



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 septembre 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. TRIMBOW – Extension d'indication

M. LE PRÉSIDENT.- Nous revoyons TRIMBOW. [REDACTED] va nous présenter le produit.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent assister aux débats.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est formidable. Serge a accepté d'être rapporteur.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Au programme de ce jour, il s'agit de l'examen de TRIMBOW, triple association fixe inhalée corticoïde et bronchodilatateur LABA/LAMA dans le traitement de la BPCO modérée à sévère. Il vous a été transmis deux documents préparatoires correspondant à deux sous-indications de TRIMBOW : une extension d'indication chez les patients non traités de façon satisfaisante par l'association d'un bronchodilatateur LABA et LAMA et un document préparatoire correspondant à une demande de réévaluation de TRIMBOW dans l'indication chez les patients non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticoïde et d'un LABA.

En termes de revendication, le laboratoire sollicite une prise en charge dans la BPCO sévère, donc excluant la BPCO modérée, et revendique un SMR modéré pour l'ensemble de ces deux indications (échec LABA/LAMA et échec corticoïde/LABA) et une ASMR V.

Deux rappels : la prescription initiale chez le pneumologue : au moment de l'évaluation initiale de TRIMBOW en 2018, vous aviez recommandé que la prescription initiale soit réservée aux pneumologues compte tenu du risque de mésusage. Vous avez confirmé cette recommandation au moment de l'évaluation de l'autre triple association fixe TRELEGY en avril. Il faudra de nouveau vous prononcer sur ce point.

L'autre point de rappel, pour TRIMBOW comme pour TRELEGY, vous avez demandé la réalisation d'études descriptives visant à décrire les caractéristiques des patients traités et les prescripteurs.

M. LE PRÉSIDENT.- merci.

M. le D^r KOUZAN.- Ce dossier est le deuxième de triple association dans l'année dans une pathologie, la BPCO, où la sensibilité à la corticothérapie n'a rien à voir avec celle de l'asthme. Dans l'asthme, la pathologie a été transformée avec la corticothérapie inhalée. Dans la BPCO, l'effet est très modeste.

D'autre part, nous sommes passés d'un concept de maladie purement bronchique où la dilatation était un levier important, à une maladie inflammatoire destructrice de l'ensemble du parenchyme pulmonaire et où bien sûr le sevrage tabagique est un des éléments du trépied, la réhabilitation, c'est-à-dire l'administration du médicament « activité physique », est deuxième trépied, et en ce qui concerne les traitements inhalés, la bronchodilatation a laissé la place, historiquement dans les années 2000, à la combinaison corticoïde/bronchodilatateur, mais il y a

six ou sept ans, il y a eu une bascule en faveur d'une double bronchodilatation comme traitement de base, qui est donc la recommandation actuelle chez les patients BPCO, sachant que les corticoïdes sont réservés aux sujets très exacerbateurs.

Il faut savoir que comme il y a eu ces évolutions, les habitudes thérapeutiques restent encore ancrées sur les réflexes plus anciens. Je vous ai mis dans mon rapport un tableau où nous voyons que 40 % des patients qui n'ont pas besoin de corticoïdes inhalés sont sous corticothérapie inhalée. Le mésusage est patent. C'est une cohorte observationnelle française très récente. Cela correspond à une réalité française ainsi qu'internationale (il y a aussi des papiers là-dessus).

Cette trithérapie, qui est le pendant de ce qui a été fait par GSK avec TRIMBOW, a déjà été discutée l'année dernière. Ils reviennent pour l'autre indication, c'est-à-dire les patients qui ne sont pas bien contrôlés avec l'association d'un anticholinergique et d'un bêta-2 mimétique, c'est-à-dire une association de deux bronchodilatateurs avec une seule étude, TRIBUTE.

Dans cette étude, les critères d'inclusion sont des BPCO sévères avec plus d'une exacerbation par an mais sans comorbidité cardiaque. C'est une différence importante avec le dossier de GSK. Il y a eu une randomisation entre soit un triple bras soit le bras double bronchodilatation pendant 52 semaines.

Le critère principal était les exacerbations comme dans tout dossier les BPCO. Dans les critères secondaires, il y avait la qualité de vie, le VEMS, etc.

Ils ont inclus à peu près 1500 patients dont 60 % étaient sous corticoïde/LABA avant l'inclusion dans l'essai. Nous ne sommes pas dans une situation où nous avons pris des patients qui résistaient à un traitement ou pour lesquels le traitement était inefficace. Nous avons pris un chaland de patients et nous les avons réattribués aux deux bras de l'essai clinique un peu indépendamment du traitement antérieur. Ce n'est pas vraiment un passage de deux à trois qui est testé mais un mixte de switch d'augmentation ou de substitution.

Qu'en est-il du résultat ? Il passe la barre de justesse. Il y a une diminution du taux d'exacerbation de 16 % avec un p à 0,043.

Concernant le délai de survenue des exacerbations, celui-ci n'est pas significatif. Quand nous voyons la courbe, il y a un écart au début des quatre premières semaines de traitement, puis un parallélisme se fait au long des 52 semaines. Nous n'avons pas l'impression que l'activité thérapeutique s'accroît.

Le end point, c'était exacerbations modérées/sévères. Seules les sévères entraînent l'hospitalisation. Cela ne sort pas sur les exacerbations sévères.

Pour les critères secondaires, aucun ne sort de manière significative, que ce soit le VEMS, la qualité de vie, les scores cliniques, les jours sans médicament de secours, etc.

La tolérance est correcte. Dans les essais comportant la corticothérapie inhalée, il y a un signal sur les pneumopathies. C'est le risque couru et le prix à payer pour la corticothérapie inhalée. Ici, statistiquement, ce n'est pas significatif, mais il y a un petit différentiel, 44,6 versus 41. Nous pourrions nous dire que s'ils avaient inclus plus de patients, nous aurions peut-être eu un signal plus significatif.

Un critère de discussion de pertinence de prescription actuellement qui émerge, c'est des éosinophiles à l'inclusion. Ici, il y a des tendances sur le fait que, quand on a plus d'éosinophiles, avec des seuils très bas (cela étonne les hématologues, mais c'est juste un marqueur), nous voyons un différentiel qui privilégie le sous-groupe « plus de 200 éosinophiles ».

Une fois dit cela, si on fait le parallèle avec les autres essais faits dans la même maladie, ici, nous avons un nombre de patients bien moins important que dans d'autres essais. Il y a le tableau que j'ai mis en comparaison avec TRELEGY. Nous avons 700 patients par bras alors que, dans TRELEGY, il y avait 2600 patients dans un et 1300 dans l'autre. On parle de patients sévères, donc de patients identiques, car en fait, il y en avait beaucoup plus. Sur les biais méthodologiques, il y en a autant des deux côtés. Ce n'est pas une escalade mais une rétribution de bras thérapeutiques, quelle que soit l'antériorité des traitements. Le nombre d'exacerbations est plus faible ici que dans l'essai Glaxo. Le différentiel, c'est de -25 à -19 dans l'un et -15 de l'autre.

Les autres end points sur la qualité de vie, le score de dyspnée, certains sortent significatifs et d'autres non. Le gain de VEMS est un peu important dans l'étude TRELEGY.

Grosso modo, nous avons l'impression que c'est le même ordre d'effet de grandeur thérapeutique, donc modeste, mais comme GSK avait inclus trois fois plus de patients, nous avons des fourchettes d'intervalle plus faibles et qui aident à la significativité statistique.

Résultat des courses, sur le end point principal, la diminution des exacerbations, il y a un peu les mêmes critiques méthodologiques que nous pouvons faire à cet essai que dans les essais GSK. Il y a aussi un suivi d'essai. Cela a été mentionné dans l'EPAR : en termes de bonnes pratiques cliniques, le monitoring a été un peu léger. Quand nous lisons ce qui est écrit en anglais, le monitoring a été un peu faible. Il y a même eu des réattributions de thérapeutiques faites après ouverture du secret et non mentionnées initialement dans le rapport d'étude. Bref, nous ne pouvons pas non plus dire que cela remet en question la validité de l'essai, mais nous sommes devant un effet moyen dont la médiocrité est aggravée par le fait que le nombre de patients est un peu limité.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci beaucoup. Ton exposé est clair et nuancé. Il y a une certaine efficacité, même modeste.

M. le D^r BIRGE. - Ce n'est pas une question, mais c'est toujours le même débat. Cette trithérapie n'a essentiellement qu'une visée symptomatique. Les seules mesures efficaces pour modifier l'évolution de la BPCO sont le sevrage tabagique et l'activité physique. Le reste est à la marge. Sur les corticoïdes, dans la BPCO, leur place est très limitée. Les corticoïdes inhalés augmentent

le risque infectieux, notamment de pneumonie, pour un bénéfice du nombre d'exacerbations très limité. La balance bénéfice/risque globale de cette trithérapie me paraît plus que marginale.

M. le D^r KOUZAN.- Quand je discutais avec [REDACTED], dans mes conclusions, on peut dire soit l'effet est moyen puisque nous nous alignons en termes de classe thérapeutique sur l'autre triple association, soit l'effet est faible compte tenu des données intrinsèques présentées. Mais si nous poussons le raisonnement un peu plus loin, est-ce que les pneumologues seraient prêts à ne pas avoir cela dans leurs armes de prescription ? Je ne crois pas. Je m'arrête juste avant. Je pense que l'effet est modeste. Il est néanmoins réel. Il doit être très ciblé en termes de prescription. Il ne peut venir qu'en troisième main.

M. LE PRÉSIDENT.- Pour le mode de prescription, nous y reviendrons. Nous avons été prudents pour TRELEGY et nous reviendrons sur les précautions à prendre nécessairement.

M. le D^r BLONDON.- Je me suis interrogé sur la quantité d'effet en chiffres absolus, si mes souvenirs sont bons, d'après ce que j'ai noté, nous passons d'un peu moins de 0,6 exacerbations par an à à peine plus que 0,5 exacerbation par an, soit une différence absolue de 0,1 exacerbation par an et par patient, soit si nous poussons le bouchon, une exacerbation évitée tous les 10 ans. Y a-t-il une pertinence clinique de l'effet ?

M. le D^r KOUZAN.- Elle est à la marge. Je suis d'accord.

M. LE PRÉSIDENT.- La moyenne est faible voire faiblissime. Avoir la possibilité d'avoir ce traitement est intéressant pour le pneumologue. Ce n'est qu'une moyenne. Certains patients ne vont pas réagir et d'autres vont très bien bénéficier de cette trithérapie.

M. le D^r KOUZAN.- Les éosinophiles sont actuellement un des indicateurs qui peuvent sélectionner une sous-population qui serait plus sensible à la corticothérapie inhalée.

M. Le P^r GUILLOT.- Justement. Est-ce qu'on a des arguments dans le dossier pour restreindre l'utilisation de la trithérapie, donc avec un corticoïde uniquement chez les patients qui auraient un taux d'éosinophiles ? Je ne suis pas certain que nous ayons les données suffisantes dans le dossier.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis d'accord. Nous n'avons pas assez de données.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour répondre à M. Daubert sur la note attribuée par la commission à l'autre trithérapie, pour laquelle les questions se posaient exactement les mêmes termes, en avril 2019, vous avez attribué à TRELEGY, dans les deux sous-indications (échec LABA/LAMA et échec LAMA/corticoïdes), suite à l'audition du laboratoire, un SMR modéré et une ASMR V.

M^{me} le D^r DEGOS.- Est-ce que vous estimez que la qualité des études était identique ?

M. le D^r KOUZAN.- La qualité était meilleure. Est-ce que nous alignons parce que nous supposons qu'il y a un effet de classe ou est-ce que, compte tenu de la qualité suboptimale, pour être gentil, nous disons « effet faible » ? Quand GSK est venu, puisque nous avons donné un effet faible, l'argument qui emportait la conviction, c'est « si vous donnez effet faible, ils seront peu remboursés et vous privez les gens du remboursement ».

M. LE PRÉSIDENT.- Ils sont tous pris à 100 %.

M^{me} le D^r DEGOS.- En pratique, c'est le même médicament.

M. le D^r BLONDON.- La quantité d'effet était la même pour le comparateur. Aussi ridicule que celle-là !

M. le D^r KOUZAN.- Il y a le tableau comparatif. La fréquence des exacerbations est beaucoup moindre dans l'essai actuel que dans celui vu il y a six mois.

Globalement, si nous nous mettons en pourcentage de réduction, c'était -25 % réduit à -19. En valeur absolue, c'était de 1,21 à 0,9 ou de 1,09 à 1,88 par an, et là, c'est de 0,59 à 0,50. La fréquence est moindre. En pourcentage, on a 15 % d'un côté et 19 % de l'autre.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce sont les mêmes médicaments.

M. le D^r KOUZAN.- Il y a un effet de classe.

M^{me} le D^r GARNIER.- Pour argumenter là-dessus, à partir du moment où le comparateur le plus pertinent, qui est une trithérapie, a un SMR modéré, je vois difficilement comment attribuer une autre évaluation, sauf si nous partons du principe qu'il faille pénaliser l'étude parce qu'elle n'est pas bonne. Après, au niveau de la prescription en elle-même, ces patients sont pris en charge à 100 %. Est-ce que cette finesse sera détectée au niveau du prescripteur ? Ce n'est pas sûr. Nous avons un problème équivalent dans d'autres classes de médicaments on se demande si on aligne ou si on reste dans la finesse de « l'étude est moins bonne » et on pénalise un peu. C'est la réflexion. Cela me semble difficile de ne pas l'aligner sur l'autre trithérapie.

J'avais une question sur l'étude. J'ai été surprise. Je trouve qu'elle est mal faite. Comment, dans la sélection des patients, pouvait-il y avoir des bithérapies corticostéroïdes/LAMA ? Les bithérapies n'existent pas telles quelles. Et les corticostéroïdes seuls n'ont pas l'AMM dans la BPCO. Comment ont-ils pu avoir ces patients en bithérapies corticostéroïdes/LAMA ?

M. le D^r KOUZAN.- La plupart des patients étaient inclus en Europe de l'Est. Je pense que l'on peut avoir un LAMA et un corticoïde inhalé pur. En France aussi, il y a BECOTIDE. 70 % des patients viennent d'Europe de l'Est.

M^{me} le D^r DEGOS.- Une solution ne serait-elle pas de les aligner en mettant dans le texte un commentaire sur le fait que l'étude ne répond pas strictement aux critères que nous pourrions souhaiter ?

M. LE PRÉSIDENT.- Je crois qu'il est plus important de préciser les conditions de prescription, les restrictions de prescription et la surveillance de ce type de traitement pour qu'il n'y ait pas de dérapage comme cela peut être le cas à chaque fois avec des associations de substances actives. Cela me paraît important de le repréciser.

M. le D^r BIRGE.- Les pneumologues (et Serge est d'accord) dérapent déjà dans les indications dans les indications de traitement symptomatique hors trithérapie. En trithérapie, ce sera pareil.

M. le D^r KOUZAN.- C'est vrai qu'ils dérapent, mais ils ont freiné dans leur dérapage. On a un tableau que je n'ai pas mis montre qu'en trois ans dans la cohorte COLIBRI, donc, j'ai tiré la surprescription, cela diminue. Cela ne fait que quatre ou cinq ans que l'on dit aux gens qu'il n'y a pas besoin de corticoïdes inhalés. Le fait qu'il y ait une inertie de quelques années dans des modifications d'habitudes qui datent d'il y a cinq, 10 ou 20 ans, cela ne me choque pas. Je suis partisan de maintenir la primo-initiation par le spécialiste, parce que c'est plus facile de changer les habitudes de prescription des spécialistes que des généralistes pour débiter.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons un rôle d'évaluateurs, mais on a un rôle beaucoup plus ingrat qui consiste à rappeler les principes de prescription, de surveillance des médicaments... Cela commence à avoir des effets, notamment en cancérologie. Nous avons des études un peu modifiées. C'est peut-être mon optimiste naturel, mais, ce que nous pouvons dire dans nos projets d'avis et avis n'est pas dépourvu d'effet.

M. Le P^r GUILLOT.- Si nous considérons que les études sont plutôt moins bonnes et les quantités d'effet moins bonnes, garder les deux avec le même SMR, mais pas le même ASMR.

M^{me} le D^r DEGOS.- c'est V !

M. Le P^r GUILLOT.- Pardon ! Dégrader le SMR : passer de modéré à faible.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai beaucoup tergiversé et je suis pour les aligner pour des questions de prise en charge financière.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous passons au vote, si vous le voulez bien. TRELEGY avait un SMR modéré.

Qui est pour un SMR modéré ?

(Il est procédé au vote.)

SMR modéré : 11 voix

SMR faible : 9 voix

Le niveau d'ASMR. ASMR V ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : unanimité.

Claire me dit qu'ils ont demandé une réévaluation dans l'indication initiale. Tu peux repréciser.

[REDACTED], pour la HAS.- Tout comme TRELEGY, le laboratoire a sollicité pour TRIMBOW une réévaluation du SMR de l'indication attribuée l'année passée par la commission (indication échec LABA/corticoïde). L'année passée, la Commission a attribué un SMR faible. Le laboratoire sollicite une réévaluation du niveau de SMR pour un SMR modéré.

Pour TRELEGY à cette même demande, vous avez attribué un SMR modéré. Il s'agit d'accéder à la demande du laboratoire, sans nouvelle datas, liée aux arguments de cohérence par rapport au niveau de SMR attribué aux autres doubles thérapies et à cette problématique d'essais cliniques assez générale aux produits inhalés dans la BPCO qui sont des produits qui ont un effet modeste, que ce soit au stade de la monothérapie, la bithérapie ou la trithérapie, et aussi aux recommandations actuelles.

M. LE PRÉSIDENT.- Serge, tu veux t'exprimer ?

M. le D^r KOUZAN.- L'argumentaire, c'est : quand on regarde les monothérapies, elles ont toutes « effet modéré ». C'est un alignement de cohérence. Cela avait emporté le morceau il y a quelques mois. Pour moi, il n'y a pas de datas, mais si on a le modéré, je ne vois pas pourquoi son concurrent ne l'aurait pas. C'est une cohérence de classe et c'est également une cohérence avec les monothérapies.

M. LE PRÉSIDENT.- Le second argument étant sans doute plus important. Y a-t-il des remarques ?

(Réponse négative)

Nous repassons au vote. Qui est pour un SMR modéré ?

(Il est procédé au vote.)

SMR modéré : 12 voix

SMR faible : 7 voix

SMR insuffisant : 1 voix

Le SMR est de niveau V.

Attention. Nous répétons les conditions de prescription de TRELEGY : patients atteints de BPCO sévère (c'est l'indication), maintien de prescription initiale chez le pneumologue et demande d'étude post-inscription (c'est déjà fait) notamment sur les mésusages.

M. le D^r KOUZAN.- Chez les patients exacerbateurs fréquents après échec des LAMA/LABA.

M. LE PRÉSIDENT.- Après échec, mais parler exacerbateurs fréquents...

M. le D^r KOUZAN.- Les patients qui ne sont pas exacerbateurs n'ont pas d'indication de la trithérapie.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu veux dire qu'ils ont des crises. Ce n'est pas dans l'AMM.

M. le D^r KOUZAN.- Si. « Qui ont des exacerbations. » Dans l'AMM, il y a le mot « exacerbations ».

M. LE PRÉSIDENT.- C'est « traité de façon non satisfaisante ».

[REDACTED], pour la HAS.- On l'a par le passé et on va le préciser dans la stratégie thérapeutique.

M. le D^r KOUZAN.- Cela doit être précisé. C'était le critère d'inclusion dans tous les essais. Pas d'exacerbations, pas de corticoïdes !

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Merci beaucoup.

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