



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 février 2024

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.

Examen — Réévaluation suite à résultats étude post-inscription — DUPIXENT 300 mg (DA) (dupilumab) — SANOFI-AVENTIS France (CT-20431)

M. le Pr COCHAT, Président.- On fait rentrer Bernard.

(Professeur Bernard Guillot rejoint la séance)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Madame Mallat ne peut assister à l'examen de ce dossier compte tenu de ses liens. Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le professeur Guillot en situation de conflit d'intérêts.

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Bernard. On va commencer ensemble l'examen de DUPIXENT qui va nous être présenté par le chef de projet. Ensuite, tu interviendras comme expert. Je passe la parole au chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci. Bonjour à toutes et à tous. Vous allez examiner la demande de réévaluation à l'initiative du laboratoire concernant la spécialité DUPIXENT, le dupilumab, et faisant suite au résultat définitif d'une étude post-inscription mise en place à la demande de la commission.

Pour rappel, DUPIXENT a obtenu une AMM centralisée en 2017 dans la dermatite atopique de l'adulte avec le libellé suivant : Le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Le laboratoire revendique un maintien des précédentes conclusions de la CT, à savoir un SMR important dans le périmètre restreint par rapport à l'AMM, uniquement en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à la cyclosporine, un maintien de l'ASMR III dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

Pour vous rappeler rapidement le contexte, lors de la première évaluation de la CT dans cette indication qui remonte en juillet 2018, la CT avait donné un SMR important uniquement dans le périmètre que je viens de vous citer, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique. Les résultats étaient principalement portés par l'étude CAFE, une étude qui avait inclus des patients en échec ou intolérants à la cyclosporine, et où l'efficacité avait été démontrée versus placebo sur le critère de jugement principal qui était la réponse EASI-75 à la semaine 16, avec une différence de l'ordre de 33 %, mais également des résultats significatifs sur des critères de jugement secondaires hiérarchisés ayant évalué notamment la qualité de vie ou la réduction du symptôme de prurit.

Le principal reproche qui avait été fait à l'époque au dossier concernait le fait qu'on ne disposait pas de données versus cyclosporine, qui est actuellement le traitement systémique de première intention après échec des dermocorticoïdes, alors que la comparaison était réalisable. Également, étant donné le périmètre restreint et du risque identifié de prescription non conforme à la sous-population de l'AMM pour laquelle la CT a reconnu un SMR important, une demande d'EPI avait été formulée au laboratoire.

Concernant les nouvelles données disponibles pour cette réévaluation, on dispose des résultats définitifs de l'étude post-inscription MOVE, mais également des résultats d'une étude française transversale sur les données du SNDS, l'étude DUPIX-AM, et également une revue de la littérature qui a identifié les résultats d'une analyse intermédiaire de l'étude d'extension OLE (*MAINTAIN*).

Concernant l'EPI MOVE, l'objectif était de décrire les modalités d'utilisation du dupilumab en vie réelle dans la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte. Les résultats ont mis en évidence un profil de patient traité par DUPIXENT d'âge moyen de 38,8 ans avec une dermatite atopique modérée à sévère, et malgré l'utilisation d'un traitement systémique antérieur le plus souvent, et quand c'était le cas, il s'agissait le plus souvent de la cyclosporine.

Les résultats ont également montré que la prescription était conforme à la posologie du RCP, 300 milligrammes toutes les deux semaines après une dose de charge de 600 milligrammes pour quasiment tous les patients, et concomitamment à des médicaments topiques, le plus souvent des émoullients et des dermocorticoïdes, et dans une moindre mesure des inhibiteurs topiques de la calcineurine.

Concernant l'étude DUPIX-AM, elle a été mise en place à la demande du comité scientifique de l'étude MOVE. Elle avait deux objectifs : l'objectif principal était de décrire les caractéristiques et le parcours thérapeutique des patients débutant un traitement par DUPIXENT pour une dermatite atopique ; et un objectif secondaire qui était de comparer les informations recueillies dans le SNDS avec celles de MOVE afin d'évaluer la représentativité de l'échantillon de patients inclus dans l'étude de MOVE par rapport à l'ensemble des patients français traités par DUPIXENT pour une dermatite atopique.

L'analyse des données a montré que les patients avaient une prescription conforme à l'indication remboursable et également à la posologie de l'AMM. La quasi-totalité des patients avait eu des traitements systémiques antérieurs, 95 %, dont la majorité la cyclosporine et le méthotrexate. Les patients non prétraités par cyclosporine avaient dans la grande majorité, presque 75 % des cas, une contre-indication stricte ou une précaution d'emploi à la cyclosporine.

Concernant l'objectif secondaire, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients chaînés de MOVE et celles des patients non chaînés du SNDS traités par DUPIXENT pour une dermatite atopique étaient globalement comparables.

Pour finir, concernant l'étude d'extension OLE (*MAINTAIN*), les résultats exploratoires de l'analyse intermédiaire suggèrent le maintien des réponses cliniques jusqu'à la semaine 204, notamment sur la réponse IgA 0 ou 1, mais également en termes de réponses EASI-75 ou 90, ou sur la réduction du prurit.

Pour ce dossier, nous avons sollicité le Professeur Bernard Guillot. Je lui laisse la parole pour la présentation de son rapport.

M. le Pr GUILLOT.- On revoit DUPIXENT qui est une anti-interleukine qui a une AMM de la dermatite atopique de l'adulte, mais également de l'adolescent et de l'enfant. C'est une réévaluation puisque lors du premier passage, il y avait un certain nombre de questions que s'était posée par la commission.

La dermatite atopique de l'adulte, vous la connaissez, c'est une maladie qui est fréquente à 5 % chez l'adulte, beaucoup plus fréquente chez l'enfant, puisque c'est de l'ordre de 10 à 25 %. Habituellement, ça apparaît dans l'enfance et ça évolue sous forme de poussées successives. Très fréquemment, la maladie disparaît au fil du temps, notamment vers l'âge de 7, 8 ans ou au moment de l'adolescence, mais il y a des formes qui persistent toute la vie. Des formes se révèlent, et apparaissent à l'âge adulte et elles sont souvent d'ailleurs d'un peu plus mauvais pronostic.

Il y a deux phases dans cette maladie, une phase aiguë avec un eczéma, un érythème vésiculeux, très prurigineux au niveau du visage, au niveau des grands plis, mais qui peut être généralisé. Le risque de cette dermatose, c'est la surinfection soit surinfection bactérienne de la peau, soit surinfection virale qui peut être sévère, notamment lors de l'infection par herpès virus ou par coxsackie. Entre les poussées, il y a en permanence une peau qui est sèche, qui est rugueuse, qui desquame avec un prurit qui persiste, qui peut être parfois extrêmement important, même sans phase inflammatoire.

C'est-à-dire que cette maladie retentit très fortement sur la qualité de vie du malade, sur tous les aspects de sa vie sociale, sexuelle, familiale, et pour l'enfant, mais ce n'est pas le problème aujourd'hui, sur la vie scolaire.

La stratégie thérapeutique. Il y a actuellement des recommandations américaines de 2023 et également européennes de 2022 et actualisées en 2023. Ce sont des recommandations tout à fait récentes. Elles sont en cours d'adaptation à la situation française actuellement.

En première intention, le traitement, c'est la corticothérapie locale ou des inhibiteurs de calcineurine topique en particulier pour le visage. Les résultats, dans les formes légères ou modérées, peuvent être corrects, en sachant néanmoins qu'il y a une très forte corticophobie de beaucoup de patients qui utilisent très mal la corticothérapie, donc des échecs thérapeutiques qui sont liés non pas à la faiblesse de la corticothérapie, mais à la mauvaise utilisation de ce traitement.

En seconde intention, assez souvent, on hospitalise des patients pour justement optimiser cette corticothérapie locale, la faire sous contrôle et savoir si vraiment elle est efficace. Il y a aussi éventuellement des systèmes d'enveloppement de la peau avec des pansements humides et de la corticothérapie qui permettent d'optimiser les résultats.

En troisième intention, ce sont les traitements systémiques. Le premier traitement systémique à avoir eu l'AMM, c'est la cyclosporine et on utilise également beaucoup de médicaments hors AMM, notamment l'azathioprine, le méthotrexate, mais qui ont des rapports bénéfice-risque mal établis.

En troisième intention, ce sont les biologiques anti-interleukines ou anti-JAK, et pour les États-Unis, ce sont les anti-interleukines, et si échecs, des anti-JAK. Vous voyez que les recommandations actuelles mettent les biologiques au même plan que la cyclosporine. C'est-à-dire que les Européens, sauf la France, et les Américains ne font pas passer les malades par le passage obligé cyclosporine, mais vont directement sur les biologiques, soit interleukines, puis anti-JAK pour les Américains, soit interleukines ou anti-JAK pour les Européens.

Les comparateurs cliniquement pertinents, bien sûr, il y en a. Ce sont les traitements systémiques non biologiques dont je viens de parler, et ce sont les médicaments biologiques, les anti-interleukines. Il y en a une autre, c'est l'ADTRALZA, anti-interleukine 1 β et les anti-JAK que vous avez évalués il n'y a pas si longtemps que ça, OLUMIANT, RINVOO et CIBINQO. En sachant qu'OLUMIANT a eu une moins bonne évaluation que RINVOO et CIBINQO qui s'étaient comparés au DUPIXENT et qui ont une ASMR IV par rapport au DUPIXENT.

Le besoin médical est partiellement couvert. C'est une maladie chronique qui a des résistances. Il y a des échecs, des patients qui sont intolérants à l'un ou l'autre de ces produits. On a besoin effectivement d'avoir un panel de médicaments pour traiter ces patients, donc le besoin est partiellement couvert.

Les études, le chef de projet vient d'en parler, l'étude post-inscription proprement dite c'est MOVE, dont il a dit à juste raison que les patients qui étaient inclus dans cette étude correspondent aux données du périmètre de remboursement. Ce sont des malades qui sont modérés à sévère. Vous voyez qu'il y a plus de 69 % des patients qui sont des formes sévères. Là, on est vraiment dans l'indication. Le traitement systémique était prescrit avant le dupilumab dans 65 % des cas, et si ce n'était pas le cas, soit il y avait eu un autre non biologique comme du méthotrexate, soit il y avait clairement identifié une contre-indication voire un refus du malade à prendre la cyclosporine. On a tout de même assez précisément une bonne observance des contraintes du périmètre de remboursement.

Quant aux doses, elles correspondent absolument à celles de l'AMM. Le choix du comparateur, il n'y en a pas.

L'autre étude, c'était DUPIX-AM. C'est intéressant parce que ce sont les données du SNDS qui concluent, comme l'a expliqué le chef de projet, au respect du périmètre de remboursement et qui concluent aussi au fait que les patients de l'étude MOVE sont représentatifs de l'ensemble de la population dermatite atopique ayant reçu du DUPIXENT dans la période d'étude de données du SNDS.

La pertinence du critère de jugement principal, c'est une étude descriptive, donc il n'y en a pas vraiment.

La quantité d'effet observé. On va dire que les études répondent aux préoccupations de la commission lors de son premier examen de DUPIXENT. Pour ce qui est de la tolérance, elle est connue. C'est un produit maintenant qui est utilisé depuis longtemps dans les indications dermatologiques, mais également extradermatologiques, ORL et pulmonaires notamment. On a des infections des voies aériennes supérieures, des réactions au point d'injection, des

céphalées, des conjonctivites et une hyperéosinophilie, en sachant que la conjonctivite est assez spécifique de la dermatite atopique. On ne la rencontre habituellement pas trop dans les autres indications.

Il n'y a pas eu, dans cette étude post-inscription, ou dans les données du SNDS, de nouvelles alertes de mal-tolérance avec ce produit.

En conclusion, le produit apporte très clairement un impact sur la morbidité de la maladie. D'ailleurs, vous lui aviez octroyé initialement une ASMR au niveau III et un SMR important. Cela a été démontré dans les études de phase III qui ont été rappelées par le chef de projet. La place du médicament actuellement, c'est en seconde ligne de traitement systémique après cyclosporine, mais c'est en contradiction avec les recommandations américaines et européennes qui placent ce produit en première ligne de traitement systémique, sans obliger les patients à passer par la case cyclosporine.

La population cible, le laboratoire estime entre 26 500 et 42 500 malades sur la base de données qui me paraissent acceptables, mais je ne suis pas un grand spécialiste du calcul des populations cibles.

Sur les recommandations, clairement le laboratoire a répondu aux attentes de la commission. Il vous faudra sûrement discuter l'indication de ce produit en première ligne avec le recul que l'on a maintenant. Sans obliger encore une fois à passer par la cyclosporine, parce que de toute façon, on n'aura plus jamais maintenant d'études versus cyclosporine avec l'un ou l'autre des biologiques qui arrivent sur le marché.

Je suis à votre disposition pour répondre aux questions que vous pourriez vous poser.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci Bernard. J'avais une question sur ce thème. C'est que c'est toujours inconfortable d'avoir une position française isolée parmi d'autres. À titre personnel, je trouve assez logique le choix fait par les Européens et les Américains. Là, on est un peu coincé par l'AMM qui précise bien en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la cyclosporine. Je voudrais simplement avoir ton avis sur ce sujet qui m'ennuie un peu. Clairement, je trouve que ce serait pas mal d'avoir la possibilité bien sûr d'utiliser la cyclosporine, mais d'avoir un choix possible pour le prescripteur entre cyclosporine et un biologique, DUPIXENT, pourquoi pas, mais un biologique.

M. le Pr GUILLOT. - Oui, c'est vrai que c'est toujours bizarre d'avoir une exception française. Tout le monde est à peu près d'accord. À ma connaissance, mais le chef de projet peut peut-être me le repréciser, l'AMM ne fait pas état...

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - L'AMM ne réduit pas.

M. le Pr COCHAT, Président. - Oui, excuse-moi, c'est le périmètre de réévaluation qui me gêne un peu.

M. le Pr GUILLOT. - Oui, je comprends, mais c'est vrai que l'alignement sur l'AMM, qui serait aussi l'alignement sur la position européenne et américaine, il faut que vous la discutiez. Ce

qui va poser un peu de difficultés, c'est pourquoi faire passer DUPIXENT en première ligne de traitement systémique aujourd'hui ? Que fait-on, pour le coup, des autres produits, notamment l'ADTRALZA et les anti-JAK ?

Pour l'ADTRALZA, on peut toujours argumenter qu'on n'a pas encore beaucoup de recul. Pour les anti-JAK, cela ne pose pas trop de problèmes pour OLUMIANT qu'on peut vraiment laisser en deuxième ligne de systémique, parce que OLUMIANT a encore une fois une évaluation moins favorable que les autres anti-JAK.

Mais pour les deux autres anti-JAK qui sont comparés à DUPIXENT et qui ont montré une supériorité par rapport à DUPIXENT, c'est sûr que cela va être un peu bizarre de le laisser en deuxième ligne de systémiques, sauf à l'argument suivant : c'est-à-dire que la tolérance des anti-JAK pose aujourd'hui un certain nombre de problèmes qui ne sont pas résolus, notamment sur le plan carcinologique et sur le plan cardiovasculaire. Il y a des données aux doses utilisées en dermatite atopique qui sont plutôt rassurantes.

La Commission souhaite-t-elle mettre le pied à l'étrier de traitement biologique systémique en première ligne et le fasse progressivement en réévaluant progressivement tous les autres produits ? Je n'en sais rien, de toute façon, cela ne m'appartient pas.

C'est vrai qu'en tant que praticien utilisateur, franchement, la case cyclosporine, aujourd'hui, n'a plus de sens. On sait, on en a déjà discuté plusieurs fois ici que la cyclosporine ne peut jamais être prolongée au-delà d'un an parce qu'on a chaque fois, surtout chez l'adulte, des problèmes de tolérance rénale ou tensionnelle. On est donc obligé d'arrêter le produit. Comme c'est une maladie chronique, l'arrêter au bout d'un an n'a pas vraiment de sens. Obliger les patients à passer par trois mois ou six mois de cyclosporine, c'est bien pour respecter la forme, mais médicalement parlant, cela n'a pas grand sens.

M. le Pr COCHAT, Président. - Je suis d'accord, mais on a revu récemment les anti-JAK et on les positionne clairement en dernière ligne. On pourrait très bien imaginer que la troisième ligne s'aligne sur l'Europe et peut-être avec une nuance anti-JAK, du fait de l'alerte qu'on a suivie suite à la communication du PRAC, et d'avoir en troisième ligne le choix entre cyclosporine et les biologiques autres que les anti-JAK, et mettre les anti-JAK après. Ça me paraît très logique.

M. le Pr GUILLOT. - Pierre, c'est un peu la position américaine qui dit effectivement en première ligne, ce sont les biologiques anti-interleukines, soit DUPIXENT, soit ADTRALZA. Ensuite, si on veut changer de molécules, on passe aux anti-JAK. Ensuite, si on veut encore changer de molécules, on passe à la cyclosporine. Ils réservent la cyclosporine pour les effets de tous les biologiques. C'est la position américaine. On n'est pas obligé de s'aligner formellement sur la position américaine.

M. le Pr COCHAT, Président. - Ce n'est pas ce que je disais. Je disais qu'en troisième ligne, il faudrait que le prescripteur puisse choisir entre cyclosporine et biologiques autres qu'anti-JAK et anti-JAK en quatrième ligne.

M. le Pr GUILLOT.- Oui, d'accord. Ce n'est pas choquant. Franchement, aujourd'hui, avec les incertitudes de tolérance que vous avez bien travaillées avec la revue générale des anti-JAK, ce n'est pas aberrant du tout de faire une position gradée entre anti-interleukine et anti-JAK. Cela ne me choque pas pour le coup.

M. le Pr COCHAT, Président.- Etienne ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Tu as déjà répondu partiellement. La deuxième question que j'avais, c'était que j'ai l'impression que selon l'étude du SNDS et l'étude MOVE, il y a une petite discordance sur le nombre de patients qui reçoivent DUPIXENT en première ligne de traitement systémique. J'ai l'impression qu'il y a tout de même un tiers des patients dans MOVE qui reçoivent finalement une attitude américaine, c'est-à-dire DUPIXENT en première ligne de traitement systémique, alors que c'est un peu en discordance avec le SNDS pour lequel quasiment tous les patients ont eu un traitement systémique avant.

Je n'arrive pas à savoir ce que font vraiment les dermatos actuellement, alors que c'étaient tout de même un peu les questions qui étaient posées par ces études post-inscription, puisque l'essai pivot, de ce que j'ai compris, ce n'étaient que des patients qui étaient en échec ou contre-indiqués à la cyclosporine.

M. le Pr GUILLOT.- Je me remets sur les données de MOVE concernant les traitements antérieurs. Il y a 594 malades qui avaient été inclus, 221 n'avaient eu que de la cyclosporine, 70 avaient eu de la cyclosporine et un autre traitement systémique, 95 avaient eu un autre traitement systémique et 208 n'avaient eu aucun traitement systémique antérieur. Le motif de non-traitement systémique antérieur était documenté. C'était une contre-indication à la cyclosporine dans 88 % de ces 208 cas, et un refus du traitement par le malade dans 8,5 % des 208 cas.

Formellement, parce qu'il faut voir effectivement ce que veut dire « en rechute du malade », une contre-indication, c'est quoi ? « J'ai eu un jour une poussée hypertensive. » « Monsieur, je ne vous donnerai pas la cyclosporine. » Mais c'est assez bien documenté, et si on lit le texte tel que je l'ai mis dans mon rapport et que vous devez avoir, on est dans les clous. C'est-à-dire DUPIXENT après cyclosporine, sauf échec ou contre-indication à ce produit. Or on est dans ce cas de figure sur l'étude MOVE.

C'est vrai que les résultats sont, dans DUPIXAM, un peu plus proches. Il n'y avait que 5 % des cas qui n'avaient pas eu de traitement systémique, et les autres avaient eu de la cyclosporine (43 %), le méthotrexate (23 %), la corticothérapie générale qui a été mise là, je suis un peu surpris (87 %), parce qu'elle doit être mise dans les traitements systémiques de première ligne, mais je n'en suis pas certain dans cette maladie, ce n'est pas une prescription normalement très habituelle.

Donc on n'est tout de même pas trop loin. Sur l'étude MOVE, encore une fois, c'est vrai que cela fait un peu moins de deux tiers des patients qui sont *stricto sensu* dans la deuxième ligne post-cyclosporine, mais ceux qui ne l'ont pas eue, pour 88 % d'entre eux, avaient soi-disant une contre-indication au traitement.

Je ne sais pas si j'ai répondu à ta question, Etienne.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Oui, c'est juste que j'étais étonné de l'espèce de discordance. On n'avait pas l'impression que ce n'était pas la même population.

M. le Pr COCHAT, Président.- Albert ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Oui, ma première remarque, c'est d'abord que ce n'est pas une demande du laboratoire, puisque le laboratoire n'a pas l'air de vouloir revenir sur le positionnement de DUPIXENT par rapport à la cyclosporine.

Deuxièmement, une question au chef de projet ou à Bernard. Dans les essais initiaux, CHRONOS, SOLO, SOLO CONTINUE, la population, si on avait considéré qu'il fallait qu'il y ait une contre-indication ou une intolérance à la cyclosporine, cela veut dire que dans ces populations, dans les critères d'inclusion, ils devaient être en deuxième ligne aussi par rapport à la cyclosporine, ou pas ? J'imagine que oui.

M. le Pr GUILLOT.- Si le chef de projet peut me venir en aide, parce que je n'ai pas repris les données dans mes documents, sur mon ordi, sur les études OLE, etc.

Un chef de projet pour la HAS.- Sur les études CHRONOS, effectivement, elles correspondaient au libellé de l'AMM, des patients qui exigeaient un traitement systémique, qui n'avaient pas forcément été traités par un traitement systémique avant l'instauration du dupilumab.

Je ne me souviens plus du reste de la question.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- La question, c'est : pourquoi, lors de la première évaluation, on avait rajouté cette réserve qu'il fallait qu'ils aient eu préalablement de la cyclosporine ou du méthotrexate, par exemple ?

Un chef de projet pour la HAS.- C'est parce que la cyclosporine était le traitement de première intention de l'époque et que le laboratoire n'avait pas « joué le jeu », et ne s'était pas comparé à la cyclosporine alors que la comparaison était réalisable.

M. le Pr GUILLOT.- Oui, c'était ça qui nous avait fait positionner en deuxième ligne, c'est qu'on n'avait pas de face-à-face cyclosporine / DUPIXENT, donc on ne savait pas si DUPIXENT était meilleur que cyclosporine.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- On ne l'a toujours pas.

Un chef de projet pour la HAS.- D'ailleurs, cela a été fait avec les autres molécules qui sont arrivées après.

M. le Pr GUILLOT.- Oui, on ne l'a toujours pas, mais entre la possibilité d'utilisation au long cours de l'un et pas de l'autre, entre les résultats cliniques qu'on observe, tu me diras encore une fois que la CT n'est pas là uniquement pour juger l'expérience clinique, mais elle est là

pour juger des preuves, c'est vrai qu'aujourd'hui, franchement, imposer la cyclosporine à un patient, ça paraît bizarre. Je sais bien que ce n'est pas une revendication du laboratoire. Encore une fois, je vous sou mets cette proposition de modification de place dans la stratégie, mais la commission prendra ses dispositions en toute liberté.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi, mais c'est vrai que je ne sais pas le crédit qu'on peut donner au laboratoire, le poids qu'on peut donner au souhait du laboratoire là-dedans, parce que finalement, c'est tout de même aussi une indication de spécialistes plus que du laboratoire. Ça ne me choque pas qu'on n'aille pas totalement en ce sens.

Michel.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Dans ce contexte, il faut voir les effets indésirables, et les effets indésirables au long cours. J'aimerais qu'on revienne quelques instants dessus, et savoir quels sont les risques potentiels par rapport à ceux de la cyclosporine que l'on connaît très bien. Là, on est à cinq ans. Y a-t-il eu des éléments nouveaux sur le problème de la tolérance ? Peut-on éventuellement encore attendre des effets indésirables ? Tu as parlé du risque de lymphome en particulier, j'aimerais bien que tu nous dises un mot là-dessus, Bernard. Merci.

M. le Pr GUILLOT.- Michel, merci beaucoup de mettre le doigt sur ce problème, parce qu'effectivement, je l'ai mis dans mon rapport écrit, et je ne l'ai pas évoqué ce matin, oralement. Il y a dans la littérature un certain nombre d'observations de lymphomes apparus sous dupilumab. La difficulté est la suivante : dans les formes très sévères de dermatite atopique, on a des patients qui sont érythrodermiques ou quasi-érythrodermiques, qui ont bien sûr, sur le plan histologique, un infiltrat lymphoïde très important. En analyse histologique et en aspect clinique, faire la différence entre un mycosis fongoïde érythrodermique débutant et un eczéma, une dermatite atopique, n'est pas du tout évident.

On se sert pour cela d'autres examens complémentaires, en particulier la recherche d'une monoclonalité ou d'une multiclonalité, monoclonalité dans le cadre de lymphomes cutanés, multiclonalité, dans le cadre de la dermatite atopique. Dans les études, dans une revue systématique ou une méta-analyse, je ne sais plus, qui a été faite relativement récemment, on s'aperçoit que les deux tiers des patients qui sont étiquetés lymphomes n'ont pas de monoclonalité de leur prolifération lymphoïde. S'il n'y a pas de monoclonalité de prolifération lymphoïde, ce sont des patients qui ont été étiquetés lymphomes, alors qu'ils n'ont pas un lymphome, mais une dermatite atopique.

J'ai voulu signaler ce fait parce que c'est un fait qui est discuté dans la communauté médicale dermatologique et qui est discuté dans la littérature et que ce ne serait pas correct de ne pas le signaler parmi les effets secondaires potentiels. Il n'est pas évoqué du tout. Je ne l'ai pas vu dans la note d'intérêt thérapeutique, ce que je trouve tout de même un peu choquant, parce qu'encore une fois c'est quelque chose qui est discuté. Pour ma part, je crois qu'il faut être assez rassurant sur ce fait.

Un élément également qui va contre la responsabilité de DUPIXENT dans ces éventuels lymphomes, c'est que certains de ces lymphomes se sont révélés quelques semaines ou peu

de mois après le début de l'introduction du produit, ce qui est peu compatible avec une induction. On serait plutôt tenté de penser que ces lymphomes apparaîtraient plus tardivement après l'introduction du produit.

Cette question est posée. Je pense qu'on a des arguments pour être rassurant, notamment en raison de la monoclonalité qui n'est pas retrouvée dans la plupart des cas chez ces patients.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Albert.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Malgré tout, Bernard, en pratique, l'étude MOVE, l'EPI, a été réalisée dans des temps raisonnables en respectant les critères de deuxième ligne. Dans la vraie vie, cela ne choque pas les dermatologues français d'utiliser DUPIXENT en deuxième ligne. Sinon, on aurait eu des difficultés d'inclusion. Ou ils l'ont fait comme tu as dit, c'est-à-dire qu'ils ont considéré qu'il y avait eu une contre-indication pour des raisons X ou Y, pas obligatoirement certaines. À ce moment-là, ils ont peut-être mis méthotrexate ou un autre traitement. Mais en réalité, en France, cela n'a pas l'air de poser de problème à personne de ne pas le mettre en première ligne, non ? Tu ne crois pas ?

M. le Pr GUILLOT.- Oui, mais tu sais que les dermatologues sont des gens extrêmement disciplinés, Albert, tu le sais. Non, je pense effectivement que cela ne leur a pas posé de problème. Mais franchement, les gens ont mis trois mois de cyclosporine et ils ont regardé la créatinine. « Tiens, elle a un peu augmenté » ou la tension. Vous aviez 13 la dernière fois, vous avez 14,5 cette fois-ci, et je vous arrête la cyclo. Au bout de trois mois, tu arrêtes la cyclosporine, et tu passes à DUPIXENT. Du coup, tu es bien dans les clous. Il y a à prendre et à laisser.

Encore une fois, je vous donne mon point de vue, et c'est pour cela que vous m'interrogez, c'est comme expert-clinicien, ce n'est pas comme membre de la CT, je n'y suis plus. Je vous donne mon point de vue et la CT prend en toute liberté ses dispositions par rapport à la première ou la deuxième ligne. Encore une fois, comme d'habitude, votre décision sera la bonne. Là-dessus, je n'ai pas de problème particulier, je suis assez tranquille, mais vu les recommandations internationales, c'était logique que je vous pose la question.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je voudrais revenir sur cette histoire de lymphome. D'abord, je pense qu'il y a dû y avoir des lymphomes sous cyclosporine, parce que c'est tout de même aussi une donnée qui est connue. La caractéristique des lymphomes sous cyclosporine, c'est qu'une majorité d'entre eux sont EBV induit. Qu'en est-il vis-à-vis des quelques possibles lymphomes qui seraient survenus sous dupilumab ?

M. le Pr GUILLOT.- Non, ce n'est pas le même profil. Bien sûr, sous cyclosporine, les lymphomes EBV induits, il y en a eu dans les dermatites atopiques, mais ce sont des lymphomes qui sont plutôt ganglionnaires. Dans le cas du DUPIXENT, ce sont des lymphomes cutanés, ce sont des mycosis fongoïdes.

M. le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il eu justement des lymphomes de type cyclosporine, des lymphomes non cutanés et EBV induits ?

M. le Pr GUILLOT.- Pas à ma connaissance, mais comme tu le sais mes connaissances ont des limites.

M. le Pr COCHAT, Président.- Celle de tout le monde. Merci. Dominique.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Bonjour. C'était au niveau du traitement. À l'arrêt du traitement, y a-t-il un effet rebond ? Comment vous envisagez un arrêt du traitement puisque c'est une maladie qui reste longtemps, qui est chronique ?

M. le Pr GUILLOT.- Merci pour votre question. Elle a beaucoup de sens dans ce cadre. Aujourd'hui, il n'y a pas de religion bien établie. C'est-à-dire qu'un certain nombre de praticiens espacent les injections et essaient de trouver une espèce d'équilibre entre le rythme des injections et le contrôle de la maladie. D'autres praticiens arrêtent et attendent une nouvelle rechute pour reprendre le produit. Avec les anticorps monoclonaux, on a toujours le risque qu'il y ait l'apparition d'anticorps dADA. Je n'ai pas la réponse.

Des travaux sont actuellement faits par les sous-groupes de l'Association française de la Dermatologie qui s'intéressent à la dermatite atopique pour justement essayer de préciser quelle est la meilleure stratégie. Aujourd'hui, je n'ai pas encore la réponse. Désolé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Bernard, il n'y a plus de questions. Je te remercie beaucoup pour ta présentation toujours très claire et pour tes réponses à nos questions.

M. le Pr GUILLOT.- Merci beaucoup de votre confiance et bon courage pour la journée qui va être longue, j'imagine. Au revoir.

(Professeur Bernard Guillot quitte la séance)

M. le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des commentaires ? Mon commentaire, c'est cette position qu'on doit prendre vis-à-vis de la stratégie. J'avoue que je suis assez enclin à proposer ce que je disais à Bernard, c'est-à-dire une troisième ligne qui comporte un choix entre cyclosporine et biologique non-anti-JAK, et anti-JAK en dernière ligne.

Un chef de projet pour la HAS.- Après, Pierre, si je peux juste intervenir, comme l'a rappelé Bernard tout à l'heure, c'est vrai qu'ici, on est dans la dermatite atopique un peu différente que les autres pathologies inflammatoires qu'on a revues récemment, puisque les anti-JAK ont une ASMR IV par rapport à DUPIXENT. Ça risque de poser des problèmes au niveau de la stratégie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord. Mais il y a tout de même les problèmes de tolérance qui étaient le point de départ de notre alerte. En termes d'efficacité, je ne reviens pas dessus, parce que c'est clair que par exemple, il y avait une étude comparative, si je me rappelle bien, OLUMIANT-DUPIXENT, qui était à la faveur d'OLUMIANT.

Un chef de projet pour la HAS.- Pour abrocitinib et upadacitinib, oui, effectivement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, donc vis-à-vis de ça, il n'y a pas de discussion, mais on est obligé de tenir compte aussi de la tolérance. Et sur la tolérance, on est obligé de respecter les réserves qu'on avait mises.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, mais je m'interroge sur le fait d'avoir des anti-JAK derrière des anti-interleukines, mais qui ont une ASMR supérieure.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, j'ai bien compris ta réserve.

Un chef de projet pour la HAS.- Si jamais vous souhaitez les positionner de la sorte, il faudra sans doute revenir sur l'ASMR des anti-JAK.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, mais je crois qu'on a déjà assez travaillé dessus. Je ne veux pas remettre la pagaille là-dedans. On a bien discuté, bien argumenté. Une autre solution, ça pourrait être de tous les mettre en troisième ligne au choix du prescripteur, avec peut-être une limitation de la prescription aux dermatologues.

François.

M. le Dr LACOIN, membre de la CT.- Oui, une question. Je ne comprends pas bien pourquoi le laboratoire se limite dans son indication par rapport à l'AMM ? Que motive cette limitation ?

Un chef de projet pour la HAS.- Je n'ai pas le rationnel derrière. Je me pose un peu la même question, à vrai dire.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est ce que disait tout à l'heure Bernard. C'est-à-dire que la cyclosporine est arrêtée de quelques semaines ou quelques mois et qu'il passe au DUPIXENT après. Pour le laboratoire, ça ne fait pas d'état d'âme.

M. le Dr LACOIN, membre de la CT.- Alors que les recommandations européennes et américaines ne vont pas dans ce sens. C'est tout de même un peu étonnant de la part du laboratoire. Je suis surpris.

M. le Pr COCHAT, Président.- Moi aussi, un peu. Je suis d'accord.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Initialement, n'était-ce pas la Commission qui avait restreint le périmètre ?

Un chef de projet pour la HAS.- Si, tout à fait.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Lors du premier passage, c'était nous qui avions restreint le périmètre, pas le laboratoire.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Absolument.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- La question, à mon avis, c'est juste les données qu'on a aujourd'hui et qu'on voit aujourd'hui qui sont essentiellement MOVE et DUPIX-AM, sont-elles de nature à nous faire changer le périmètre de l'évaluation ? Changer le périmètre, ça veut juste dire qu'on donne notre aval au changement de pratique des dermatologues actuellement et qu'on valide des recommandations basées sur plutôt des avis d'experts.

Personnellement, je ne suis pas certain que les données qu'on voit aujourd'hui sont de nature à modifier notre périmètre antérieur, sauf si on dit qu'en effet, on valide les recommandations. C'est aussi pour ça que le laboratoire n'a pas souhaité faire une nouvelle demande d'extension du périmètre d'indication, parce qu'en vrai, on n'a pas vraiment de données chez ces patients. On n'en a pas plus qu'avant.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je partage totalement l'avis d'Etienne. Étant donné la remarque qu'a faite le chef de projet sur l'ASMR des anti-JAK, ça va nous rendre encore plus compliqué que de vouloir faire remonter tout le monde au même niveau.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, je faisais cette proposition mais je respecte ce que vous dites et ce qu'on avait dit avant sur les anti-JAK. Mais ça ne gêne tout de même. C'est le positionnement de la cyclosporine qui me gêne. Ce n'est pas tellement les autres, c'est celui de la cyclosporine que je ne trouve plus adapté. C'est ce qu'a tout de même fait comprendre Bernard.

Hugues.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT. Je voudrais en quelque sorte répondre à Etienne. Je pense tout de même que ces études post-inscriptions apportent quelque chose d'important et de nouveau, c'est le recul. Donc déjà, la pérennité de l'effet, ce qui est un élément important, et l'absence d'apparition d'événements indésirables inattendus. Or, il me semble que la discussion vis-à-vis de la cyclosporine ne peut pas vraiment se faire sur l'efficacité en l'absence d'études comparatives. En revanche, le problème de la tolérance est un problème clairement important également dans les décisions de SMR. Je serai plutôt de l'avis d'élargir le périmètre à celui de l'AMM, pour des raisons de tolérance essentiellement et avec la sécurité qu'apportent ces nouvelles études.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je ne sais pas ce que l'on peut proposer pour la stratégie. Certains ont-ils des suggestions par rapport à ce que je propose ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- La première question est de savoir si on vote dans le périmètre ou dans le périmètre restreint.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, votons-nous sur l'AMM seulement ou dans le périmètre restreint ? Je suis d'avis de voter dans l'AMM.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Oui, cela me paraît bien.

Un intervenant.- Oui, c'est logique.

M. le Pr COCHAT, Président.- On va peut-être voter d'abord ça : si on vote AMM. Je ne sais pas, en fait. On peut peut-être faire les deux votes en même temps. Non, on va voter d'abord le périmètre de l'AMM ou pas. Ensuite, on votera maintien ou pas des conclusions précédentes qui étaient SMR important, mais dans le périmètre restreint, donc c'est vrai qu'il faut qu'on revote effectivement et ASMR III dans la prise en charge. Je suis malgré tout d'avis de maintenir cela, mais en changeant de périmètre et en votant le périmètre d'abord. On vote le périmètre d'abord Stéphanie. AMM ou pas AMM ?

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 17 voix pour l'AMM et 5 voix contre.

M. le Pr COCHAT, Président.- Là, maintenant on vote, mais ce n'est pas un maintien, puisqu'on n'est pas dans l'AMM. Formellement, je vous demande de revoter le SMR et l'ASMR. La version précédente, dans la limitation du périmètre, c'était important, III.

Un chef de projet pour la HAS.- III, parce que c'était le premier arrivé en biologique dans la stratégie thérapeutique. Maintenant, il n'est plus tout seul.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Ça peut être un problème de mettre important, III dans l'ensemble du périmètre, alors qu'il y en a d'autres et qu'il n'y a pas de comparaison ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Et les anti-JAK ont eu IV par rapport à DUPIXENT, par rapport à ce médicament. On va mettre III ? C'est compliqué.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, je suis d'accord. C'est pour cela que j'ai été prudent.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- On vote donc le SMR et l'ASMR.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- L'ASMR, c'est contre quoi ? C'est une stratégie ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Je le mettrai dans la stratégie.

Un chef de projet pour la HAS.- On est versus placebo, donc on n'a pas de comparaison directe.

M. le Pr COCHAT, Président.- On est obligé de faire stratégie.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, mais les anti-JAK ont IV.

Un chef de projet pour la HAS.- Les anti-JAK s'étaient comparés à DUPIXENT et avaient eu IV effectivement, à part pour OLUMIANT.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- La stratégie intégrerait les anti-JAK ou pas ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonne question, parce que c'est ce qui va déterminer l'ASMR. Je serais peut-être d'avis de ne pas les intégrer.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est ça, je pense. C'est la meilleure des solutions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, ce qui permet de leur mettre un IV malgré tout.

Une chef de projet pour la HAS.- Je vous propose de maintenir une ASMR III, mais en première ligne de traitement systémique. Ne pas dire dans la stratégie thérapeutique de façon globale, mais bien préciser la ligne de traitement systémique, si vous mettez les anti-JAK en deuxième ligne.

M. le Pr COCHAT, Président.- En première ligne de traitement systémique, cela exclut les anti-JAK d'office. Ce n'est pas bête. C'est une bonne idée. Je suis assez d'avis de faire cela : en première ligne de traitement systémique.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Nous essayons de valoriser ce médicament. Ce serait une catastrophe pour le laboratoire si on passe de III à IV.

M. le Pr COCHAT, Président.- Absolument Hugues. Je suis totalement d'avis. C'est pour cela que la proposition de Sandrine me va bien. C'est très astucieux.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- La cyclosporine a-t-elle aussi comme ASMR ?

Un chef de projet pour la HAS.- À l'époque, il, mais cela remonte aux années 2000.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant l'ISP, il y a 20 voix pour pas d'ISP, 2 voix pour. Le SMR, 22 voix pour important. Pour le niveau d'ASMR, 18 voix pour niveau III, 4 voix pour niveau IV. Pas d'ISP, important, III.

M. le Pr COCHAT, Président.- En première ligne de traitement systémique. Très bien. Ça marche. Merci.