



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 Avril 2023

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 DUPIXENT 200 - 300 mg (Dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans) (dupilumab) (CT-20194) SANOFI-AVENTIS FRANCE - Extension d'indication

M. COCHAT, Président.- On va passer à DUPIXENT avec Bernard Guillot.

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié. De lien susceptible de placer Monsieur Guillot en situation de conflit d'intérêts.

(Bernard Guillot rejoint la séance)

M. COCHAT, Président.- Bonjour Bernard. Merci de te joindre à nous pour une nouvelle fois où l'on revoie DUPIXENT dans une indication un peu différente. C'est notre chef de projet qui va nous le présenter. Ensuite, on te donnera la parole. Ensuite, il y aura l'Association française de l'Eczéma.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour. Vous examinez une demande d'inscription de DUPIXENT, 200 milligrammes et 300 milligrammes, solution injectable en seringues préremplies, dans une extension d'indication au traitement de la dermatite atopique sévère chez l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans, qui nécessite un traitement systémique. Je vous précise la posologie pour cette tranche d'âge, qui est une injection sous-cutanée de 200 ou 300 milligrammes toutes les quatre semaines avec la dose en fonction du poids. Il s'agit d'une inscription en ville et à l'hôpital.

Cette extension d'indications est la dernière étape d'un développement progressif dans différentes tranches d'âge. Vous aviez vu en premier l'adulte, puis l'adolescent, l'enfant de six ans à onze ans et maintenant l'enfant de 6 mois à 5 ans. Pour cette indication, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR II dans la prise en charge et un ISP. Je vous rappelle les évaluations précédentes.

Chez l'adulte, l'indication était dans la dermatite atopique modérée à sévère, qui nécessite un traitement systémique. La commission avait voté un SMR important dans un périmètre restreint dans les formes modérées sévères, uniquement en cas d'échec de la ciclosporine, puisqu'il n'y avait pas d'étude comparative versus ciclosporine. Le SMR était insuffisant chez les naïfs de ciclosporine. La commission n'avait pas voté d'ISP, mais une ASMR III dans la stratégie thérapeutique.

Chez l'adolescent, on est toujours dans les formes modérées à sévères, qui nécessitent un traitement systémique. La commission avait voté un SMR important dans la totalité de l'indication. Elle n'avait pas voté d'ISP et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique.

Chez l'enfant de six à onze ans, l'indication concernait uniquement les formes sévères qui nécessitent un traitement systémique. La commission avait voté le SMR important dans la

totalité de l'indication. Elle avait également voté un ISP dans cette tranche d'âge et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique.

Pour ce nouveau dossier, le laboratoire a fourni l'étude LIBERTY AD PRESCHOOL qui est une étude de phase III randomisée, en double aveugle, multicentrique, qui a comparé le dupilumab au placebo, les traitements étant associés aux dermocorticoïdes chez 162 patients âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère, qui nécessitent un traitement systémique.

Dans la population incluse, la moyenne d'âge était de 3,8 ans, avec une grande majorité de patients de 2 ans et plus, 93,2 % et 6,8 % de moins de 2 ans. Les patients avaient une DA en majorité sévère, avec un IGA de 4, donc 77,2 % de l'effectif. Le dupilumab a été supérieur au placebo à la semaine 16, à la fois sur les critères de jugement principaux et l'ensemble des critères secondaires hiérarchisés. Les critères de jugement portaient non seulement sur la sévérité de la maladie, avec une réponse IGA à 0 ou 1, la réponse EASI-75, mais aussi la réponse EASI-90 qui est plus contraignante.

Il y avait également, je ne vous les donne pas tous, une supériorité démontrée sur des symptômes clés de la maladie : le prurit, la douleur cutanée, le sommeil, et également une supériorité démontrée sur la qualité de vie, à la fois pour le patient et pour la famille, avec des différences importantes entre le dupilumab et le placebo pour l'ensemble des critères de jugement, et en particulier pour les critères de qualité de vie.

Il était prévu au protocole une analyse spécifique chez les patients ayant une forme sévère et les résultats ont été similaires sur l'ensemble des critères de jugement étudiés. Les patients qui terminaient l'étude pouvaient rentrer dans une phase d'extension appelée OLE. On dispose des résultats intermédiaires à la semaine 104, avec un suivi médian pour l'instant de 52 semaines. Les résultats ont montré le maintien des réponses cliniques jusqu'à la semaine 16. Au-delà, les résultats ne sont pas exploitables, car il y a vraiment trop peu de patients qui ont atteint ces temps de suivi.

Pour la tolérance, elle reste inchangée par rapport aux autres tranches d'âge et aux autres indications, avec principalement une rhinopharyngite, des infections des voies aériennes supérieures, des troubles oculaires, mais qui sont moins fréquents dans cette tranche d'âge, et des réactions au site d'injection.

Pour l'expertise, nous avons fait appel au Professeur Bernard Guillot. Nous avons également la contribution de l'Association française de l'eczéma. Je laisse la parole à Bernard.

M. GUILLOT. - Merci de m'avoir sollicité pour ce dossier. Là, on est vraiment dans le cœur de la dermatite atopique. 6 mois à 5 ans, c'est là que sont les grosses cohortes de patients. Bien entendu, le laboratoire a descendu progressivement les âges pour arriver jusqu'à 6 mois.

On a déjà parlé de la dermatite atopique dans ses différents aspects. La prévalence pour cette tranche d'âge est de l'ordre de 18 % de la population de 6 mois à 45 ans, et dans ces 18 %, il y a 10 % de formes sévères, donc en termes de morbidité, ce n'est pas anodin. Cela apparaît

dans le tout premier mois de la vie. Cela évolue sous forme de poussée. Cela diminue progressivement avec l'âge pour s'estomper progressivement. Mais on a vu qu'il y a des formes bien sûr, chez l'adolescent et chez l'adulte.

Il y a deux parties dans la maladie, une phase aiguë qui est un érythème vésiculeux très prurigineux, qui va toucher le visage, les grands plis et qui peut même se généraliser sous forme d'érythrodermie. Ces phases aiguës sont extrêmement inconfortables pour l'enfant, mais également pour l'entourage, parce que cela retentit bien sûr essentiellement sur le sommeil. En plus, ça peut se surinfecter, soit de surinfection bactérienne à staphylocoque notamment, mais aussi de surinfection virale, notamment à herpès virus, qui peut provoquer des tableaux assez sévères, ce qu'on appelle le Kaposi Juliusberg, avec des risques de méningo-encéphalitique associés, pour le coup, des formes compliquées sévères.

Entre les poussées, le prurit persiste, la peau est sèche, elle s'épaissit, elle se lichénifiée, et de toute façon, elle ne revient pas vraiment complètement à la normale, sauf avec des soins émollients extrêmement bien faits, mais dont on sait qu'ils sont coûteux parce que pas du tout pris en charge. Cette maladie a un très fort retentissement sur la qualité de vie du malade, mais aussi de l'entourage à cet âge. Cela perturbe beaucoup les relations mère-enfant. C'est très compliqué à vivre dans les familles qui ont des bébés avec des gros eczémas atopiques.

La stratégie thérapeutique est bien établie, c'est une maladie fréquente, donc il y a des recommandations européennes qui sont très récentes. Il y a des recommandations françaises qui sont d'ailleurs en cours de révision en actualisant les européennes. En première intention, c'est la corticothérapie locale sur des inhibiteurs de calcineurine topique. La grosse limite de la corticothérapie locale, c'est la cortico-phobie des familles, qui en général sous-utilise la corticothérapie, elle ne l'utilise pas bien.

En seconde intention, c'est l'éducation thérapeutique, voire l'hospitalisation, de jour ou complète, pour optimiser cette corticothérapie locale. On s'aperçoit qu'assez souvent, quand on utilise bien la corticothérapie locale, la poussée aiguë disparaît pour ne revenir que plus tard.

Éventuellement on peut faire la technique du *wet wrapping*, c'est-à-dire que l'on enveloppe les membres ou les zones atteintes dans des pansements humides, alors que l'on a appliqué de la corticothérapie locale sur la peau.

La troisième attention, c'est le traitement systémique. Il y a l'azathioprine, le méthotrexate, mais un rapport bénéfice-risque qui est mal établi, en particulier à cet âge. La ciclosporine, par contre, n'est pas du tout indiquée dans cet âge. Il n'y a pas vraiment de comparateur pertinent. Vous comprenez, quand je vous dis ça, que le fait d'avoir choisi un placebo dans l'étude est tout à fait acceptable parce qu'encore une fois, aucun de ces médicaments n'est aujourd'hui complètement établi dans son rapport bénéfice-risque.

La couverture du besoin médical est très mal faite. On a vraiment besoin d'un traitement spécifique de cette maladie, avec une AMM et avec une quantité d'effets importantes.

Les données disponibles, vous les avez complètement en tête. La population étudiée est-elle représentative ? Oui. L'étude pivot a inclus des formes modérées à sévères, alors que leurs revendications est pour les formes sévères. Néanmoins, c'est 77 % de formes sévères dans l'étude, donc tout de même une grande majorité. D'autre part, dans l'analyse en sous-groupes prévue, vous avez vu que les paramètres se sortaient très bien. Le solde du comparateur, je l'ai déjà abordé. Encore une fois, le placebo est tout à fait logique dans cette tranche d'âge. La ciclosporine est contre-indiquée dans cette population et l'azathioprine ou le méthotrexate ne font pas l'unanimité dans leur utilisation chez ces tout petits.

Le critère de jugement principal, c'était à la fois l'IGA 0 ou 1, c'est-à-dire l'appréciation globale par l'investigateur et l'EASI 75, c'est-à-dire la diminution de 75 % du score de sévérité de la maladie à 16 semaines. Ce sont des critères parfaitement validés, parfaitement pertinents, très utilisés, y compris en pratique clinique, il n'y a rien à dire. Il y avait beaucoup de critères secondaires, je crois, 14 si mes souvenirs sont bons. Ils étaient hiérarchisés. Vous avez vu là aussi qu'ils sont tous sortis, y compris ceux sur la qualité de vie, sur le sommeil, sur le produit, etc. On a vraiment une quantité d'effets qui est très importante avec cette molécule, puisque sur le critère régiment principal IGA 0 ou 1, on est à 14 versus 2, et sur l'EASI 75 46 versus 7,2. On a une quantité d'effets très forte. Sur les 14 critères secondaires et hiérarchiques, tous sont positifs, comme je l'ai dit.

Sur la tolérance, on n'a rien de nouveau. On a des minopharyngites, des infections bénignes, des blépharo-conjonctivites, mais comme l'a dit le chef de projet, elles sont plutôt moins fréquentes dans cette tranche d'âge qu'elles ne le sont plus tard, et notamment chez l'adulte. On a un rapport bénéfice-risque qui est tout à fait intéressant et une quantité d'effets qui est tout à fait intéressante dans cette tranche d'âge, pour lesquels jusqu'à présent, on n'avait pas grand-chose.

En conclusion, l'apport thérapeutique du médicament est une solution vraiment importante à un besoin très mal couvert. Le dupilumab devient le traitement systémique de première ligne dans la dermatite occidionale sévère de l'enfant de 6 mois à 5 ans, qui nécessite un traitement systémique. On est dans l'échec d'une corticothérapie locale dont on s'est assuré qu'elle a été bien faite par des moyens X ou Y. Si le patient est toujours en échec, le dupilumab vient là et va apporter un bénéfice évident.

La population cible, je l'ai calculée avec les éléments donnés par le laboratoire, et je tourne autour de 13 500 malades. Le laboratoire est entre 9 000 et 14 000. Cela me paraît effectivement cette quantité de population qui sera à traiter.

Les recommandations particulières, je n'en ai pas vraiment, sauf que l'on va utiliser cette molécule, un anticorps monoclonal chez des tout-petits, à 6 mois. Il serait bien de suivre ces patients à long terme pour être certain que l'on n'ait pas tardivement, ou au cours de la croissance ultérieure, des signaux qu'on n'aurait pas pu détecter aujourd'hui. Tout en sachant que le dupilumab, maintenant, c'est une molécule qui a un certain âge et dans les autres tranches d'âge, on est très tranquille.

Je crois que là on a un gros progrès thérapeutique. Comment vous le coterez ? C'est votre affaire. Pour ma part, j'ai l'impression qu'il faut aligner ce qu'on avait vu chez l'adulte, chez l'adolescent et maintenant chez le tout-petit. Mais c'est plus votre affaire que la mienne. Je crois vraiment qu'on a un bon dossier qui est bien fait. Les résultats qui sont très homogènes et qui vont au bout du déroulé des critères hiérarchisés, c'est vraiment intéressant.

Je suis à votre disposition.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Il y a une contribution d'association, c'est l'AFMA.

M^{me} BARKA, membre de la CT.- C'est la contribution de l'Association française de l'Eczéma qui est une association non agréée. Pour renseigner le questionnaire, ils se sont basés sur une étude qu'ils ont réalisée eux-mêmes, intitulée L'étude EclA junior qu'ils ont menée en 2020 auprès de 664 familles, et qui démontre que l'impact de la maladie sur la vie des enfants et de leur famille sont nombreux.

La dermatite atopique se caractérise par des crises inflammatoires se traduisant par l'apparition de plaques plus ou moins nombreuses et étendues, et pouvant se localiser sur l'ensemble du corps. Ces plaques de plus en plus nombreuses et étendues pouvant se localiser sur l'ensemble du corps engendrent des démangeaisons parfois constantes qui affectent la qualité sommeil, entraînant parfois des somnolences ou des difficultés de concentration la journée.

Selon cette étude, 33 % des enfants atteints de dermatite atopique modérée et jusqu'à 67 % des cas les plus sévères affirment avoir mal dormi à cause de leur eczéma. En plus d'être douloureuse et handicapante, la dermatite atopique est par définition affichante, visible, ce qui peut créer un véritable mal-être chez les enfants, entraînant une perte de confiance en eux, et un repli sur eux-mêmes.

Les conséquences sont multiples. Elles sont physiques, avec les douleurs que les crises engendrent et psychologiques avec l'absentéisme dans le scolaire, les problèmes de concentration à l'école, l'exclusion sociale, la stigmatisation, la difficulté de poursuivre des activités de loisirs et de pratiquer un sport. Tout cela compromet la santé mentale des enfants souffrant de dermatite atopique et peut mener à l'isolement, à la déprime, voire à la dépression et à l'anxiété.

Un impact important également en ce qui concerne les parents et les proches aidants, puisque la maladie de l'enfant, ainsi que tout ce qu'elle peut générer peut avoir un impact important sur l'organisation de vie des parents, mais aussi la fratrie, ainsi que tout l'ensemble de la famille. 24 % des parents dont l'enfant sont atteints d'eczéma sévère, considèrent qu'ils délaissent leurs enfants, tandis que 27 % déclarent organiser l'ensemble de leur vie autour de l'eczéma de leur enfant.

Par ailleurs, traiter au quotidien l'eczéma et soulager les crises occasionnelles coûte très cher aux familles, notamment lorsque l'eczéma concerne, comme très souvent, plusieurs membres de la fratrie. Or tous les frais engendrés ne sont pas remboursés et restent à la charge des

patients. Les consultations spécialisées telles que les dermatologues, les allergologues, les pédiatres, les psychologues, les soins, l'usage nécessaire de fournitures adaptées telles que les pansements, les crèmes émoullientes, de produits d'hygiène domestique et corporelle spécifiques sont autant de coûts induits par l'eczéma, qui représentent pour les patients un reste à charge important.

Cette étude démontre également que le reste à charge moyen par patient s'élève à 358 euros par an, un montant qui augmente sensiblement avec la sévérité de la maladie et qui peut parfois atteindre, pour les cas les plus sévères, 878 euros en moyenne et par patient.

En ce qui concerne les traitements actuels, ils indiquent que quand ils peuvent être bien suivis, ils peuvent suffire à contrôler la crise en limitant les effets secondaires. Les inconvénients sont qu'ils sont peu pratiques, surtout chez les tout-petits, que l'on doit badigeonner, voire bander lorsque la poussée est très sévère. Cette technique de bandage est souvent faite en milieu hospitalier. Il est nécessaire, dans la mesure du possible, de poursuivre ces traitements chez soi, mais ces traitements sont contraignants du fait de la nécessité de lavage, du crémage, qui prend généralement une heure et demie le matin et le soir lorsque la totalité de la surface corporelle est atteinte, comme c'est le cas chez de nombreux patients. Il est extrêmement difficile de se traiter uniquement avec des crèmes.

Par ailleurs, il faut parfois tester plusieurs émoullients pour trouver celui qui correspond le mieux à sa peau. Cela peut prendre du temps et de l'argent, car les émoullients recommandés ne sont pas toujours remboursés par la sécurité sociale. Ils indiquent qu'un seul l'est actuellement.

L'application du tacrolimus, souvent sur le visage, peut-être très douloureux, avec des sensations de picotement, de brûlures, des démangeaisons intenses et ne sont pas supportés par tous les patients. De nombreuses informations circulent autour des dermocorticoïdes, entraînant souvent une corticophobie chez les parents. Comme c'était indiqué préalablement.

Ils indiquent également que les traitements ne couvrent pas tous leurs besoins, car ils sont souvent incapables de contrôler les crises sévères et étendues. Ils sont par ailleurs difficiles à observer, surtout chez les tout-petits. Mettre à disposition des patients un traitement systématique dès l'âge de 6 mois permettrait de sortir un grand nombre de patients de l'impasse thérapeutique. Il est donc primordial pour eux de pouvoir offrir aux bébés et aux jeunes enfants atteints de cette pathologie une bonne qualité de vie, d'assurer leur développement, d'élargir l'arsenal thérapeutique et de leur donner accès à un traitement innovant.

Concernant le médicament évalué, ils attendent un traitement efficace et sûr pour les enfants avec moins d'effets secondaires à court et long terme.

Enfin, ils souhaitent que l'arsenal thérapeutique soit élargi afin que des solutions innovantes soient proposées aux bébés et aux jeunes enfants atteints de cette pathologie, qu'elle soit modérée à sévère, et qui ne sont pas soulagés par les traitements topiques actuels. C'est primordial pour que ces enfants ne sortent pas du système de soins à cause du

découragement des parents et pour qu'ils puissent profiter de leur enfance sans que leur vie ne soit gâchée par les symptômes douloureux, invalidants est stigmatisant.

C'est tout pour cette contribution.

M. COCHAT, Président.- Merci beaucoup Fatiha. Y a-t-il des questions ou des commentaires Hugues.

M. BLONDON, membre de la CT.- Bonjour Bernard. Une question pour éclairer un peu mon choix sur le niveau d'ASMR. On est bien d'accord que c'est un traitement qui est, à ce jour, purement suspensif de la maladie, et qu'il n'a pas de visée curative. Peux-tu nous confirmer cela ?

M. GUILLOT.- Bonjour Hugues. Oui, tout à fait, c'est un traitement suspensif. Ce que l'on ne sait pas aujourd'hui, puisque l'évaluation a été faite à 16 semaines, et que même dans l'étude OLE, on n'a pas énormément de recul, c'est qu'on sait le traiter jusqu'à 16 semaines et après, on est un peu dans l'inconnu. C'est-à-dire quand les patients vont bien, faut-il arrêter, ou espacer, ou diminuer les doses, etc. ? Tout cela est encore en cours d'évaluation.

Quoi qu'il en soit, c'est un traitement qui ne fait que suspendre les poussées de manière certes efficace, mais qui ne va pas faire reverser le phénotype qui d'ailleurs est plutôt un génotype. On n'a pas aujourd'hui de traitement étiologique, si tant est qu'on connaisse l'étiologie de la dermatite atopique de manière précise. On reste sur un traitement comme les immunosuppresseurs qu'on utilisait dans des âges plus avancés. Tu as fait raison, c'est suspensif.

M. BLONDON, membre de la CT.- Pour enchaîner là-dessus, à ta connaissance, y a-t-il des cas singuliers, bien sûr, de patients qui auraient pu arrêter le traitement et rester en rémission de façon extrêmement prolongée, notamment des jeunes, des enfants ?

M. GUILLOT.- Je vais me défilier sur cette question.. La réponse à ta question est très difficile, parce que la dermatite atopique, de toute façon, va avoir tendance à s'éteindre au fil du temps. C'est-à-dire que l'enfant va faire des poussées à quelques mois, à 3 ans, à 5 ans, etc. Plus le temps va passer, plus la probabilité que la dermatose disparaisse dans son expression pendant des semaines, des mois, voire des années, est importante. Ça va être très difficile de savoir si, parce qu'on a traité un patient pendant un an ou un an et demi avec le produit, et qu'on arrête et qu'il ne fait plus de poussée, c'est à cause du produit. Oui, peut-être. Est-ce à cause de l'évolution spontanée de la maladie qui a tendance à s'éteindre ? Je ne peux pas te répondre. Il faudrait vraiment des effectifs très importants pour le savoir.

Dans la dermatite atopique du tout petit. On donne toujours beaucoup d'espoir aux parents en leur disant ça va passer. Il y a une période difficile quand il est petit, et plus il va grandir, plus il a de chance de passer. Un premier palier est géré vers l'âge de 5 ou 7 ans, un deuxième palier qui est l'adolescence, puis un troisième palier qui est l'âge adulte. Mais on peut être en échec à chaque fois sur ces choses-là. Mais si le dupilumab est arrêté juste avant le palier au

cours duquel le patient serait venu en rémission spontanée, cela va être compliqué de savoir pourquoi.

M. BLONDON, membre de la CT.- OK, c'est clair. Merci Bernard.

M. COCHAT, Président.- Jean-Christophe.

M. MERCIER, membre de la CT.- Je voulais rebondir là-dessus, mais tu as presque répondu à la question, à savoir qu'en fonction du temps, la situation s'améliore. En réalité, ce traitement est un traitement qui va permettre d'acheter du temps, certes, mais avec une évolution spontanée qui, dans la majorité des enfants ou des enfants adolescents, va s'améliorer avec le temps. C'est tout de même considérable, non ?

M. GUILLOT.- Tu as tout à fait raison. Par contre cela permet de traiter efficacement les poussées aiguës, et c'est pendant les poussées aiguës que les enfants sont ennuyés et les parents en même temps.

M. MERCIER, membre de la CT.- Il y a une qualité de vie qui est tout de même non négligeable.

M. GUILLOT.- Tout à fait. L'apport du médicament, en régulant la poussée et en améliorant la qualité de vie, est en lui-même un apport majeur. On pourra peut-être faire mieux avec d'autres médicaments, on verra. Mais pour l'instant, c'est un médicament majeur.

M. COCHAT, Président.- J'avais une petite question pour le chef de projet. Je devrais le savoir, mais on n'a pas d'autres indications de DUPIXENT dans cette tranche d'âge, en dehors de cette maladie, évidemment ?

Un chef de projet pour la HAS.- J'ai lu qu'il y avait eu une étude réalisée dans la polyposse nasosinusienne.

M. COCHAT, Président.- D'accord. Chez les petits-enfants ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, ils ont fait une étude où il y a quelques patients de cet âge. Sinon, pour compléter, chez le jeune enfant, en particulier les moins de deux ans, qui interrogent beaucoup lors de la demande d'AMM. Cette étude OLE va se prolonger 5 ans. Ils vont mettre en place aussi un registre international qui inclura des enfants de moins de 12 ans.

M. COCHAT, Président.- D'accord.

Un chef de projet pour la HAS.- On aura un suivi à plus long terme dans les années à venir.

M. COCHAT, Président.- C'est surtout pour la tolérance.

M. GUILLOT.- Oui, je pense que c'est raisonnable. On le donne vraiment à des tout-petits. Effectivement, pour l'instant, lors de l'étude dont parle le chef de projet, il n'y a pas d'AMM qui est aujourd'hui octroyée pour des si petits de 6 mois, à ma connaissance. C'est important

de suivre ce qui se passe, mais c'est prévu par le laboratoire. On verra dans 5 ans si on a des signaux particuliers qui sont apparus. J'espère que non.

M. COCHAT, Président.- Dernière question, Dominique.

M^{me} TREGOURES, membre de la CT.- Je voudrais savoir s'il y avait un impact sur l'efficacité des vaccins qui sont donnés aux jeunes enfants.

M. GUILLOT.- À ma connaissance, non. Par contre, en général, avec ces biothérapies, on conseille de ne pas vacciner juste avant les injections de biothérapie ou avant une séquence de traitement. Soit les enfants ont déjà eu leur calendrier vaccinal du tout petit et pour les rappels, on essaye de le faire à distance de l'injection. Je n'ai pas, à ma connaissance, d'études spécifiques en tête sur ce sujet. Mais on essaye tout de même de limiter la modulation de l'immunité chez des enfants que l'on vaccine.

Le seul vaccin qui était complètement contre-indiqué chez les atopiques, c'était le problème de la variole. Mais aujourd'hui, ce n'est plus un problème d'actualité. Pour les autres vaccins, les enfants atopiques sont vaccinés comme les autres et suivent les recommandations du calendrier vaccinal sans problème. Bien sûr, on ne va pas vacciner un gamin qui est en pleine poussée aiguë, c'est plus du bon sens qu'autre chose. Le bon sens et la médecine, ça ne fait pas toujours bon ménage, mais de temps en temps tout de même.

M. COCHAT, Président.- OK, très bien. Merci beaucoup Bernard. On va se retrouver très vite. On va voter. Merci à toi. A tout de suite.

(Bernard Guillot quitte la séance)

M. COCHAT, Président.- Très bien. C'est tout de même un bon dossier, assez séduisant. Je suis bien sensible à la question de Hugues, mais c'est vrai que déjà, le contrôle des poussées, c'est tout de même l'essentiel parce que c'est une maladie dont le pronostic à long terme n'est jamais mauvais évènement. Mais les périodes de poussée sont assez épouvantables pour les enfants bien sûr, et pour les parents aussi.

Le fait de pouvoir les contrôler aussi bien sans faire toute cette cuisine locale que l'on était amené à faire, avec des résultats en général médiocres et pas du tout harmonisés, je trouve que c'est tout de même assez chouette. On a un dossier qui est tout de même de bonne qualité.

Le bureau était assez d'accord, d'une part pour suivre les souhaits du laboratoire et pour aligner sur ce qu'on avait fait chez les 5 ou 11 ans, c'est-à-dire SMR important, ASMR III et ISP.

M. BLONDON, membre de la CT.- Mais j'avais vu que le laboratoire demandait une ASMR II, c'était pour ça ma question.

M. COCHAT, Président.- Oui, tout à fait. Je n'étais pas remonté sur la demande du laboratoire, mais on voulait l'aligner sur les 5 – 11 ans et mettre un III. Le bureau propose SMR important,

ISP oui et ASMR III. Mais si vous considérez qu'on peut mettre un II, on met un II. C'est un traitement très efficace.

M. MERCIER, membre de la CT.- Le laboratoire a oublié de mettre un bâton tout de même.

M. COCHAT, Président.- Peut-être, mais je ne crois pas.

Un chef de projet pour la HAS.- Je peux vous expliquer le pourquoi de l'ASMR II. En fait, dans son prédépôt, ils avaient fait une demande d'ASMR III. Entre-temps, la nouvelle doctrine est sortie avec le focus sur la pédiatrie. Ils se sont dit que la commission voulait mettre plus en valeur les dossiers pédiatriques et peut-être que cela valait une ASMR II.

M. COCHAT, Président.- Ce n'est pas vraiment dans le message. C'était pour mettre plus en valeur les dossiers pédiatriques, les évaluer rapidement et les évaluer de manière la plus optimale possible. Là, le III me paraît raisonnable.

M. MERCIER, membre de la CT.- C'est bien essayé.

M. COCHAT, Président.- C'est bien essayé, mais ça mérite un III. On y va, Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

ISP : 17

Abstention : 2

SMR important : 19

ASMR III : 19

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Vous êtes 17 favorable pour l'ISP, il y a 2 abstentions. Pour le SMR, vous êtes 19 pour un SMR important et 19 pour une ASMR de niveau III.

M. COCHAT, Président.- OK, on l'a bien aligné. Merci. Le chef de projet voulait reprendre la parole ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, vous vous rappelez que c'est un médicament qui a le statut de médicament d'exception. On proposera le maintien de ce statut dans l'avis. Je souhaitais savoir aussi si vous souhaitiez réévaluer ce médicament à la lumière des données à long terme que l'on aura avec l'étude OLE, le registre PEDISTAT et si oui, dans quel délai ?

M. COCHAT, Président.- oui pour la première question. Pour le délai, comme il y a tout de même pas mal de patients qui vont être inclus, cela peut être assez bref, d'ici un an ou deux peut-être. Je ne sais pas.

M. CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il des réévaluations qui sont prévues pour les autres tranches d'âge ?

M. COCHAT, Président.- Oui, il faut le faire en même temps. Qu'avait-on mis comme délai pour les autres ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non, il n'y a pas de réévaluation.

M. COCHAT, Président.- Il me semblait que pour les 5 – 11 ans, on avait mis une réévaluation non ?

Un chef de projet pour la HAS.- Je ne sais plus.

M. COCHAT, Président.- S'il y en a une, il faudrait l'aligner aussi. Sinon, je ne sais pas, je dirai peut-être deux ans ou trois ans, pas trop longtemps.

M. BLONDON, membre de la CT.- L'intérêt, c'est surtout le long terme.

M. CLANET, Vice-Président.- C'est ça. Oui, c'est ce qu'il me semble.

M. BLONDON, membre de la CT.- N'est-ce pas plutôt à 5 ans qu'il faudrait le réévaluer ?

M. COCHAT, Président.- Oui et non, parce qu'à 5 ans, il y en aura très peu du fait de l'évolution de la maladie. Je ne me rends pas compte de la disparition spontanée de l'eczéma, mais à 5 ans beaucoup n'en ont plus déjà.

M. CLANET, Vice-Président.- Il a dit premier délai 5 ou 7 ans.

M. COCHAT, Président.- Oui, peut-être alors 5 ans, on commence.

M. BLONDON, membre de la CT.- L'intérêt, c'est surtout les événements indésirables chez les enfants, plus que l'efficacité finalement.

M. COCHAT, Président.- OK, on peut dire 5 ans. J'accepte tout à fait cet argument.

Un chef de projet pour la HAS.- Souhaitez-vous adopter sur table ?

M. COCHAT, Président.- Oui, mais on avait dit qu'on l'adoptait sur table quand on se pliait aux demandes du laboratoire. Comme là ce n'est pas le cas, on ne va pas adopter sur table. Merci à toi.

Sophie, tu voulais redire un petit mot sur DUPIXENT

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Oui, parce qu'en fait, nous sommes assez à l'aise avec la rédaction. Si vous en êtes d'accord, on propose d'adopter l'avis. Les discussions ont été claires.

M. COCHAT, Président.- Cela me va, mais je pensais qu'on s'était dit que quand on n'était pas en adéquation avec la demande du laboratoire, on n'adoptait pas tout de suite. Cela me va très bien de l'adopter parce qu'il n'y a effectivement pas eu de discussion au niveau du vote. Tout était nickel. Je suis à l'aise là-dessus. Si côté SEM, vous êtes à l'aise aussi, il n'y a pas de problème, il n'y aura pas de problème rédactionnel.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- On est à l'aise.

M. COCHAT, Président.- Donc on l'adopte. OK, ça marche.

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