



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 janvier 2021

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. ENERZAIR BREEZHALER – Réévaluation suite saisine Ministères

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous faisons entrer Monsieur Jebrak.

(M. le Docteur Jebrak rejoint la séance.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Il n'y a pas de lien pour ce dossier.

M^{me} le D^r DEGOS.- Bonjour Gilles, merci de nous avoir rejoints et de nous donner ton expérience.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Peux-tu annoncer le cadre de l'audition de Monsieur Jebrak, Elisabeth ?

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Oui. Il a été relevé des liens, donc Monsieur Jebrak est entendu dans le cadre d'une audition permise par la dérogation de la charte d'expertise sanitaire.

Le Chef de Projet.- La commission réévalue la spécialité ENERZAIR, pour laquelle le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR V. Il s'agit d'une association fixe d'indacatérol, de glycopyrronium et de mométasone indiquée en traitement continu de l'asthme chez des adultes insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une forte dose de corticoïdes inhalés et de bêta-2-agoniste de longue durée d'action, qui ont présenté au moins une exacerbation de l'asthme au cours de l'année précédente.

Il y a une première étude, qui est une étude multicentrique randomisée contrôlée dont l'objectif était de démontrer la supériorité de cette triple association fixe d'ENERZAIR par rapport à la double association fixe d'ATECTURA BREEZHALER, du même laboratoire, constituée d'indacatérol et de mométasone sur un critère fonctionnel respiratoire, le VEMS.

L'autre étude est une étude de non-infériorité randomisée contrôlée, dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité d'ENERZAIR par rapport à la triple association tiotropium, c'est-à-dire SPIRIVA RESPIMAT, salmétérol, et fluticasone, c'est-à-dire SERETIDE DISKUS, sur un critère de qualité de vie, l'AQLQ.

Serge Kouzan a été désigné membre référent pour ce dossier, et Gilles Jebrak a été sollicité comme expert externe. Je propose de leur laisser la parole.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tu as un quart d'heure pour nous présenter ton dossier, Gilles.

M. le D^r JEBRAK.- Très bien. Je vous remercie de votre confiance. Je vous rappelle, pour que ce soit bien clair, que j'ai d'assez nombreux liens d'intérêt, y compris avec le laboratoire qui présente ce dossier, même si je suis plus expert sur la BPCO que sur l'asthme. Il va donc falloir en tenir compte, même si j'essaie d'être le plus factuel possible sur les rapports.

Je commence par quelques éléments, puisqu'on m'a demandé de vous présenter les choses. Je pense qu'il est assez clair pour tout le monde que l'asthme est un véritable problème de santé, aussi bien en matière de nombre de personnes atteintes, puisque l'on estime à plus de

4 millions le nombre d'asthmatiques en France, qu'en termes de morbidité, puisque ce sont plus de 60 000 hospitalisations par an, mais aussi en termes de gravité, puisque c'est environ un millier de morts par an, et en termes de coûts. Je regardais encore récemment, le collègue des professeurs de médecine en France estimait encore récemment le coût de cette maladie en France à plus de 1,5 milliard d'euros.

Concernant la place de ce traitement ENERZAIR BREEZHALER, il s'agit d'une trithérapie qui associe deux bronchodilatateurs inhalés, à savoir d'une part une anticholinergique de longue durée d'action, le glycopyrronium, et d'autre part un bêta agoniste de longue durée d'action, un sympathomimétique bêta, qui est l'indacatérol et qui a été le premier à être commercialisé sous une très longue durée d'action, c'est-à-dire une prise par jour. Ces deux bronchodilatateurs sont donc associés à la mométasone, un corticoïde inhalé dont nous savons maintenant qu'il est la pierre angulaire du traitement médicamenteux dans l'asthme, et qui lui aussi a une durée d'action qui lui permet d'être pris en une fois.

Ces trois produits sont des produits inhalés. Ce sont des produits associés dans le même dispositif, qui s'appelle un BREEZHALER, un système de gélules préformées pris une fois, généralement le matin, pour être actif sur l'ensemble de la journée.

L'indication retenue par les différentes sociétés savantes, à commencer par le GINA, qui est le grand groupe international anglosaxon, ce sont des grades 5, c'est-à-dire des patients asthmatiques qui n'ont pas pu être contrôlés par les autres traitements. Globalement, on considère que le traitement de référence au stade sévère est une association de corticoïdes inhalés et de bêta sympathomimétiques de longue durée d'action à dose suffisante, donc à forte dose ou à dose moyenne.

Lorsque l'on n'est pas bien contrôlé, c'est-à-dire que l'on continue à avoir une gêne dans la vie courante, une aggravation de la fonction respiratoire ou des exacerbations plus ou moins sévères, on doit chercher à améliorer le traitement. Ceci passe bien sûr par la correction de tous les facteurs possibles, mais également par la discussion de l'adjonction de différents médicaments. J'y reviendrai.

Clairement, l'adjonction des anticholinergiques, que l'on appelle en anglais des LAMA, pour long acting muscarinic antagonists, a été l'une des options les plus faciles à utiliser, puisque ce sont des traitements inhalés et qui ont assez peu d'effets secondaires.

Il a d'abord fallu montrer que cela servait à quelque chose, et ensuite montrer que cela apportait quelque chose. Pour en revenir à cela, les premières analyses cliniques qui ont été faites datent d'environ 2011. Des équipes essentiellement hollandaises ont démontré que sur un certain nombre de patients ayant un asthme mal contrôlé, l'adjonction de l'anticholinergique de longue durée d'action que l'on avait à l'époque, le tiotropium, qui était le seul commercialisé notamment en France, sous le nom de SPIRIVA, permettait d'améliorer la situation clinique de ces asthmatiques. La réponse a été « oui, on améliore un peu la fonction respiratoire et un peu également le risque d'exacerbation ».

Le produit a donc finalement eu son autorisation de mise sur le marché sous forme de RESPIMAT, puisqu'il existe deux types de présentations pour le tiotropium. Ceci a été validé en 2015, avec toujours ces recommandations internationales du GINA, qui ont proposé en

2015 d'ajouter le tiotropium chez les patients au stade 4 mal contrôlé, c'est-à-dire au palier 5 de la maladie. À cette époque, nous avons peu d'autres options, et nous allons voir que d'autres options sont apparues mais qu'elles ne s'adressent pas à tous les asthmatiques, loin de là.

Il y a deux questions très importantes qu'il fallait voir. Finalement, est-ce que le fait d'ajouter un anticholinergique à l'association déjà existante des corticostéroïdes inhalés et du bêta+ de longue durée d'action apportait quelque chose ? Cela a été démontré par les études concernant le tiotropium, et cela devait être démontré avec d'autres anticholinergiques, et ceci a été fait maintenant à partir de plusieurs études, des études qui ont été faites par différents laboratoires.

Celle qui nous intéresse aujourd'hui est l'étude IRIDIUM, qui a été présentée par le laboratoire Novartis et qui utilise bien la molécule, c'est-à-dire ENERZAIR BREEZHALER, qui a été comparé à l'association fixe indacatérol plus mométasone, c'est-à-dire ATECTURA, auquel on a ajouté du glycopyrronium.

Dans la même étude, on a comparé cette association triple à la double association de référence, corticoïdes inhalés plus bêta+ de longue durée d'action, et à la double association salmétérol plus propionate de fluticasone, qui est simplement le SERETIDE, commercialisé par le laboratoire GLAXO.

Il y a donc eu cinq bras. C'est une étude en double aveugle et double placebo d'un an, qui est donc d'une bonne qualité méthodologique avec comme critère principal la fonction respiratoire d'une part, et un questionnaire clinique de contrôle de l'asthme d'autre part.

L'étude est positive. Elle n'est pas extraordinaire, mais elle est positive sur les trois bras qui nous intéressent. Il y a deux bras qui sont moins intéressants parce que les doses ne sont pas celles de l'AMM, mais sur les autres bras, c'est-à-dire l'ENERZAIR à forte dose versus le SERETIDE ou l'ATECTURA, il y a un gain, notamment vis-à-vis du SERETIDE, en fonction respiratoire. Par contre, on n'a pas de gain en termes de contrôle de l'asthme. Cela a été amélioré partout. L'asthme est légèrement plus souvent amélioré avec ENERZAIR qu'avec le SERETIDE, mais c'est 79 % avec l'ENERZAIR, ce qui est déjà beaucoup, et 73 % avec SERETIDE.

C'est donc une étude qui est positive, mais avec des gains surtout statistiques et peut-être un peu moins cliniques, mais qui sont néanmoins intéressants et qui confirment ce qui avait été observé avec les études précédentes qui utilisaient le tiotropium.

D'autres études ont été faites par d'autres laboratoires pour des trithérapies dont l'AMM existe actuellement dans le cadre de la BPCO. Ce sont les études TRIMARAN et TRIGGER, qui ont été faites par les laboratoires Chiesi, avec une autre triple association, là encore dans l'asthme.

Nous avons également une autre étude, l'étude CAPTAIN, qui a été faite par les laboratoires GLAXO, qui a également une trithérapie qui a une AMM dans la BPCO, et qui a testé le produit dans le cadre de l'asthme, toujours chez des patients d'asthme difficile à contrôler au palier 4, et qui, pour être simple, donne globalement les mêmes résultats, c'est-à-dire un gain fonctionnel et un gain clinique peut-être moins clair.

Est-ce que l'ajout d'un anticholinergique de longue durée d'action à l'association déjà existante de corticostéroïdes inhalés et de bêta+ de très longue durée d'action fonctionne ? La réponse est oui, avec un gain fonctionnel et bien démontré, mais avec une pertinence clinique à la limite. C'est la première chose.

La deuxième chose, et c'est ce qui a été abordé tout à l'heure, est de savoir si le fait de tout mettre dans le même dispositif, comme le propose ENERZAIR vis-à-vis des autres associations, apporte un plus. Plusieurs études ont été faites. L'étude qui a été proposée par Novartis est l'étude ARGON, dans laquelle ils ont eu plusieurs bras de comparaison, à savoir cette fameuse trithérapie par ENERZAIR versus une association fixe salbutamol plus fluticasone, donc on revient sur le fameux SERETIDE, auquel dans ce bras on a ajouté le tiotropium.

On a donc bien deux trithérapies en ouvert, l'une dans le même système BREEZHALER, et l'autre dans deux systèmes différents, le DISKUS pour l'association salbutamol plus fluticasone, et le tiotropium sous forme de RESPIMAT, dans le deuxième dispositif.

Il s'agissait d'une étude en non-infériorité, et on retrouve ce qui avait déjà été observé avec d'autres systèmes, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'infériorité. On fait aussi bien avec la trithérapie qu'avec la bithérapie plus le tiotropium. Cependant, il y avait un autre élément, qui était d'ailleurs l'élément principal, à savoir la qualité de vie. Globalement, la qualité de vie est à peu près comparable, avec cependant un peu plus de patients qui améliorent leur qualité de vie avec une trithérapie dans le même dispositif qu'avec deux dispositifs séparés.

Cette étude a d'ailleurs été vue, en termes de bénéfice secondaire, sur la fonction respiratoire. On retrouve ce qui avait été observé dans les études précédentes. C'est-à-dire qu'il y a une petite amélioration en changeant le corticoïde et en changeant le bêta+ de longue durée d'action, et en changeant d'ailleurs aussi en l'occurrence l'anticholinergique, mais ce n'était pas le but principal de cette étude.

À la question de savoir si BREEZHALER apporte quelque chose en termes de gain fonctionnel vis-à-vis de l'association corticoïdes inhalés plus bêta+ de longue durée d'action, la réponse est oui, légèrement. Est-ce que cela rapporte quelque chose en termes de qualité de vie ? La réponse n'est pas évidente. Là où l'on peut dire qu'il y a un manque, c'est que je crois qu'il y a une logique à utiliser une trithérapie dans le même dispositif, mais cette logique n'a pas été abordée spécifiquement pour ce produit dans le cadre des études.

Quelle est cette logique ? Cette logique a été montrée dans l'asthme avec d'autres produits. C'est-à-dire qu'on a démontré dans l'asthme, et d'ailleurs dans la BPCO, que l'observance était plus ou moins meilleure quand la complexité du traitement était moindre. C'est-à-dire que l'asthme est l'une des rares maladies chroniques où l'observance est très, très médiocre. On estime à largement moins de la moitié des patients asthmatiques ceux qui prennent 80 % de leur traitement. On a même quelques études françaises qui disent que l'on est à environ 13 % d'observance correcte du traitement de l'asthme. C'est peut-être un peu moins le cas chez les patients qui sont graves au palier 5, néanmoins, c'est une maladie où l'observance est très mauvaise.

Nous pouvons espérer qu'un traitement plus simple permette une meilleure observance. Ceci a été démontré dans l'asthme quand on prend une bithérapie avec des systèmes différents

versus deux traitements dans le même système, mais ceci n'a pas été démontré spécifiquement sur ENERZAIR BREEZHALER. C'est une étude qui manque. C'est une étude qui devrait être faite en vraie vie, et c'est cela qui manque, à savoir de voir si le fait d'avoir la trithérapie dans le même dispositif permet d'avoir une meilleure observance vis-à-vis de patients qui prennent deux dispositifs différents, et en l'occurrence, dans l'étude ARGON, c'était un DISKUS et le RESPIMAT, ou même versus trois traitements dans des zones différentes.

Les avantages attendus de cette trithérapie dans le même dispositif, c'est d'avoir une meilleure observance, mais également moins d'apprentissage à faire, puisque plus vous avez de dispositifs différents, plus il y a d'apprentissage à faire auprès du patient. C'est également de diminuer le risque d'oubli d'un médicament, et l'inverse est vrai. C'est-à-dire que si on ne prend pas le traitement, on n'en prend aucun.

C'est aussi, mais c'est encore un peu théorique, la baisse du coût des traitements. En effet, on peut espérer que d'avoir un seul dispositif coûtera moins cher que d'en avoir deux, mais cela dépend de ce que le laboratoire demande comme prix de son médicament.

Voilà les éléments de discussion qui sont en cause, pour poser le problème de ce que cela donne vis-à-vis des autres traitements inhalés.

Il y a quand même des options possibles au stade de l'asthme sévère mal contrôlé, donc au palier 5. C'est ce qui est donné dans le GINA de 2010, et je pense que ce sera le cas en 2021, mais nous n'avons pas encore les recommandations définitives.

Les autres recommandations que l'on peut faire devant un d'asthme de palier 4 mal contrôlé, outre l'adjonction d'un anticholinergique sous forme inhalée, consistent notamment à ajouter une corticothérapie par voie orale, mais vous savez comme moi que la corticothérapie par voie orale de façon prolongée a des effets secondaires extrêmement importants, donc probablement un risque d'intolérance important en termes de complications, notamment ostéoporotiques, de diabète et autres, mais vous le savez aussi bien que moi.

Il y a quand même d'autres options clairement détaillées. Il y a l'option d'ajouter ce que l'on appelle les biothérapies. Depuis quelques années, nous disposons de traitements qui s'adressent spécifiquement à l'inflammation de type Th2 de l'asthme, c'est-à-dire qui vont agir sur des éléments précis de la cascade inflammatoire. Le premier traitement dont nous avons disposé, c'était des produits utilisés contre les immunoglobulines de type E, donc des anti-IgE. L'omalizumab a été le premier traitement proposé. C'est Novartis qui le fait sous le nom de XOLAIR.

Il y a eu, plus récemment, d'autres produits utilisés, notamment le mépolizumab, qui est un anti-interleukine-5. C'est la spécialité NUCALA, du laboratoire GSK. Vous avez le reslizumab, qui a été également comme un anti-IL-5. Je crois que c'est CINQAERO, mais je n'ai plus le nom du laboratoire en tête.

Vous avez deux autres produits encore plus récents dans l'histoire. Vous avez des antirécepteurs à IL-5, qui agissent donc de la même façon. C'est le benralizumab, qui est la spécialité FASENRA du laboratoire AstraZeneca, et encore plus récemment, sorti l'année

dernière je crois, c'est le dupilumab, qui n'agit pas sur l'interleukine-5, mais qui est un inhibiteur des interleukines 4 et 13, sous le nom de DUPIXENT. Je crois que c'est Sanofi qui l'a commercialisé.

Les problèmes de ces options thérapeutiques sont triples. D'abord, ce sont des produits qui n'existent que par voie injectable, donc selon les morphologies des gens et les taux d'IgE, on va faire des injections tous les quinze jours ou tous les mois. Cela dépend des produits, là encore.

Ce sont des produits très onéreux, obtenus par génie génétique, et globalement on peut mettre la barre à 1 500 euros par mois de traitement, à la louche.

Enfin, et surtout, c'est vraiment l'élément limitant, ce sont des produits qui s'adressent à des patients asthmatiques non contrôlés qui ont un certain nombre de phénomènes inflammatoires bien spécifiques, par exemple un taux d'IgE élevé concernant les anti-IgE, et par exemple la preuve qu'il existe bien une inflammation de type Th2 pour les autres produits, c'est-à-dire avoir des toux éosinophiles élevées et avoir une fraction expirée de NO élevée, ce qui n'est pas fait partout.

Les options thérapeutiques que l'on a au stade de ces asthmes mal contrôlés au palier 4 sont quand même très limitées, et je dirais que la seule option un peu universelle, ce sont en effet les LAMA à l'adjonction des corticoïdes inhalés et des bêta+ inhalés.

Voilà en gros la présentation.

Qu'en est-il de la tolérance de ces traitements ? C'est généralement une tolérance tout à fait connue. On a les mêmes risques d'effets secondaires que ceux qui sont connus avec chacun des dispositifs. C'est-à-dire que les corticoïdes inhalés, nous le savons, exposeront à une augmentation des risques de pneumonie. Il y a quelques autres traitements qui ont des effets secondaires locaux. Il y a des candidoses buccales ou une raucité de la voix. Les bêta+ de longue durée d'action exposent à des tachycardies, probablement à très forte dose, à des hypokaliémies et à des tremblements, pour donner les plus fréquents, mais évidemment il y a bien d'autres effets secondaires.

Quant aux LAMA, ils exposent essentiellement à des risques de sécheresse buccale. On a décrit aussi certaines toux. On a aussi des revues générales qui montrent peut-être des problèmes prostatiques chez les hommes d'un certain âge, mais ceci n'est pas reconnu par tous.

Voilà un peu les effets secondaires que l'on peut craindre. En règle générale, dans toutes les études qui ont été faites, y compris les études les mieux faites en double aveugle et double placebo, l'adjonction du LAMA ne modifie pas les choses de façon considérable.

Le nombre de personnes qui pourraient en profiter potentiellement est relativement élevé, puisqu'on parle quand même de 4 millions d'asthmatiques. Heureusement, là-dessus il n'y en a pas tant que cela qui sont au stade 5 et qui ne sont pas contrôlés, mais j'ai repris les chiffres qui étaient dans le dossier présenté par le laboratoire Novartis, et on arrive en effet entre 250 000 et 300 000 personnes. Ce sont toutefois des chiffres extrêmement théoriques.

Il faut bien voir que l'inobservance est quelque chose d'extrêmement fréquent chez les asthmatiques, donc on pourrait presque considérer que la moitié des patients ne prendront pas le traitement. D'un autre côté, on peut se dire qu'il y aura probablement un certain nombre d'excès de prescription, puisqu'on n'a pas toujours le recul nécessaire pour dire qu'un asthme est mal contrôlé.

Il y a aussi, et cela a été démontré notamment avec les biothérapies, des patients qui vont recevoir le traitement alors qu'on n'aura pas vérifié auparavant que le mauvais contrôle n'était pas lié à une mauvaise observance ou à une mauvaise prise technique des systèmes, ou que l'on avait oublié de traiter une comorbidité, un reflux gastroœsophagien ou que sais-je.

Globalement, ce chiffre de 250 000 à 300 000 patients reste extrêmement théorique vis-à-vis de ce que l'on pourra peut-être observer dans la prescription au quotidien. J'ai à peu près passé rapidement la présentation que je souhaitais vous faire. Je suis là pour répondre à vos questions si je peux.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci beaucoup, Gilles. Nous avons un expert interne, qui est Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN.- Je vais essayer de passer rapidement sur ce qui a déjà été dit par Gilles Jebrak.

Sur la première diapositive, il faudrait juste regarder que cela évolue par fluctuations. Sur cette diapositive, la morbidité est surtout liée aux formes graves qui peuvent être encore mortelles, entraîner des hospitalisations, etc. L'autre morbidité, c'est la corticothérapie par voie générale que l'on ne prescrit que la main forcée.

En ce qui concerne l'asthme sévère, c'est grosso modo 10 % des asthmatiques. Ces 10 % d'asthmatiques entraînent les trois quarts des dépenses du fait des exacerbations, des recours au système d'urgence et au système hospitalier.

Néanmoins, en observant ici la mortalité depuis 1990, on voit qu'au fil des ans, concomitamment à l'introduction de la corticothérapie par voie inhalée, la morbidité et la mortalité ont chuté, bien qu'il reste à peu près 800 à 900 morts par an du fait de l'asthme. J'ai regardé les chiffres de 2011.

En fait, les contraintes du traitement découlent du fait qu'il s'agit d'une pathologie fluctuante et inflammatoire. Cela a été une évolution conceptuelle par rapport aux années 1970, où l'on pensait que c'était juste un spasme bronchique. Il y a donc besoin d'un traitement à la fois du spasme et de l'inflammation.

Traditionnellement, on distinguait le traitement de fond, qu'en anglais on appelle contrôler le traitement des symptômes, qu'en anglais on appelle reliver. La problématique de l'asthme, au contraire de la BPCO, est que la population touchée est plutôt jeune. Comme le disait Gilles Jebrak, la compliance thérapeutique est de l'ordre de 50 % à 60 %, en sachant qu'un facteur clé est la bonne technique d'administration des traitements inhalés. En tant que

praticien, je peux vous dire que pour un malade sur deux que l'on nous envoie pour asthme résistant, c'est parce qu'on ne leur a pas enseigné la façon d'utiliser les traitements.

De quoi disposons-nous ? Nous disposons des bêtamimétiques, qui sont efficaces sur les symptômes, mais la problématique est que le bêtamimétique seul ne joue pas un rôle sur l'inflammation, et donc peut atténuer les symptômes de manière faussement rassurante, avec des exacerbations graves à la clé.

J'ajoute juste un tout petit mot pour dire qu'en ce qui concerne les bêtamimétiques de longue durée d'action, il y en a deux dans le commerce, le formotérol et le salmétérol, et la différence fondamentale entre les deux est que le formotérol agit aussi vite que la VENTOLINE et qu'on peut l'utiliser à la fois comme traitement de fond quand il est associé à la corticothérapie et comme traitement de la crise. Il est clair que les bêtamimétiques ont une synergie avec les corticoïdes, et cela a été le grand apport des années 1990 et 2000. D'ailleurs, l'évolution se fait vers une utilisation conjointe aux corticoïdes, même pour la crise. Je vais y revenir tout de suite.

Les corticoïdes inhalés ont transformé le paysage de l'asthme. La courbe dose-réponse est plate aux doses fortes et l'association des deux est efficace dans le traitement de fond. Cela a été montré qu'il est plus efficace d'associer que de monter la dose de cortisone seule. D'autre part, depuis 2005, il y a une stratégie qui a pris une grande importance. C'est de traiter à la fois la crise et le traitement de fond par le même doublet de corticoïdes LABA. Cette stratégie s'appelle SMART, pour dire que c'est le même dispositif que l'on utilise dans les deux cas, mais pour que cela marche, le LABA doit avoir un court délai d'action. Cela marche donc pour le formotérol, mais cela ne marche pas pour le salmétérol. L'intérêt de cette stratégie est que même quand la compliance est faible, etc. est la réalité de tous les jours, cela permet à la fois de traiter la crise et de traiter « la fumée et le feu ».

Là, je vous montre juste une étude où l'on voit en noir l'incidence de cette stratégie sur les exacerbations. En haut à gauche, ce sont les premières exacerbations. En bas à gauche, ce sont les deuxièmes et troisièmes exacerbations. On voit très bien qu'il y a une diminution très importante des exacerbations qui, je le rappelle, sont actuellement l'« unmet need », et ce aux dépens d'une petite augmentation de la corticothérapie générale par rapport à lorsque l'on utilise simplement la corticothérapie associée au LABA en traitement de fond uniquement.

Il y a eu plusieurs essais. Il y a eu une méta-analyse sur 22 000 patients, et cela montre que la réduction des exacerbations est de l'ordre de 30 % à 40 %, ce qui est extrêmement important dans tous les cas de figure. Ceci a amené à ce que depuis 2019, sur les guidelines du GINA, cette option est devenue l'option préférentielle. Quelles sont ces guidelines ? Il y a deux parties. Il y a un découpage en paliers et il y a un cycle de révision. Je voudrais juste insister sur le fait que la prise en charge de l'asthme implique que l'on réajuste continuellement le traitement en fonction des doses, en fonction de l'évolution, en fonction de la réponse au traitement. Il est donc important de pouvoir ajuster à la hausse ou à la baisse ces médicaments. Je passe sur l'éducation du patient, qui est absolument fondamentale. Dans la plupart des services de pneumologie, maintenant, il y a des écoles de l'asthme.

Il y a en particulier l'éducation, et nous devons prendre en compte les préférences et les objectifs du patient, parce que comme la compliance est ce qu'elle est, il faut partir de la réalité. Je pense également à l'avantage que cela peut ajuster à la baisse les médicaments.

Pour revenir aux guidelines du GINA, il y a cinq paliers de gravité, de gauche à droite. L'objectif numéro un est de contrôler les symptômes, mais également de prévenir les exacerbations. C'est un objectif majeur. Pour les symptômes, de même que pour le traitement de fond, l'option préférentielle est celle qui est écrite en bleu, par rapport à la noire. C'est à chaque fois une association de corticoïdes et de formotérol, aussi bien en traitement de fond qu'en traitement de la crise. Ce sont les options qui sont en deuxième partie de tableau, dans la partie supérieure. Cela fait deux ans que le GINA a comme conseil préférentiel la stratégie SMART. Je rappelle que cette stratégie SMART permet une diminution des exacerbations de 40 % à 50 %, ce qui est extrêmement important.

Avant d'apporter le dossier ENERZAIR, je voudrais vous dire un mot sur les end points dans les essais cliniques de l'asthme. Les essais sont très artificiels. On exclut les tabagiques. On standardise souvent à la baisse le traitement inhalé pour rendre les gens un peu malades, il ne faut pas se cacher la réalité du terrain, et les patients inclus ne reflètent pas vraiment la réalité de tous les jours.

Concernant les end points, le VEMS est l'end point historique. La différence cliniquement pertinente est plus proche de 200 que de 100. Il y a la clinique et il y a les exacerbations. La guideline européenne a indiqué que les exacerbations sont soit le critère primaire, soit un critère coprimaire.

Je passe maintenant sur le dossier lui-même, une fois qu'on a planté un peu le décor. Le dossier lui-même est une construction compliquée, et nous avons besoin de passer un mot sur le comparateur, qui est le comparateur maison. Le comparateur maison est ATECTURA. Il a été vu il y a quelques semaines, l'année dernière. Cela associe donc un LABA et un LAMA.

L'ENERZAIR en question se compare en priorité à ce comparateur maison. Dans l'essai de bithérapie, il y avait l'essai ATECTURA. Il y avait quatre bras qui se comparaient à une corticothérapie maison, et il y avait un bras de comparaison externe sans gestion du risque alpha, ce qui fait qu'au niveau européen, l'AMM de la bithérapie est restreinte à l'ajout. C'est-à-dire qu'elle ne comprend pas les paliers 5, mais plutôt les paliers 2 ou 3 et quelques rares paliers 4. C'est un problème que nous allons revoir.

Si nous parlons maintenant du dossier lui-même, l'essai pivotal est un essai à cinq bras dans lequel les comparaisons primaires se faisaient versus la bithérapie maison. La comparaison principale, d'ailleurs, se faisait sur le VEMS et le contrôle, mais pas sur les exacerbations. Il y avait un comparateur externe, mais c'était un critère secondaire sans aucune gestion du risque alpha. Les patients inclus étaient les gens qui étaient déjà sous combinaison, donc plutôt des patients en paliers 4 ou 5. Le critère d'efficacité était le VEMS. Le deuxième critère d'efficacité était sous forme de contrôle de l'asthme.

Il y avait toute une tripotée d'autres critères secondaires, dont les exacerbations sans aucune gestion du risque alpha. L'analyse versus le comparateur externe, c'est-à-dire le SERETIDE

DISKUS, se faisait sur ces critères, mais également en comparaison secondaire, sans aucune gestion du risque alpha.

Qu'est-ce que cela montre ? Vous avez à gauche la colonne de la trithérapie. Au milieu, vous avez le comparateur externe, pour lequel il n'y a eu aucune gestion du risque alpha. Il y avait une moyenne dose et je l'ai remise, mais elle ne fait plus partie du dossier de la commission de transparence parce que la moyenne dose avait des résultats non significatifs, et le dosage n'a finalement pas été approuvé après une réunion à l'EMA. On reste donc avec une forte dose, comparée à un comparateur externe sans gestion du risque alpha.

Cela montre que par rapport à la comparaison maison, il y a une petite augmentation du VEMS, qui est inférieur à 100 millilitres. Par rapport au comparateur externe, il y a aussi une petite augmentation, plutôt proche de 100 millilitres que de 200 millilitres. En ce qui concerne le contrôle de l'asthme, il n'y a aucune différence. Il n'y a pas de différence en termes de répondeurs sur le plan du contrôle de l'asthme. Il n'y a pas de différence sur le plan des symptômes.

En ce qui concerne les exacerbations, c'est une diapositive complexe mais je vais évacuer les deux colonnes de droite. C'est la moyenne dose, dans laquelle il n'y a rien de significatif. De toute façon, ce n'est plus dans le dossier. Vous avez donc le comparateur au milieu, et la seule comparaison significative et qui est autorisée se fait versus la bithérapie maison, et cela montre une diminution des exacerbations lorsqu'on rajoute le parasympatholytique par rapport à la bithérapie maison. Cela montre également le même type de réduction par rapport au comparateur externe, mais ce sont des comparaisons statistiquement non valides.

Il y a un essai « supportive » qui n'a pas été soumis à l'EMA. Je ne sais pas pourquoi. C'est une étude ouverte de non-infériorité, qui est une comparaison de la triple thérapie que l'on examine aujourd'hui avec une trithérapie libre, c'est-à-dire le SERETIDE avec du tiotropium. Le critère principal est une variation de score de qualité de vie. Il n'y avait aucun calcul statistique, aucune gestion du risque alpha, aucun calcul d'effectifs. Cela montre grosso modo que c'est non inférieur, aussi bien sur la qualité de vie que sur les exacerbations. On voit ici le taux annualisé, qui est de 0,36 versus le comparateur à 0,32. Grosso modo, c'est du même ordre de grandeur.

Pour résumer, le problème de ce dossier est qu'il comporte beaucoup de faiblesses méthodologiques. Le comparateur pour l'analyse primaire est une bithérapie maison qui n'est pas approuvée pour les patients qui ont été inclus dans l'essai princeps, puisqu'elle est approuvée pour les patients de palier 3 mais sûrement pas pour les patients de palier 5. Le critère principal est uniquement un critère fonctionnel. Les exacerbations ont été examinées sans aucune gestion du risque alpha et la comparaison avec la référence externe se fait également en analyse secondaire, sans aucun ajustement du risque alpha. La quantité d'effet est peu importante, d'ailleurs tellement peu importante que la dose moyenne a été retirée. Voilà les faiblesses du dossier.

Si l'on compare avec le tiotropium, qui a été approuvé en adjonction à la bithérapie, la différence fondamentale est que sur le plan méthodologique, la variation fonctionnelle est du même ordre de grandeur, très modeste, par contre les exacerbations dans le dossier de 2015

étaient un critère principal, bien que les résultats soient du même ordre de grandeur si l'on s'assoit sur la méthodologie.

Une fois que l'on a dit cela, quelle est la place thérapeutique de cette trithérapie ? La problématique est que cette trithérapie ne peut se faire qu'avec de la VENTOLINE comme traitement de la crise. Cela veut dire qu'on ne peut pas faire la stratégie SMART, qui est la stratégie de l'avant-dernière ligne de ce tableau, où l'on fait le traitement de la crise et le traitement du fond de la même manière, et qui permet une diminution des exacerbations de 50 %.

En fait, on a une petite diminution des exacerbations si on y accorde crédit, même du fait de la faiblesse méthodologique, mais qui ne contrebalance pas la diminution des exacerbations qu'on peut faire par une stratégie SMART. De plus, comme ils ont retiré la dose moyenne, si l'on veut réajuster le traitement à la baisse, comme nous essayons toujours de le faire en cherchant la dose minimale efficace, si l'on veut passer à une dose de corticoïdes inhalés moins forte, il faudra de toute façon changer de dispositif.

En conclusion de cette revue de dossier, si l'on est vraiment rigoureux sur le plan méthodologique, la démonstration n'a aucune robustesse. Si l'on est un peu plus indulgent, la place est très limitée. C'est une fraction des patients du palier 5, ceux qui ne sont pas gérés par la stratégie SMART, en acceptant de perdre le bénéfice de cette stratégie sur les exacerbations. Vu les faiblesses du dossier, je ne pense pas que l'on puisse attribuer un SMR important. Je pencherais pour un SMR faible ou modéré.

D'autre part, compte tenu des complexités de cette prise en charge, je pense qu'il est important que la prescription initiale soit faite par un pneumologue du fait de la balance bénéfice/risque très faible.

M^{me} le D^r DEGOS. Parfait, merci, vous avez été très complets tous les deux. Je pense que maintenant les gens sont bien renseignés sur la complexité de la prise en charge d'un asthme sévère. Nous allons prendre peu de questions, parce que nous avons un peu dépassé notre temps. Nous prenons une question de Jean-Pierre Thierry et une remarque de François Lacoïn, et nous nous en tiendrons là.

M. le D^r THIERRY. Serge vient de me rassurer en limitant la prescription par le pneumologue, parce que j'ai entendu parler de la mauvaise observance en France, mais dans certaines associations de patients on préfère toujours associer cela à la pertinence avant de parler de l'observance.

Cela date un peu, et je ne sais pas s'il y a des chiffres en France, mais il se trouve que les inhalateurs font partie des médicaments les plus surprescrits dans les pays où cela a été étudié. Dans NICE, en 2015, c'est 30 % de surprescription chez des gens qui n'avaient pas d'asthme tout à fait bien mis en évidence.

L'Australie aussi a montré les inconvénients à prescrire les inhalateurs en dehors de l'indication. Il doit y avoir en même temps une surmédicalisation importante et une sous-médicalisation des formes graves. Je voulais savoir s'il y avait des données comparables en

France. Serge m'a rassuré, si jamais on prenait ce produit, en le limitant à la prescription par un pneumologue.

M^{me} le D^r DEGOS.- D'accord, donc tu as la réponse à ta question.

M. le D^r THIERRY.- Je n'ai pas tout à fait de réponse à la question de savoir s'il y avait des données sur la surmédicalisation en France.

M^{me} le D^r DEGOS.- Une surprescription ou une surmédicalisation ?

M. le D^r THIERRY.- Un surdiagnostic conduisant à surprescription, les inhalateurs étant peut-être principalement prescrits par des généralistes, d'ailleurs.

M. le D^r KOUZAN.- La démarche, dans l'asthme grave, est d'abord de vérifier que c'est le bon diagnostic. En fait, très souvent, c'est un diagnostic erroné parce que c'est un problème autre. Cela commence toujours comme ça. La deuxième étape est de vérifier que ce qu'on a prescrit aux gens est correctement pris. Dans mon expérience, une fois sur deux, ce n'est pas correctement pris. Il y a une surmédicalisation, mais par « mismanagement », si je puis dire.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous avons une question courte de Jean-Christophe, puis de François Lacoin. J'ai dit qu'ensuite nous arrêtons.

M. le P^r MERCIER.- Vous avez insisté tous les deux sur l'importance de la compliance thérapeutique et les difficultés de l'obtenir. Lorsque je travaillais autrefois sur le monoxyde d'azote, à côté il y avait un groupe de l'Air Liquide qui avait développé un device que l'on appelle OPTINEB, un compteur de dose qui permettait de savoir le nombre de doses qui avaient été délivrées aux patients. Dans ce genre d'essai sur 26 semaines, avons-nous une évaluation de ces doses qui ont été effectivement délivrées aux patients ?

M. le D^r KOUZAN.- Si je peux répondre, la problématique des essais cliniques dans l'asthme, c'est que c'est totalement artificiel. Par exemple, dans cet essai, vous avez cinq bras avec du double aveugle, etc. Cela fait que les gens ont trois devices différents qu'ils doivent utiliser quatre ou cinq fois. Cela donne des données qui sont totalement hors sol.

Par exemple, quand l'industriel dit « une fois par jour c'est vachement mieux que deux fois par jour, en termes de compliance », en fait les données qu'il donne dans la littérature, c'est un essai clinique où il y avait 87 % d'observance si c'était deux fois par jour, et 93 % d'observance si c'était une fois par jour. Ce sont des chiffres complètement hors sol. C'est juste la problématique qui est difficile. Comment est-ce qu'on fait des études dans la vie réelle ? C'est très difficile.

Je peux juste ajouter que pour la BPCO, les chiffres de compliance sont absolument catastrophiques. Ils sont de 17 %. Il y a eu une étude bien faite avec quelque chose comme OPTINEB, qui montrait qu'un mois après une exacerbation — ce n'était pas du tout les gens de tous les jours — le pourcentage de gens qui utilisaient le médicament et qui l'utilisaient correctement était de 17 %. C'est catastrophique.

Dans l'asthme, c'est un peu meilleur. Dans la stratégie SMART, le fait de leur dire « ne vous embêtez pas entre traitement de fond et traitement de forme, vous ne l'utilisez qu'une fois », c'est ce qui amène un bénéfice dans les exacerbations.

M^{me} le D^r DEGOS.- Gilles Jebrak lève la main.

M. le D^r JEBRAK.- Il y a plusieurs choses. Il y a juste une coquille. L'ATECTURA n'est pas un LAMA et un LABA. C'est l'association d'un corticoïde inhalé et d'un LABA. Il n'y a pas de LAMA dans l'ATECTURA. C'est juste une coquille.

M. le D^r KOUZAN.- Oui, je me suis trompé.

M. le D^r JEBRAK.- Ce n'est pas grave, sinon le développement était parfait.

Pour répondre à la dernière question, sur une étude de 2010 qui associait les BPCO et des asthmatiques, quand il y avait quatre dispositifs, à un an il y avait 23 % d'observance, alors que dans les études, en moyenne, l'observance est de 90 %.

Comme le disait Serge Kouzan, on ne peut donc pas comparer ce qu'il se passe dans la vraie vie et ce qu'il se passe dans les études. Évidemment, dans les études le suivi fait que les gens sont beaucoup plus observants et beaucoup plus « fliques ». Vous avez raison, c'est peut-être l'avenir dans les dispositifs inhalés, nous allons peut-être nous orienter vers des éléments marquants, c'est-à-dire que l'on aura la possibilité, par des compteurs et avec des techniques de suivi internet, d'avoir une mesure de l'observance.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce sera sur le smartphone. Nous avons une dernière remarque de François Lacoïn.

M. le D^r LACOIN.- Au-delà des problèmes méthodologiques soulevés par Serge et avec lesquels je suis assez d'accord, ça vraiment beaucoup de mal à prendre position sur le sujet, justement à cause de la transposabilité des résultats des études. Je trouve qu'on a beaucoup de mal à transposer les résultats de ces études en vie réelle.

Je ne suis pas très gêné, même si Serge a raison théoriquement, puisqu'effectivement le réajustement de la corticothérapie à la baisse fait partie des recommandations. Ceci étant dit, je trouve que le problème de l'observance est tel qu'il me paraît beaucoup plus essentiel que celui du réajustement de la corticothérapie. Je ne sais pas comment faire pour prendre position sur ce type de dossier, y compris sur l'intérêt de la triple association dans le même ouï.

Pour finir, je ne suis pas tout à fait d'accord avec Serge sur le problème de la prescription réservée aux pneumologues. Nous l'avons déjà évoqué, mais je ne vois pas pourquoi on pourrait prescrire en médecine générale un outil avec deux produits et un troisième à côté, sans pouvoir prescrire les trois produits dans le même système. Je trouve que c'est parfaitement illogique. Il n'y a pas de données pour permettre de l'interdire. Cela ne me paraît pas être une bonne idée. J'ai beaucoup de mal à me décider sur le sujet.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce sont des malades qui sont généralement pris en charge dans les services de pneumologie, pour la prescription initiale de ce type de traitements.

M. le D^r KOUZAN.- Oui, ce sont des paliers 5.

M. le D^r LACON.- C'est vrai, je suis d'accord. Le plus souvent, ce sera fait comme cela, mais je trouve que quelque part, le principe même de le dire et de l'écrire n'est pas logique. C'est ce que j'avais déjà dit la dernière fois. C'est une concertation entre le pneumologue et le médecin traitant, mais à la limite cette consultation peut se faire un jour par téléphone, parce que le patient a été vu trois mois auparavant par le pneumologue, qu'on a un courrier, qu'on a échangé, qu'on le revoit au cabinet et qu'on décide conjointement de passer à une association triple. Il y a une logique, mais qui ne repose pas forcément sur une prescription réservée. Je trouve que ce n'est pas une bonne méthode sur le fond.

M^{me} le D^r DEGOS.- Bon. Je crois que nous avons fait un peu le tour de la question. Merci beaucoup de nous avoir apporté ton expertise, Gilles. Nous allons maintenant rapidement discuter entre nous pour procéder au vote.

M. le D^r JEBRAK.- Je vous laisse et je vous remercie de votre écoute. Je vous souhaite un bon vote. Au revoir.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci, à bientôt.

(M. le Docteur Jebrak quitte la séance.)

M^{me} le D^r DEGOS.- Les faiblesses méthodologiques ont été largement soulignées.

M. le P^r CLANET.- Je crois que Hugues avait une question, Françoise.

M^{me} le D^r DEGOS.- D'accord, alors une question courte.

M. le D^r BLONDON.- C'est très court. Je ne vais pas raconter ma vie. Est-ce que ce médicament correspond à un besoin des pneumologues ?

M. le D^r KOUZAN.- Je ne sais pas. La problématique, c'est qu'avec la stratégie SMART, nous avons une diminution des exacerbations de 40 % à 50 %. Ici, nous avons une diminution des exacerbations de 20 à 25 % au mieux. Très sincèrement, je ne sais pas. C'est pour cela que je laisse les deux éventualités, mais cela ne me choquerait pas qu'il ait un domaine d'approbation limité.

M^{me} le D^r DEGOS.- Y a-t-il d'autres questions ? Nous avons vu les faiblesses. Il semble quand même qu'il y ait un besoin malgré tout, et il va falloir adapter notre décision au besoin et à la mauvaise qualité du dossier.

M. le D^r KOUZAN.- Nous pouvons l'adapter en mettant un SMR faible.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui. Je pense que la façon d'adapter serait de mettre un SMR faible avec une ASMR V, de façon à ce qu'il y en ait quand même un tout petit peu de disponibles. N'en déplaise à François, je crois quand même qu'il faut le réserver aux pneumologues pour la prescription initiale.

M. le D^r KOUZAN.- Voilà, pour la primoprescription. C'est un peu dans le même palier que la prescription des biothérapies.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous l'avons fait pour les autres, donc il faut l'aligner. Pouvons-nous passer au vote ?

M. le P^r CLANET.- Les médecins généralistes ne le prescriront pas mais prescriront l'association, alors. Ils ont le droit de le faire.

M^{me} le D^r DEGOS.- Avec la téléconsultation et l'avis du pneumologue, ce sont des choses qui vont se régler d'elles-mêmes.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Après, vous pouvez aussi recommander la primoprescription pour cette trithérapie fixe, et rappeler que pour toute mise en place d'une trithérapie sur un stade avancé de l'asthme, il est important que les patients puissent revoir et avoir un avis d'un pneumologue, que ce soit fixe ou libre.

M^{me} le D^r DEGOS.- De facto, c'est comme cela. Nous passons au vote, Elisabeth ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour que ce soit bien clair si ça ne l'était pas suffisamment, je voulais vous rappeler que Monsieur Jebrak avait des liens avec plusieurs firmes intéressées. Ces liens étaient de nature à le placer en situation de conflit, mais comme après de longues recherches nous n'avons pas réussi à trouver un expert externe compétent et ayant moins de liens d'intérêt que Monsieur Jebrak, le déontologue a accepté l'audition de cette personne dans le cadre de la dérogation permise par la charte de l'expertise sanitaire. Je voulais vous le rappeler pour que vous l'ayez bien en tête.

M^{me} le D^r DEGOS.- Très bien. Nous votons l'ISP, le SMR et l'ASMR.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Au regard de vos échanges, vous allez directement quantifier le SMR ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, je crois.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il n'y a pas de souci. C'est donc ISP, la quantification du SMR et l'ASMR.

M. le D^r LACON.- Nous n'avons pas discuté de l'ISP, mais a priori il n'y en a pas.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est non pour l'ISP.

M. le D^r LACON.- Nous sommes d'accord.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultats du vote :

Absence d'ISP : 17 voix

SMR faible : 16 voix

SMR insuffisant : 1 voix

ASMR de niveau V : 16 voix

Abstention : 1 voix

(La commission s'exprime en faveur d'une absence d'ISP, d'un SMR faible et d'une ASMR de niveau V.)

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous ajoutons la primoprescription par un pneumologue.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il n'y a pas d'opposition à cela ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Il y a une réticence de François que nous avons notée, mais c'est comme cela.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela peut être adopté sans unanimité.

(La commission n'exprime aucune objection.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous maintenons donc la restriction de prescription initiale au pneumologue. A priori il n'y a pas d'opposition.

M. le D^r LACOIN.- Moi, je ne suis pas d'accord.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pardon, François n'est pas d'accord. C'est donc à la majorité. Nous allons prendre le temps de rédiger ce projet d'avis.

M. le D^r LACOIN.- Je suis d'accord avec la primoprescription concertée avec le pneumologue, mais pas réservée. Ce serait concertée avec le pneumologue, mais pas réservé.

M^{me} le D^r DEGOS.- D'accord. C'est donc à l'unanimité pour une primoprescription concertée avec un pneumologue.

M. le D^r LACOIN.- Voilà, merci.