récente, du 22 mai 2019, la demande du laboratoire est d'attribuer un SMR faible chez l'enfant dans les formes sévères en sachant que la demande globale est le traitement de la dermatite atopique chez l'enfant à partir de 2 ans, l'adolescent et l'adulte en traitement des poussées ou en traitement d'entretien dans les formes récurrentes.

Je propose que nous fassions deux votes, l'un qui correspond à la demande du laboratoire, c'est-à-dire chez l'enfant de 2 à 16 ans dans les formes sévères que vous repérez sur le tableau, et un vote en miroir pour le maintien ou non-maintien du reste des indications.

Michel Clanet, Vice-Président.- Votons-nous le traitement des poussées et le traitement d'entretien ou votons-nous globalement ? J'ai bien entendu qu'elle nous disait que si c'était utile, ce serait utile dans les échecs des dermocorticoïdes dans les poussées et qu'en ce qui concerne l'entretien, elle ne voyait pas bien l'intérêt.

Pierre Cochat, Président.- J'ai trouvé que sa réponse était un peu... Elle a quand même dit que c'était bien de garder l'alternative.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, mais pour les poussées.

Pierre Cochat, Président.- Non.

Michel Clanet, Vice-Président.- Si, moi, j'ai entendu pour les poussées.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais préciser que la commission, initialement, souhaitait revoir ce produit dans l'ensemble de ses indications au vu des résultats des études de tolérance qui concernent à la fois le traitement des poussées et le traitement d'entretien.

Pierre Cochat, Président.- Oui, parce que tous les avis de SMR insuffisants étaient basés sur la pharmacovigilance.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Voilà. Par ailleurs, le laboratoire revendique un nouveau SMR chez l'enfant, mais il se positionne quand même dans les autres indications, même s'il souhaite pour l'instant le maintien des conclusions précédentes.

Pierre Cochat, Président.- Je suis bien d'accord avec ce commentaire. Pour repositionner le problème, j'ai été incomplet en vous donnant la revendication du laboratoire. C'est bien chez l'enfant de 2 à 16 ans dans les formes sévères, mais dans les poussées. En fait, cela correspond à un SMR faible dans la quatrième ligne. Là où le chef de projet vous montre la flèche, c'est là que nous passerions un SMR faible.

Maintenant, la question posée par le chef de projet est pertinente parce que c'est vrai que tous les autres SMR insuffisants étaient basés sur des données de pharmacovigilance qui ont toutes été revues. Je propose malgré tout deux votes, un vote qui réponde à la demande du laboratoire et un vote qui corresponde à nos constatations. Moi, cela ne me choquerait pas que l'on uprade l'ensemble des autres évaluations.

Patrick Maudet, membre de la CT.- A ce moment-là, cela veut dire que c'est aussi en traitement d'entretien ? Cela pose problème.

Pierre Cochat, Président.- Justement, je pose la question au chef de projet. Est-ce que dans l'ensemble de ces évaluations, puisque je n'ai pas les données de 2019 et 2013, toutes avaient été insuffisantes en raison de la pharmacovigilance ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non, pour le traitement d'entretien il y avait aussi des problèmes de démonstration d'efficacité parce qu'il n'y avait pas de comparaison à un dermocorticoïde.

Pierre Cochat, Président.- D'accord, donc nous ne parlerions que du traitement des poussées. Du coup, peut-être qu'il faut que nous fassions trois votes :

- un premier qui correspond à la demande du laboratoire, formes sévères en poussées chez l'enfant, en quatrième ligne ;
- un deuxième qui serait une amélioration de l'évaluation d'insuffisant à faible pour l'ensemble du traitement des poussées, adultes et enfants ;
- un vote sur le maintien ou non-maintien de l'ensemble des SMR insuffisants qui avaient été attribués au traitement d'entretien, et là pour le coup nous n'avons aucune raison de le changer.

Pierre Cochat, Président.- Nous devons répondre à la demande du laboratoire. La demande du laboratoire, c'est le traitement des poussées chez l'enfant dans les formes sévères, quatrième ligne. C'est là que le laboratoire demandait de passer d'un SMR insuffisant à un SMR faible.

La question posée par le chef de projet est pertinente. Dans la mesure où tous les traitements de poussées qui sont SMR insuffisant l'avaient été pour des raisons de pharmacovigilances, dans la mesure où ces pharmacovigilances sont levées dans l'ensemble des populations concernées, on pourrait tout à fait concevoir qu'on passe tous les traitements de poussées, adultes, adolescents et enfants, en SMR faible. C'est la première question. Le dernier vote serait le traitement d'entretien dans sa globalité, qui est un SMR insuffisant et pour lequel il est logique de maintenir un SMR insuffisant parce que nous n'avons pas de données nouvelles là-dessus.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ce qui me gêne un peu pour faire cela, c'est que nous n'avons pas revu les données d'efficacité dans les poussées des formes modérées. Est-ce que c'était le fait de la pharmacovigilance ?

Pierre Cochat, Président.- Le chef de projet nous dit que c'était la pharmacovigilance.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous ne l'avons pas revue.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Initialement, lors de l'examen initial, la commission avait voté un SMR suffisant dans l'ensemble de l'indication, formes modérées et sévères.

Pierre Cochat, Président.- Tous âges confondus.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Voilà. Ensuite cela avait été restreint, mais au départ, la commission avait accepté l'efficacité dans l'ensemble des formes.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Cela n'empêche pas qu'aujourd'hui, nous n'avons pas revu les données d'efficacité, ce qui va rendre difficile le fait de se prononcer dans un nouveau SMR dans ces formes-là sauf à dire que l'on revient au SMR qui avait été voté initialement, c'est-à-dire en 2002, ce qui pour ma part est un peu gênant.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Dans le document préparatoire, nous avons remis l'ensemble des données d'efficacité.

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'ai une petite question sur le périmètre. Il n'est pas fait mention de la résistance à la corticothérapie topique dans le périmètre de l'indication ?

Pierre Cochat, Président.- Non, parce que c'est évaluable.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Il me semble que l'expert avait quand même pointé le fait que l'indication avec le traitement de première intention était une corticothérapie topique bien conduite.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais elle n'a pas vraiment parlé de résistance. Elle a parlé de plus ou moins bonne réponse. Autant, je pense que la corticorésistance systémique est un concept bien admis, autant sur la corticorésistance topique, je suis plus prudent.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Est-ce que ce n'est pas un traitement à réserver aux échecs de la corticothérapie topique ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est l'indication. C'est « en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels tels que les dermocorticoïdes. ».

Hugues Blondon, membre de la CT.- D'accord, je ne l'avais pas entendue. Merci.

Pierre Cochat, Président.- Michel ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Il y a une revendication du laboratoire qui est ce qu'elle est. Je pense que nous devons nous prononcer là-dessus. Je ne vois pas pourquoi nous chercherions à essayer de revoir l'ensemble.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord, mais je trouve quand même que la démarche du chef de projet est logique puisque justement, la dégradation du SMR était, depuis 2002, basée sur des données de pharmacovigilance. Maintenant, c'est vrai que nous ne n'avons pas revu et rediscuté, y compris avec l'experte, l'ensemble des données d'efficacité.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ce d'autant plus qu'elle nous a dit qu'elle n'était pas experte du sujet au quotidien, donc revenir sur un historique comme cela me gêne.

Pierre Cochat, Président.- Ok. Nous n'allons voter que sur l'indication. Cela me va, Michel. Nous faisons donc deux votes. Nous faisons le vote à la demande du laboratoire, dans le traitement des poussées chez l'enfant dans les formes sévères en quatrième ligne, pour savoir si vous voulez maintenir le SMR insuffisant ou passer à un autre SMR. La demande du laboratoire était d'un SMR faible. En miroir, c'est le maintien des autres SMR pour l'ensemble des autres indications.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Est-ce que nos collègues de l'ANSM sont là pour la balance bénéfice/risque ? Encore une fois, est-ce que le risque de lymphome est avéré ? Y a-t-il un vrai signal ? Je n'ai toujours pas compris.

Pierre Cochat, Président.- Le BR a été validé par l'ANSM, donc nous ne reviendrons pas là-dessus.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- D'accord. Y a-t-il un surrisque de lymphome ?

Pierre Cochat, Président.- C'est le même qu'avec la corticothérapie et vu la discussion qu'il y a eu sur le risque de lymphome qui est peut-être associé à la dermatite atopique sévère, il faudrait une cohorte historique que nous n'avons pas et que nous n'aurons jamais.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Si j'ai bien lu la méta-analyse, ils ont fait un sous-groupe de patients versus corticothérapie en topique, donc dermocorticoïde, et le surrisque est maintenu. C'est pour cela que j'aurais bien aimé entendre nos collègues de l'ANSM. Son ils là ?

Jacqueline Haddad, pour l'ANSM.- Bonjour. Il y a eu des échanges en amont de cette séance avec les évaluateurs de l'ANSM. Il y a une réponse qui a été fournie au chef de projet. C'est tout ce que je sais. Les réponses ont donc été fournies au chef de projet de la HAS.

Pierre Cochat, Président.- Elle était dans le dossier.

Jacqueline Haddad, pour l'ANSM.- Voilà. Je ne peux pas ajouter plus de choses.

Pierre Cochat, Président.- Je vais essayer de la retrouver. Vous l'avez normalement dans la valise. Excusez-moi, je la cherche.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il nous a été dit dans le mail que les informations données étaient confidentielles.

Pierre Cochat, Président.- Oui, parce que contrairement à ce que j'ai dit, il n'est pas dans la valise. C'est un problème.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Même si c'est confidentiel, nous pouvons en parler en CT. Nous masquerons les éléments.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Cela ne doit pas apparaître dans un document officiel.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous le masquerons au niveau de la sténotypie, mais nous pouvons en parler pour éclairer la commission.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je vais vous donner leur réponse. Concernant les données de suivi et de pharmacovigilance, ils ont dit que dans la majorité des cas qui étaient apparus de lymphome et de cancer, l'imputabilité du PROTOPIC était difficile à établir en raison de données incomplètes sur la chronologie et la sémiologie de l'effet indésirable et/ou sur l'application du tacrolimus pommade, et surtout de la présence possible d'un biais protopathique pour les lymphomes T cutanés et d'un biais d'indication.

Ensuite, sur les résultats des EPI globalement, ils disent que les résultats de la phase 2 se rapprochent de ceux de la phase 1, avec un risque augmenté de lymphome T cutané chez l'adulte, mais ils rappellent encore une fois la présence des biais qui limitent les conclusions. Ils parlent aussi des résultats de l'étude APPLES en disant bien qu'ils suggèrent une absence de risque augmenté de cancer chez les enfants traités par tacrolimus en comparaison à la

population générale. Ils sont aussi discutables du fait des nombreux biais. Ils finissent en disant que ces données sont peu exploitables.

Pierre Cochat, Président.- Du coup, je suis embêté vis-à-vis de toi, Jean-Christophe, parce que je pensais que nous avions l'avis de l'ANSM. Or, nous ne l'avons pas. Sur le plan réglementaire, cela me gêne beaucoup de prendre une décision qui n'est que de la pharmacovigilance alors que nous n'avons pas l'avis de l'ANSM dans le dossier. Je ne sais pas ce que vous en pensez, Jacqueline, mais cela m'ennuie beaucoup.

Jacqueline Haddad, pour l'ANSM.- Je sais qu'il y a eu des échanges. Au départ je n'étais pas mise en copie donc si vous souhaitez recueillir l'avis de l'ANSM, il faut que vous formalisiez votre demande et qu'il y ait des échanges avec l'ANSM, avec les évaluateurs de la direction en charge du produit.

Pierre Cochat, Président.- Je vous avoue que cela me gêne beaucoup, parce qu'en fait on ne parle que de cela. La discussion d'aujourd'hui ne porte que sur les effets indésirables graves. Or, cela voudrait dire que nous devons nous prononcer à votre place sur un sujet pour lequel nous manquons de données.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Si je peux ajouter un élément, Pierre, la France faisait partie des pays rapporteurs au niveau de l'EMA. Ils ont décidé de supprimer tous les risques de cancer des safety concerns du PGR et c'était justement après évaluation des données des deux EPI qui viennent de vous être présentés. Ils acceptaient de retirer ces risques du PGR car aucun lien de causalité n'a pu être confirmé suite aux résultats de ces deux études à long terme.

Pierre Cochat, Président.- Est-ce que cela veut dire que de ce fait, de principe, l'ANSM va s'appuyer sur cet avis de l'EMA ?

Jacqueline Haddad, pour l'ANSM.- C'est une AMM européenne.

Pierre Cochat, Président.- Nous pouvons donc nous en tenir à cette donnée.

Jacqueline Haddad, pour l'ANSM.- Maintenant, encore une fois, si vous voulez avoir des informations complémentaires...

Pierre Cochat, Président.- Non, ce n'est pas la peine. Si réglementairement nous pouvons nous en tenir à cet avis européen, cela me va. Je ne cherche pas à compliquer les choses. C'est quand même important parce que toute la discussion repose sur cette problématique. Si nous admettons tous que cet avis de l'EMA suffit, nous nous en tenons là et nous considérons qu'il n'y a pas de surrisque ou en tout cas que cela n'a pas été considéré comme tel.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ne faut-il pas reporter le vote, du coup ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais qu'aurons-nous de plus ? Nous n'aurons rien de plus, donc ce n'est pas la peine. J'allais proposer de reporter le vote avant que le chef de projet nous dise cela. Dans la mesure où nous avons cette donnée européenne, je pense que cela ne sert à rien, nous n'aurons rien de plus.

Michel Clanet, Vice-Président.- A partir du moment où il y a une AMM centralisée, en effet.

Pierre Cochat, Président.- Nous ne ferons rien de plus, Jacqueline.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- L'enquête française était arrivée aux mêmes conclusions, ils avaient aussi décidé d'arrêter l'enquête.

Pierre Cochat, Président.- Je disais cela par rapport à l'absence de courrier de l'ANSM. Dans la mesure où nous avons cela, ce n'est pas la peine. J'en reviens à ma sollicitation initiale. Nous votons pour la quatrième ligne, sur un SMR suffisant ou insuffisant. Je propose que nous votions d'emblée sur le niveau de SMR. Il n'y avait pas de revendication sur l'ASMR, d'ailleurs. Nous faisons un deuxième vote sur le maintien des autres indications.

(Il est procédé au vote.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Par rapport au SMR, il y a 3 abstentions, 10 votes pour un SMR insuffisant et 9 votes pour un SMR faible. Nous avons 22 votes pour un maintien des autres indications. Nous vous proposons d'adopter la fois prochaine. Jacqueline, si vous avez des éléments nouveaux à apporter, nous pourrions en discuter au moment de l'adoption si cela vous va.

Jacqueline Haddad, pour l'ANSM.- Quels sont les éléments qu'il vous faudrait ? Quelle serait la question ? Je ferai suivre.

Pierre Cochat, Président.- Je ne veux pas interpréter le vote de ceux qui ont voté pour un SMR insuffisant, mais je pense que c'était un retour à la case départ sur la quantité d'effet et non pas sur le problème des effets indésirables graves. C'est une autre problématique et du coup cela n'implique pas directement l'ANSM.

Pour que nous soyons clairs, nous sommes sur un cas de figure où il y a trois votes, et donc il y a des situations où nous pouvons être amenés à revoter. Là, ce ne sera pas le cas.

Alexandre Beauvils, pour la HAS.- Vous avez voté 9 SMR faibles, 10 SMR insuffisants et il y a eu 3 abstentions.

Pierre Cochat, Président.- Pouvons-nous retrouver le texte ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Le nouveau règlement intérieur n'est pas encore valable puisqu'il n'a pas encore été adopté.

Pierre Cochat, Président.- C'est vrai, cela ne compte pas. C'est le vote absolu. Il n'y a pas de discussion. C'est donc bien un SMR insuffisant.