



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 juillet 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occupations 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. Audition - Extension d'indication : NUCALA

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Aucun membre n'est invité à quitter la salle.

(Les représentants de GSK entrent en séance)

M. LE PRÉSIDENT.- Merci de nous avoir rejoints. Je cède la parole à [REDACTED], la cheffe de projet.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Il s'agit de l'audition du laboratoire GSK concernant l'avis Nucala, mépolizumab du 12 juin dernier. Il s'agissait d'un avis concernant la demande d'extension d'indication chez l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans et plus en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.

La Commission avait attribué un SMR important dans une population restreinte superposable à celle de l'adulte et une ASMR V avec les arguments suivants : une efficacité démontrée de Nucala chez l'adulte sur la réduction des exacerbations d'asthme, la diminution de la consommation des corticoïdes oraux et la qualité de vie des patients ; des données d'efficacité et de tolérance très limitées chez l'enfant et l'adolescent et reposant exclusivement sur une extrapolation des résultats observés chez l'adulte, et un besoin médical non couvert chez les enfants et adolescents atteints d'un asthme sévère non contrôlé par l'association d'un corticoïde inhalé et d'un LABA.

Le laboratoire souhaite revenir au niveau d'ASMR.

M. LECOQ (GSK).- M. le Président, mesdames et messieurs, je suis Jean-Yves Lecoq, directeur des affaires économiques et gouvernementales de GSK. Je vais présenter dans quelques instants les personnes qui m'accompagnent. L'objectif est de solliciter un ASMR IV pour Nucala dans l'indication pédiatrique, au même titre que pour l'adulte.

Pour ce faire, je suis entouré du docteur Sophie Muller, directeur médical de GSK, de Zeina Antoun, directeur médical respiratoire, et du professeur Jacques de Blic, pneumopédiatre à l'hôpital Enfants Malades Necker.

La présentation que l'on a conçue est en deux temps. Dans un premier temps, Sophie Muller, l'objectif étant de répondre aux questions et interpellations du précédent avis, et ensuite, le professeur de Blic sur un témoignage clinicien de l'usage de Nucala dans l'indication telle que nous la soumettons à votre évaluation.

M^{me} le D^r MULLER (GSK).- M. le Président, mesdames et messieurs. Le plan pédiatrique Nucala a

pris en compte deux éléments. Le premier élément, c'est le règlement européen pédiatrique dans lequel il est mentionné de ne pas retarder la mise à disposition des médicaments chez les enfants et de ne pas exiger des essais cliniques chez les enfants lorsqu'ils ne sont pas indispensables.

Le deuxième élément pris en compte, c'est l'incidence. L'incidence de l'asthme sévère à éosinophiles réfractaires est faible. L'incidence faible est responsable du fait que nous n'avons pas pu mettre en place le plan de développement initialement prévu comportant des essais de phase 3, à la fois chez l'adolescent et également chez l'enfant.

Donc, nous avons revu le comité pédiatrique de l'EMA avec ces données en termes de difficulté d'inclusion. Il a validé le fait de nous permettre d'extrapoler les données cliniques de l'adulte auprès des enfants et des adolescents. Donc, ce sont ces données d'extrapolation qui sont une partie importante de notre dossier pédiatrique.

L'EMA nous a donné une AMM chez les enfants de plus de 6 ans. La posologie retenue est de 40 mg chez les enfants de 6 à 11 ans.

Comme vous l'avez mentionné lorsque vous avez revu le dossier, le conditionnement à 100 mg n'est pas adapté à cette population particulière. Pour votre information, dès que cette posologie a été identifiée, le laboratoire GSK a développé et développe ce conditionnement à 40 mg. Il est prévu de déposer une AMM pour ce conditionnement au premier trimestre 2021.

Pour vérifier l'extrapolation des données de l'adulte vers l'enfant et l'adolescent, il fallait démontrer la même efficacité clinique de l'adulte et de l'adolescent. C'est pourquoi nous avons repris les deux études dans lesquelles adolescents et enfants étaient inclus. Il s'agit des études Mensa et Muscar. L'analyse poolée a montré chez l'adulte un risque de réduction des exacerbations de 94 % *versus* placebo. Dans le sous-groupe d'adolescents inclus dans les deux études, une réduction de 40 % *versus* placebo.

Il est vrai que le sous-groupe d'adolescents ne comporte que 34 sujets. C'est faible. Mais encore une fois, cela montre à quel point il a été difficile de recruter dans ce type d'essai.

Le deuxième point sur lequel nous devons regarder, pour l'extrapolation des données, c'est la pharmacocinétique et la pharmacodynamique chez l'enfant de 6 à 11 ans. Pour cette raison, le laboratoire a mis en place une étude de PK/PD chez l'enfant de 6 à 11 ans. Cette étude était découpée en deux parties. Une partie A, sur 12 semaines, dont l'objectif était de regarder les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Et une partie B, prolongée sur 52

semaines, dont l'objectif était d'évaluer la pharmacodynamie et la tolérance.

36 patients ont été inclus dans la partie A et une grande partie d'entre eux ont été suivis jusqu'à 52 semaines. Deux dosages du mépolizumab ont été testés : la posologie à 100 mg et la posologie à 40 mg.

Dans cette étude, les enfants ont eu 24 visites, c'est-à-dire quasiment deux visites par mois et 10 prélèvements.

Si l'on regarde en termes de résultats sur les paramètres pharmacocinétiques, en termes de biodisponibilité et demi-vie, les paramètres chez l'enfant sont transposables aux paramètres vus chez l'adolescent et l'adulte. En ce qui concerne l'évolution systémique, notamment pour la posologie de 100 mg, effectivement, l'exposition systémique était quasiment deux fois celle observée chez l'adulte.

Dans la mesure où l'efficacité sur la réduction des exacerbations était identique à la posologie de 40 et 100 mg, l'EMA a décidé de retenir la posologie de 40 mg chez les enfants de 6 à 11 ans, quel que soit le poids.

De la même façon, dans cette étude, nous avons regardé la réduction des éosinophiles. Quelle que soit la posologie testée, 40 ou 100 mg, la baisse de réduction était de 84 ou 89 %. Cette réduction d'éosinophiles était identique à celle vue chez l'adulte. Or, nous le savons, la réduction d'éosinophiles est un facteur prédictif de réponse au traitement.

Enfin, sur la tolérance, il n'y a pas eu de signal particulier dans ces essais, à la fois chez l'adolescent et chez l'enfant. D'ailleurs, l'EMA n'a pas modifié le plan de gestion de risque pour cette indication pédiatrique.

En ce qui concerne le suivi des risques infectieux, il est prévu de façon routinière par de la pharmacovigilance routinière, dans le cadre du plan de gestion de risque.

Je passe maintenant la parole au professeur de Blic qui va partager avec vous son expérience clinique.

M. le P^r de BLIC, pour GSK.- Monsieur le Président, Mesdames, Messieurs. Je m'appelle Jacques de Blic, je suis pneumopédiatre. J'ai été jusqu'en septembre 2018 chef de service de pneumologie et d'allergologie à Necker. J'y ai développé une grande activité d'expertise sur l'asthme, notamment sévère. Je coordonne la cohorte principale sur l'asthme sévère, prospectif, de l'enfant. Un asthme sévère non contrôlé, qu'est-ce que cela veut dire ? Un asthme sévère non contrôlé,

pour un enfant, c'est avoir une mauvaise qualité de vie, une altération de la qualité de vie dans tous les domaines, à la fois dans les domaines de symptômes avec des réveils nocturnes plus fréquents, de l'activité avec une limitation aux efforts et une participation au sport qu'il ne peut pas faire et du ressenti avec souvent une mauvaise image de lui-même.

C'est être aussi obligé d'aller plusieurs fois par an en consultation pour faire des explorations respiratoires et voir le spécialiste. Et puis, c'est également faire des exacerbations sévères nécessitant des corticothérapies orales avec des passages aux urgences, des hospitalisations, de l'absentéisme scolaire, etc.

Le terme de « fardeau », quand on parle d'asthme sévère, ce n'est pas galvauder, mais important.

Quand on regarde les traitements de l'asthme, il y a eu deux révolutions. La première au début des années 80 avec les corticoïdes inhalés, qui sont valables pour tous les patients et la deuxième révolution, qui est plus récente, ce sont les biothérapies grâce au progrès dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques d'asthme, permettant une médecine personnalisée sur des populations cibles bien phénotypées.

Clairement, il reste des enfants en échec thérapeutique, appelés « asthme réfractaire ». Pour un certain nombre d'entre eux, les anti-interleukines 5 seront un apport réel et bénéfique. Nous avons dans notre cohorte à Necker environ 250 enfants de plus de 6 ans avec un asthme sévère. Parmi eux, environ 10 sont éligibles au mepolizumab. Trois depuis l'AMM ont pu être traités. J'y reviendrai.

La prescription du mepolizumab est très encadrée. En pratique, la prescription se fera par les pneumopédiatres hospitaliers, qui connaissent bien leur malade et qui les auront bien phénotypés. Il n'y a pas de risque de surprescription de ce médicament.

Pour moi, en tant que pneumopédiatre et clinicien, l'efficacité chez l'adulte est applicable, transposable à l'enfant de plus de 6 ans et l'adolescent. Ce sont les mêmes profils de malade, mêmes physiopathologies, mêmes symptômes, mêmes traitements.

Deuxièmement, une exposition plus élevée au mepolizumab ne pose pas de problèmes ni de risques majeurs dans la mesure où la masse thérapeutique est élevée et où la posologie retenue pour les 6-11 ans est de 40 mg.

Il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent, actuellement disponible. Et je vous ai dit que dans notre population, on avait une cohorte de 250 enfants avec un asthme sévère, 10 sont

éligibles au mépolizumab. Trois l'ont eu. Sur les trois grands centres de Paris et Lille, deux à Paris et un à Lille, une vingtaine d'enfants depuis l'AMM ont bénéficié du mépolizumab depuis plusieurs mois.

J'en ai discuté avec mes collègues pneumopédiatres, le mépolizumab a apporté chez eux un réel bénéfice en termes de diminution des exacerbations, de consommation des corticoïdes et de contrôle au quotidien. Quand nous voyons en consultation un enfant avec ses parents qui disent que maintenant qu'il est traité, il n'a pas refait de crise depuis la dernière consultation, n'a pas repris de corticoïdes, dort bien la nuit, il y a un vrai apport thérapeutique pour cette petite population d'enfant. Je vous remercie.

M. LECOQ (GSK).- Merci, Professeur.

Pour terminer, je ne reprends pas les arguments développés par mes collègues sur la volonté de GSK de mettre initialement un plan de phase 3 pour développer Nucala dans l'indication et les difficultés de recrutement auxquelles nous nous sommes heurtés.

Dès lors, afin de mettre à disposition le produit rapidement, nous avons développé des méthodes rigoureuses qu'a présentées Sophie. Nous sommes prêts à répondre à vos questions.

Sans reprendre les propos du professeur de Blic, qui est plus légitime que le laboratoire pour témoigner des bénéfices auprès des patients, il y a un élément que nous voudrions mettre en exergue. Le premier, c'est que Nucala est le seul antiIL-5 à avoir une indication chez l'enfant de plus de 6 ans. Le second, c'est que Nucala, dans son développement actuel, alors que nous développons une forme adaptée de 40 mg, apporte une solution thérapeutique à des patients qui sont aujourd'hui en situation de non-alternative thérapeutique. L'argument est essentiel à mettre en évidence avant de répondre à vos questions.

Nous en avons terminé pour la partie présentation. J'imagine qu'il y a des questions, des commentaires. Nous sommes à votre disposition pour y répondre. Merci de votre attention.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup et pour les précisions intéressantes données, soulignant l'intérêt de Nucala à partir de 6 ans.

Avez-vous des questions ?

Vous avez parlé de votre expérience chez l'enfant et l'adolescent. Il y a une chose qui m'avait un peu étonné, c'est une remarque vraiment anecdotique, vous disiez que trois enfants ou adolescents sur 15 avaient pu bénéficier le traitement. Pourquoi seulement trois sur 15 alors qu'il

y avait un besoin chez ces patients-là.

M. le P^r de BLIC, pour GSK.- Nous estimons que dans une cohorte de 250 enfants, 10 sont éligibles au mépolizumab. Actuellement, seulement trois l'ont eu. Je vous rappelle qu'il n'est pas remboursé.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est pour une raison matériel, économique.

M. le P^r de BLIC, pour GSK.- De temps en temps, il faut faire avec l'hôpital qui accepte.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. D'autres questions ?

(Réponse négative)

Écoutez, c'est assez rare, mais vous avez été complets. Merci beaucoup, nous allons délibérer entre nous.

(Les représentants de GSK quittent la séance.)

Nous avons eu des exposés clairs sur Nucala, complétés de ce que nous avons déjà vu.

M. Le P^r MERCIER.- Je ne vais pas recommencer à poser la même question que la dernière fois. Je me souviens avoir titillé Jacques de Blic, que je connais bien par ailleurs. Il y a un papier récent dans le Lancet, signé en deuxième auteur par Andrew Bush, un des experts anglais de l'asthme de l'enfant, mettant en évidence des problèmes.

Premièrement, nous ne savons pas si l'asthme de l'enfant a la même physiopathologie que l'asthme de l'adulte. Là, nous n'avons qu'une extension, disant que c'est la même chose. Deuxièmement, Andrew Bush reconnaît que le nombre d'adolescents inclus dans l'étude pivot adulte était très faible, avec 30 sur les 800 participants, et qu'il regrette que le mépolizumab ait été accepté par l'EMA en août 2018, malgré une absence totale de données d'efficacité chez les adolescents de plus de 12 ans et *a fortiori* chez les 6-11 ans.

Nous sommes dans de l'extension.

Il y a eu un papier publié dans le BMJ sur le fait que la poussée des autorités de santé à essayer de faire une extension et à approuver le plus rapidement possible le médicament font qu'en réalité, ils ne sont pas correctement évalués.

Là, nous sommes complètement dans ce cadre. Malheureusement, ils ne présentent rien ou trois fois rien. Il est vrai que le nombre d'enfants dans la cohorte de 250 suivis à Necker, mais après tout, il y a un certain nombre de services de pneumologie pédiatrique en France ou en Europe permettant, avec la puissance de feu de GSK, de pouvoir avoir un essai qui soit fait chez l'enfant.

Là, on est dans une extension d'extension avec, finalement, un dossier vide.

M. le D^r ROSENHEIM.- Effectivement, d'une part, il n'y a pas de données cliniques. Mais je veux bien admettre que pour l'enfant, on puisse faire une étude de ce type, mais le minimum est de montrer la bioéquivalence par rapport à l'adulte. La bioéquivalence, elle est définie par l'EMA par l'intervalle de confiance situé entre 80 et 120 % : intervalle de confiance de 90 % s'il se situe entre 80 et 120 % par rapport à la donnée de référence, en l'occurrence, l'adulte. Là, nous sommes à 193 %. On n'a pas l'intervalle de confiance. Même [REDACTED], qui a tout, n'a pas l'intervalle de confiance. Mais comme la valeur ponctuelle est à 193 %, c'est supérieur à 120 % et donc, la bioéquivalence n'est pas prouvée par rapport à l'adulte.

Je veux bien que l'on prenne le risque de mettre sur le marché un produit dont la dose est le double de celui de l'adulte sur la foi d'un expert qui dit que la marge thérapeutique est très élevée. Je ne sais pas sur quel élément il se base pour affirmer cela. Je pense que c'est un risque important. Je pense avoir voté un SMR insuffisant pour ce produit. Si nous revotons le SMR aujourd'hui, je revoterai insuffisant pour ce produit qui n'a pas de données cliniques et dont les seules données ne sont pas rassurantes.

M. LE PRÉSIDENT.- Je pense que nous sommes en présence d'une maladie grave, d'une demande d'extension d'indication chez l'enfant. Et comme d'habitude, chez les enfants, les études sont moins riches que chez l'adulte. Nous avons l'habitude de prendre en compte cette difficulté d'étude chez l'enfant et d'accorder certaines extensions d'indication qui ne sont quand même pas à l'aveugle. Il y a eu des études de biodisponibilité et de bioéquivalence acceptées par l'EMA, on peut le contester, mais ça a été accepté, des critères biologiques qui peuvent être liés à des critères cliniques, une tolérance qui paraît satisfaisante, un besoin médical important. Encore une fois, c'est une maladie grave. Il ne paraît pas déraisonnable d'admettre que, comme chez l'adulte, ce produit apporte quelque chose chez l'adolescent et chez l'enfant. Cela ne me choque pas.

M. le D^r ROSENHEIM.- Ne voyons que l'AUC, puisque ce qu'ils appellent pudiquement l'exposition quotidienne, c'est l'aire sous la courbe. L'aire sous la courbe, c'est 193 % celle de l'adulte. Pourquoi ne pas faire des études de posologie différente chez l'enfant ? Nous sommes sur 30 enfants, 52 semaines, pour une maladie chronique.

Je veux bien que la CT prenne ce risque. Moi, je ne le prendrais pas. Je suis content que ce qu'a dit l'expert ait été enregistré.

M. Le P^r GUILLOT.- C'est toujours ennuyeux. Effectivement, il y a des prérequis sur la bioéquivalence qui sont demandés. Là, nous n'avons pas de démonstration de la bioéquivalence. Ensuite, nous avons aussi le gap 6-12. Nous ne savons pas très bien ce que nous faisons. La toxicité, vu le très petit nombre de patients exposés, nous n'allons pas dépister un effet secondaire grave inférieur à 1 %. Nous avons quand même peu de données.

Nous avons eu un vote relativement sympa, la dernière fois. Nous les avons pris avec un ASMR V. Là, ils demandent moins. Je trouve que nous sommes toujours très ennuyés en pédiatrie. Nous comprenons que les enfants, c'est compliqué de les mettre dans des essais cliniques, mais du contrecoup, on ne les protège pas. On va à l'encontre de l'objectif qui est un des nôtres, qui est de faire en sorte que quand un médicament est mis à disposition d'une personne, et en l'occurrence d'un enfant, nous ayons le maximum de sécurité derrière nous. Là, nous ne faisons pas cela.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous apportons quelque chose au plan thérapeutique qu'ils n'avaient pas à leur disposition jusqu'à présent.

M. le P^r NIAUDET.- Je comprends difficilement que vous n'ayez pas posé ces questions que vous soulevez maintenant quand ils étaient présents, pour revenir sur un sujet sur lequel ils auraient pu répondre et que cela devienne extrêmement négatif dans notre appréciation.

M. Le P^r MERCIER.- J'ai posé ces questions lors de la première audition.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il n'y a pas eu de première audition.

M. Le P^r MERCIER.- Lors du premier examen.

M. LE PRÉSIDENT.- Les questions auraient pu être posées, tout de même. L'AMM a été acceptée au vu de ce que je sais à l'instant.

M. Le P^r GUILLOT.- Xolair, dans la même extension d'indication, a du IV. Ce n'est pas la même indication, mais le même principe. [REDACTED], est-ce que la démonstration de Xolair était très supérieure ?

M. Le P^r MERCIER.- La réponse est oui d'après Andrew Bush, qui dit qu'effectivement, l'omalizumab a été bien démontré contrairement au mepolizumab. Il conteste fortement la décision de l'EMA.

[REDACTED], pour la HAS.- L'avis de Xolair d'extension d'indication est plus ancien. Il y avait eu un essai clinique, dans mon souvenir, mené chez Xolair. Ensuite, sur la discussion que vous avez, le plan de développement pédiatrique a été accepté par l'EMA. Quand même un point de précision.

L'exposition systémique rappelée de 1,97, c'était pour la dose à 100 mg. C'est une étude de PK/PD chez les enfants de 6 à 11 ans. Le chiffre est pour la dose de 100 mg. La dose retenue par l'AMM est 40 mg. Cela montre une exposition systémique plus importante que chez l'adulte dans une proportion moindre.

M. le D^r ROSENHEIM.- 137 %, au-dessus de la limite supérieure de l'intervalle de confiance de l'étude de bioéquivalence qui est de 120 %.

L'intervalle de confiance pour zéro effet indésirable sur 30 enfants va de 0 à 15 %.

M. le D^r BLONDON.- Oui, mais ce sont des doses fixes, a priori, chez un grand panel de poids. Il est difficile d'en tirer des conclusions.

Par ailleurs, à mon sens, soit on dit qu'il n'y a pas de data et il faut donner un SMR insuffisant. Soit nous acceptons et il faut donner comme l'adulte. Cela me paraît logique.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela me paraît logique aussi.

M. Le P^r MERCIER.- Oui, mais il y a 34 enfants, et trois enfants ont été rapportés par l'expérience personnelle. Cela fait mince.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous comprenons bien.

Mathilde a recherché les données de Xolair.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je suis sur l'avis de 2015 de Xolair. En extension d'indication chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans. Ce n'est pas complètement pareil. Des essais cliniques étaient réalisés chez les patients âgés de 12 à 75 ans. Mais la part des patients de 12 à 16 n'était pas précisée.

M. LE PRÉSIDENT. Nous avons voté un ASMR V pour Nucala. Le laboratoire demande un ASMR IV, comme chez l'adulte et comme Xolair. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

Nous revotons. Qui est pour un ASMR IV ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 7 voix

ASMR V : 11 voix

D'accord. Merci.

Je répète la remarque de Patrick. J'étais étonné d'avoir zéro question en présence du laboratoire, et 10 après.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il ne faut pas trop de discussions entre nous, ce que nous venons d'avoir.

M. LE PRÉSIDENT.- Les questions au laboratoire, il faut quand même les poser. Vous vous êtes exprimés et nous avons voté.

Êtes-vous d'accord pour adopter sur table ? Il n'y a pas de remarques particulières sur le libellé.

(Réponse positive)

Merci beaucoup.

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