



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 février 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. TRIXEO AEROSPHERE – Inscription

Une intervenante.- Tous les membres ne peuvent participer à cet examen et concernant les liens, Mme Chevret n'a pas de lien avec les laboratoires concernés.

M. le Président.- Sylvie, bonjour. Merci de nous rejoindre pour l'évaluation TRIEXO AEROSPHERE. La présentation va être faite par Claire Brotons, puis votre expertise par Serge Kouzan.

Mme BROTONS, pour la HAS.- Pour présenter le dossier, il s'agit d'une demande d'inscription Sécurité sociale et collectivités de TRIEXO AEROSPHERE à base de formotéro/glycopyrronium/budésonide qui est une triple association fixe dans l'indication suivante : traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un LABA ou l'association d'un LABA et d'un LAMA. Les revendications du laboratoire sont un ASMR modéré dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM, puisqu'il ne revendique que la BPCO sévère. Il revendique également une ASMR V et un ISP. À l'appui de leur demande, ils ont déposé deux études de phase 3 qui seront commentées par Serge Kouzan et Sylvie Chevret, ainsi qu'une méta-analyse de comparaison indirecte. Je laisse tout de suite la parole à nos experts.

Mme CHEVRET.- C'est un laboratoire qui présente un dossier sur la base de deux essais thérapeutiques randomisés visant à estimer l'efficacité de leur triple association par rapport à une double association. Ça a la particularité d'avoir constitué le premier essai quatre bras, puisqu'ils comparent leur triple association avec deux doses et le comparent à deux bras contrôle différents. Ils diffèrent par l'agoniste (*inaudible, 00.57.07*) de longue durée qui est donné ou un corticoïde inhalé.

Les points que j'ai à dire sont de deux ordres. Il y a deux choses. J'ai été surtout interrogée sur le contrôle du risque d'erreur de type 1, puisqu'il y a des comparaisons multiples, à la fois en termes de critères de jugement et de comparaison. Vous avez compris qu'il y a deux bras expérimentaux et deux bras contrôle et en plus, les auteurs utilisent des estimateurs différents en se plaçant dans des situations de questionnements thérapeutiques différents. Ils parlent d'*efficacy estimand*, d'*attributable estimand* et de *treatment policy estimand*.

Si je reviens sur le contrôle du risque alpha, c'est un peu une usine à gaz, mais contrôlé, d'une part du fait de la répétition des analyses, puisqu'il y a une analyse intermédiaire et ils utilisent une procédure hiérarchique qui revient à ordonner les critères de jugement et les comparaisons de sorte qu'on s'arrête, dès qu'une comparaison ne montre pas de jugement de signification. De mon point de vue, c'est fait correctement, même si c'est une usine à gaz.

La principale critique que j'ai sur ce dossier, c'est ce qu'ils appellent les *estimands*. D'abord, ils placent au premier plan un *efficacy* qui est une quantité... Si vous voulez, on estime l'effet du traitement dans une population hypothétique qui n'arrêterait jamais le traitement. On tronque une partie des données, puisqu'on censure les observations au moment où les individus changent de traitement. Il est clair que sur un plan de stratégie et de traitement, surtout pour un état, et c'est d'ailleurs ce qu'on apprend dans les petites classes, la quantité

à estimer la plus intéressante pour le prescripteur est ce qu'ils appellent le *treatment policy estimand*, c'est-à-dire quand vous faites une analyse dans l'intention de traiter sans trop regarder si les individus prennent ou non correctement leur traitement. En plus, ils utilisent une troisième approche qui correspond à l'un de leurs papiers publié l'année dernière. C'est validé par eux, mais c'est tout. Les critiques sont vraiment celle-là, le fait que l'estimation qu'ils proposent en analyse principale concerne une population qui a été modifiée, parce qu'on ne prend que les individus qui commencent le traitement et ont interrompu l'observation de l'effet, dès que l'individu arrête le traitement.

Ensuite et surtout, les raisons de l'arrêt du traitement ne sont pas du tout bien décrites. J'ai trouvé qu'il fallait les chercher et je me suis demandé si ça ne pouvait donc pas nous être relativement subjectif pour censurer les données dans l'analyse.

Je crois que j'ai résumé le gros de ma pensée.

M. le Président.- Merci. Serge.

M. le Dr KOUZAN.- Avant de faire ma présentation, je voudrais poser une question à Mme Chevret, parce que j'avais demandé qu'un avis méthodologique soit donné sur ce rapport. Le mot « *estimand* », c'est la première fois que j'en ai entendu parler avec trois déclinaisons. Si je comprends bien ce que vous avez dit, Madame Chevret, c'est un peu une analyse per-protocole idéale, si je comprends bien l'*efficacy estimand*.

Mme CHEVRET.- Le concept *estimand* n'est pas issu des essais thérapeutiques, il est issu de l'analyse des données observationnelles. C'est quand vous êtes face à une cohorte observationnelle et que vous voulez estimer l'effet d'un traitement. Effectivement, c'est la vraie vie, donc on a envie de prendre en compte ce qu'on appelle le biais d'indication ou le fait que les données soient tronquées parce qu'il y a un biais de tant de mortalité, etc. L'idée de définir clairement l'objectif de l'effet qui est mesuré a été étendue aux essais thérapeutiques. Il y a même eu une publication récente sur la Covid de statisticiens anglais qui mettent bien en avant que ça regroupe plein de choses. Ça revient à dire : sur quelle population d'intérêt je me pose la question ? Avec quel traitement ? Sur quels critères de jugement ? L'*estimand* regroupe un peu toute la question thérapeutique que vous vous posez.

Là où je trouve que les industriels exagèrent, c'est qu'ils en profitent pour changer ce qu'on apprend sur la situation expérimentale qui vise quand même à mesurer un *estimand* de ce qui est devenu le *treatment policy*. Quelle va être l'effet du traitement, si on applique une stratégie thérapeutique à une population cible ? C'est indépendamment de certains... Par exemple pour le vaccin, c'est pareil, on peut se dire qu'à l'ère de la Covid, on en a envie de savoir ce qui se passe dans la population, si les gens prennent une dose ou deux, s'ils l'ont pris correctement, etc. C'est vraiment la façon de cerner le problème, la question thérapeutique qui englobe la définition des critères de jugement de la population et de la mesure de l'effet du traitement. Par exemple, est-ce que vous allez prendre un risque relatif plutôt qu'une différence pour mesurer l'effet ? Là, c'est un peu détourné, parce qu'ils jouent surtout sur la population, plus que vraiment sur la définition du traitement et de la mesure de l'effet elle-même. Toute leur stratégie est de modifier la définition de la population, ce qui revient à dire qu'ils ne font plus d'intention de traiter. Effectivement, ils définissent des populations qu'ils appellent en « ITT modifiée », ce qui ressemble un peu à du per-protocole, puisqu'on se met

à se dire : qu'est-ce qui se passe si l'individu arrête le traitement ? Pour moi, ce sont des stratégies qui visent à estimer un effet dans une population qui correspondrait à celle que l'on veut dans un monde idéal, où tout le monde fait exactement ce qu'on a envie qu'il le fasse.

Je ne sais pas si j'ai répondu à votre question.

M. le Dr KOUZAN.- Si, je comprends que c'est une déviance par rapport à ce qu'on apprend à l'école, c'est-à-dire que quand on a un essai, l'analyse principale, c'est en ITT et pas en per-protocole.

Mme CHEVRET.- Exactement et d'ailleurs, même dans le cadre de la Covid, je pourrai vous envoyer cet article, parce qu'il est vraiment accessible et intéressant. Ils mettent vraiment en avant cette analyse en ITT tout le temps. Ils se servent un peu de l'*estimand* pour plutôt décrire : quelles mesures des effets je vais prendre ? Est-ce que c'est un risque relatif ou une différence ? Sur quels critères ? C'est dans un objectif de comparaison des résultats de différents essais, pour s'assurer que les gens se sont placés dans les mêmes conditions. Une chose est sûre, c'est qu'en termes d'*estimand*, ils ne mettent en avant que le *treatment policy*. Ils ne remettent jamais en question ces *estimands* un peu hypothétiques qui correspondent à des populations qui n'existent pas. Ils insistent bien là-dessus d'ailleurs. Ça m'a confortée dans l'idée que moi non plus... Je trouve que c'est une façon déguisée de nous vendre quelque chose dont nous savons que c'est biaisé.

M. le Président.- C'est intéressant. Serge, tu avais des éléments d'expertise et à rajouter ?

M. le Dr KOUZAN.- Oui, j'ai eu une présentation à vous faire. Je vais essayer de vous partager un PowerPoint.

J'ai quelques informations sur la BPCO. Le handicap de la BPCO est une gêne à l'expiration. Il est important de comprendre que ce n'est pas en relation directe avec le VEMS. Ça dépend beaucoup du comportement à l'effort et il peut y avoir une rétention gazeuse qui s'appelle hyperinflation dynamique. Tout ça pour dire que le VEMS n'est pas un marqueur fidèle du handicap et que ce sont les exacerbations qui sont les événements clés. Un peu comme pour l'asthme, c'est la cause de la morbidité, de la mortalité et on discerne les exacerbations modérées des sévères.

Qu'est-ce qu'on a comme traitements disponibles ? Historiquement, ça a commencé par les parasympholytiques de courte durée d'action, puis il y a une dizaine ou une quinzaine d'années sont arrivés les parasympholytiques de longue durée d'action. Les bêtamimétiques se sont rajoutés par la suite. Il y a à la fois une synergie avec les corticoïdes, comme dans l'asthme et une synergie avec les parasympholytiques. Les corticoïdes inhalés, par opposition avec l'asthme, on est dans une situation où il y a cortico-résistance. De plus, la courbe dose-réponse est plate aux doses fortes, ce qui veut dire que le différentiel entre une dose moyenne et une dose forte est parfois nul. Pour la BPCO, le traitement inhalé n'est pas concevable, s'il n'y a pas eu de prise en charge intégrée dans laquelle il y a un trépied dont le plus important est bien sûr l'arrêt du tabac, sinon, la pathologie continue à évoluer.

Le deuxième élément important du trépied est le médicament à activité physique qui s'appelle la réhabilitation respiratoire. C'est un effet clinique majeur. Ce sont aussi les médicaments à

inhaler dont la taille d'effet est en général médiocre. Il faut aussi savoir que la *compliance* dans la vraie vie est catastrophique. Il y a deux ans ou trois, un papier montrait qu'un mois après une hospitalisation pour exacerbation, il n'y avait que 17 % des patients qui utilisaient correctement et régulièrement ce qu'on leur avait prescrit. C'est très important à mémoriser.

Avant de parler de l'état du dossier, je voudrais aussi vous dire qu'il y a un gros mésusage, c'est-à-dire qu'il y a beaucoup de patients qui sont dans des catégories pour lesquelles la corticothérapie n'a aucun intérêt, c'est-à-dire les catégories A, B et C qui reçoivent des traitements contenant de la corticothérapie. Le chiffre encadré en rouge qui fait à peu près 40 %, c'est donc une cohorte de prescription française qui est d'ailleurs la cohorte COLIBRI qui a été générée en Savoie, là où j'exerce. Ce mésusage existe aussi chez les Britanniques qui pourtant sont beaucoup plus sereins vis-à-vis des abus médicamenteux. Vous voyez cette courbe et la partie bleu foncé, c'est la proportion de gens qui sont sous corticothérapie dans des catégories où la corticothérapie n'a aucun intérêt. Entre 2005 et 2015, on est passé des trois quarts à la moitié. Il y a donc encore la moitié de gens qui n'en ont pas besoin qui est toujours sous corticothérapie inhalée et c'est une cohorte de médecine générale.

La BPCO est évaluée actuellement non seulement sur les EFR, comme dans l'ancien temps, avec des catégorisations en fonction de la fraction de VEMS par rapport à la théorie, mais également à droite de la diapositive, selon qu'on ait des symptômes. C'est l'abscisse où il y a le CAT et le MRC. Soit on a des symptômes, soit on n'a pas de symptôme. En ordonnée, soit on a des exacerbations, soit on n'en a pas. On a donc quatre catégories, A, B, C et D, A étant celle des gens les plus légers, puisqu'ils ont un peu de symptômes et pas d'exacerbation. Il est donc évident que le besoin thérapeutique prépondérant est le sous-groupe D. Il y a actuellement des propositions thérapeutiques dans un consensus qui s'appelle Gold et vous voyez que là où on propose de mettre le plus de médicaments, c'est également dans ce groupe D, c'est-à-dire des gens qui ont des symptômes et ont fait des exacerbations.

Une fois qu'on a dit ça, le dossier présenté est le troisième dossier de trithérapie. C'est un dossier qui a mis deux ans à passer la barrière de l'EMA, parce que la première étude qui avait été présentée, qui n'est pas celle dont je vais parler tout de suite, mais la suivante, n'était pas ciblée sur les exacerbations qui sont maintenant l'*end point* qu'on demande de manière principale ou co-principale.

Il y a deux grandes études dans ce dossier. La première est celle qui a emporté le morceau pour l'AMM et s'appelle ETHOS. En gros, ce sont des gens qui étaient BPCO, avaient encore des symptômes, avaient fait des exacerbations et étaient sous deux médicaments à inhaler. Ce qu'il faut savoir, c'est qu'aussi bien dans les études BPCO qu'asthme, il y a un genre de *wash out*. Une fois qu'on a *screené* les patients, on les met dans une situation de « mieux bénéficier du traitement », c'est-à-dire qu'on les sous-traite. On enlève parfois les médicaments précédents et là, en l'occurrence, on pouvait leur laisser simplement la cortisone et un parasympatholytique de courte durée d'action. Quoi qu'il en soit, après ce *wash out*, il y a eu quatre bras sur une année. Il y avait la triple thérapie à forte dose qui est la triple thérapie pour laquelle l'industriel demande le remboursement. Il y avait aussi un bras dose moyenne de corticothérapie, avec toujours la même dose de sympathomimétique et de parasympatholytique. Il y avait deux comparateurs « maison » avec corticoïdes LABA ou un bras LABA/LAMA.

Le critère principal, c'étaient les observations et l'évaluation se faisait sur selon la méthode des *estimands*. De ce que j'ai compris de ce qu'a dit Mme Chevret, la gestion du risque alpha est correcte, même si c'est une usine à gaz, mais ils noient le poisson de l'*estimand* et c'est plus du per-protocole que de l'ITT, si je comprends bien l'explication. Quoi qu'il en soit, voilà la courbe des exacerbations moyennes et sévères. Vous avez quatre bras. Les bras bleus et rouges, ce sont ceux qui ont la trithérapie, avec de la corticothérapie inhalée, soit la dose forte, soit la dose moyenne. On voit d'ailleurs que dose forte et moyenne font exactement le même effet sur les exacerbations. La courbe verte, la moins efficace, c'est la courbe qui comprend les deux groupes bronchodilatateurs LAMA et LAMA. La courbe marron est le bras contenant les corticoïdes LABA. En dessous, vous voyez les taux relatifs de diminution des exacerbations, de moins 14 % à moins 25 % en fonction de la comparaison. C'était le critère principal.

Il y a d'autres critères. C'est très simple, pour tous les autres critères, le différentiel était peu pertinent pour le VEMS. Je le réexposerai à la fin, quand on fait le tableau comparatif avec les deux autres trithérapies. Pour tous les autres critères, que ce soit la qualité de vie ou les scores cliniques, le différentiel était en dessous du minimum cliniquement pertinent. Par exemple pour la qualité de vie, le minimum est de 4 et là, c'était moins un virgule quelque chose. Sur le critère principal, les exacerbations, il y a une différence pertinente et pour tout le reste, il n'y a pas de différence pertinente.

Un autre point important est qu'il y a un différentiel d'efficacité en fonction des éosinophiles. Sur cette diapositive, les aires bleues et beiges, ce sont les bras qui comportent de la cortisone. Le bras violet est celui qui ne comporte pas de cortisone. On voit que quand les éosinophiles montent, le bras violet s'écarte des bras jaunes et bleu et c'est donc moins efficace, puisque c'est vers le haut, c'est en nombre d'exacerbations. Au-dessus de 150 éosinophiles, il y a un différentiel d'efficacité selon qu'il y ait de la corticothérapie inhalée ou pas. Par contre, en dessous de 150, il n'y a donc pas de différentiel, pas d'effet de l'ajout de la corticothérapie inhalée.

Le dernier point dont il faut discuter dans ce dossier et que l'industriel mettait en avant est qu'il y avait un petit différentiel de mortalité entre les trois bras qui varie de 1,3 % pour la trithérapie à forte dose à 2,3 % pour la bithérapie ne comportant pas de LABA/LAMA. Ce point a été longuement discuté au niveau de l'EMA. Quand on décortique les décès, les trois quarts des décès sont en cours de traitement, mais un quart des décès survient après l'arrêt du traitement et la moitié des décès est d'origine cardiovasculaire. Un quart seulement est d'origine respiratoire. L'analyse de l'EMA est que les décès sont le reflet d'une population âgée comorbide. La revendication de l'industriel a été retirée du RCP. En tant que *background* historique, je rappelle qu'il y a une dizaine d'années, une étude bithérapie avait montré une tendance à un différentiel de mortalité. Par la suite, une grosse étude de mortalité avait été faite avec cette bithérapie et il n'y avait pas eu de confirmation de cette tendance. En tout état de cause, en ce qui concerne la mortalité, aujourd'hui, on ne peut donc pas le retenir et s'il fallait le retenir, ce ne serait que si une étude spécifique était réalisée sur ce critère précis.

À côté de cette étude principale, il y avait une étude qui s'appelle KRONOS qui était l'étude principale, il y a deux ans et pour laquelle l'EMA a refusé l'AMM. C'étaient quatre bras, dont un bras ouvert. Il y avait une bithérapie de référence qui est le SYMBICORT qui est une association de corticoïdes et de LABA qui était en ouvert. Ce qui avait bloqué, c'était que les

critères étaient uniquement fonctionnels et l'amélioration était entre 22 et 104 ML, ce qui n'est pas beaucoup. Par contre, il n'y avait pas d'effet sur les exacerbations.

Voilà en ce qui concerne la trithérapie. Ce qu'il faut aussi mentionner, c'est que comme ce sont des comparateurs maison, il faut envisager leur validité. Pour le LABA/LAMA, il y a eu une AMM en octobre 2018 qui a été accordée par l'EMA. Je dois dire que c'est une AMM avec beaucoup d'indulgence, parce qu'il n'y avait que des différences pyrométriques et il n'y avait pas de donnée sur les exacerbations, mais c'est comme ça. En ce qui concerne l'aspect bithérapie corticoïde/LABA, deux études ont été versées au présent dossier, avec des critères primaires encore une fois fonctionnels et non pas exacerbation. Au niveau exacerbation, il y a un désavantage par rapport à une bithérapie qui est dans le commerce, SYMBICORT, mais il y a un discret avantage par rapport à la corticothérapie inhalée seule. Toujours est-il que c'est passé au niveau de l'EMA et je n'ai donc rien d'autre à dire là-dessus.

En ce qui concerne la tolérance de cette trithérapie, je commence par le bas de la diapositive. Il y a une incidence des pneumonies qui est augmentée et est du même ordre de grandeur que dans les autres corticothérapies inhalées dans les BPCO. Ils ont fait une étude spécifique sur la densité osseuse en bas et on voit que dans les deux bras qui comportent de la corticothérapie inhalée, il y a une petite baisse de la densité osseuse, alors que dans le bras où il n'y a pas de corticothérapie inhalée, il n'y a pas de variation négative. Il est sûr que ce sont des petits (*inaudible*, 01.20.23.), parce que c'est une étude qui ne dure pas très longtemps, mais il y a quand même un signal pour dire qu'il y a une imprégnation corticoïde systémique, ce qui n'est pas du tout étonnant.

Comment se positionne sur cette diapositive quasi-finale cette trithérapie par rapport aux deux autres ? La trithérapie dont on parle aujourd'hui est celle de la colonne de droite. En gros, il y a les mêmes problèmes méthodologiques que dans les deux autres, c'est-à-dire qu'on prend des patients, on allège les traitements et il y en a qui sont déjà sous trithérapie. Déjà 40 % étaient sous trithérapie. On n'est donc du tout dans une problématique d'essai où les gens ne vont pas bien et on passe de deux à trois. Non, là des gens allaient bien et on les a rendus un peu malades, mais c'est le même biais que partout. En ce qui concerne les exacerbations, en deuxième ligne, on voit que la taille d'effet oscille entre 13 % et 24 % de réduction selon qu'il s'agit *versus* bronchodilatateur pur ou *versus* corticothérapie et du même ordre de grandeur que les deux autres. En ce qui concerne la qualité de vie, c'est la même chose que les deux autres, c'est-à-dire qu'il y a des petites différences, mais qui n'atteignent jamais la différence minimale cliniquement pertinente. Concernant le VEMS, ce sont des gains mineurs.

En gros, quelle est la problématique ? C'est grosso modo un dossier équivalent aux deux autres, à la restriction près que cette histoire d'*estimand* per-protocole me gêne quand même un peu. Sinon, une fois qu'on a dit ça, il faut prendre deux choses en compte. Premièrement, on est dans un monde où même les spécialistes abusent de la thérapie inhalée et ne la prescrivent pas de manière discriminée. Il y a une nécessité importante de réduire le mésusage. D'autre part, il y a une modulation de l'efficacité en fonction des éosinophiles. Ça avait déjà été le cas dans les deux autres essais qu'on avait examinés, il y a deux ans et un an. À l'époque, ce n'était pas suffisant pour en faire des recommandations, mais il y a eu des *guidelines* européennes qui ont été publiées par la société européenne, il y a quelques mois, et de même dans Gold, qui disent qu'en dessous de 100 éosinophiles par millimètre cube, il

n'y a probablement pas d'intérêt de prescrire de la corticothérapie inhalée. Entre 100 et 300, c'est une zone de certitude intermédiaire. Au-dessus de 300, bien sûr toujours si les gens ont des exacerbations, il semble qu'il y ait une efficacité raisonnable.

Voilà, en gros, ce que je voulais dire au sein de ma présentation.

M. le Président.- Merci, Serge. Y a-t-il des questions ? Il y a une remarque de François.

M. le Dr LACOIN.- Merci, Serge, pour cette présentation parfaitement claire, que je partage complètement, sauf la dernière ligne, mais tu t'y attendais. Je ne voulais pas focaliser le débat là-dessus, mais je voudrais quand même revenir un peu dessus. Je ne sais pas quelle est la marge de manœuvre de la CT sur ce genre de sujet, sur la prescription réservée ou pas. Je ne sais pas non plus s'il y a une doctrine sur le sujet de la prescription réservée. J'aimerais bien qu'on en parle un jour en dehors d'un médicament spécifique, parce qu'il ne s'agit pas de marquer telle ou telle catégorie de médecins, etc., mais d'en discuter de façon plus générique, si je puis dire. Autant je suis d'accord que sur des critères liés à la pathologie, il puisse y avoir une prescription réservée, parce que c'est une pathologie qui est rare, exceptionnelle, que certains spécialistes connaissent bien, autant je suis d'accord sur le fait qu'avec certains médicaments qui ont un danger particulier, on puisse avoir une prescription réservée, ce qui me paraît parfaitement légitime. Dans le cadre de la BPCO, ce n'est pas le cas, même s'il y a un danger très particulier, mais c'est une pathologie que globalement, tous les médecins connaissent à peu près. Je suis d'accord avec toi, il y a un mésusage, on est bien d'accord là-dessus. Ce n'est pas simplement le fait des généralistes, mais aussi des pneumologues, tu l'as dit tout à fait honnêtement.

Surtout, je trouve que si dans notre doctrine, nous mettons le mésusage comme un critère de cette prescription réservée, à mon avis, nous serons enquinés. Grosso modo, le mésusage existe avec 90 % des médicaments, plus ou moins, mais il y en a tout de même un certain nombre où il y a un sacré mésusage. Par exemple, si on pense aux IPP actuellement, on pense aux rétinoides, à la colchicine. À voir les chiffres de l'ANSM, on peut même penser au paracétamol, aux statines en prévention primaire. Le mésusage est extrêmement répandu. Si on prend ce critère-là à mon avis, on va avoir des soucis, parce qu'on va réserver à peu près tous les médicaments à une catégorie.

En plus, je ne crois pas que ce soit un bon moyen d'améliorer la pratique et l'usage, parce que réduire la prescription, c'est aussi réduire l'intérêt à une pathologie pour une catégorie de professionnels. Plus on réduit son intérêt à une pathologie, plus on va diminuer la prise en charge. Si je ne peux plus prescrire dans la BPCO, comment est-ce que je vais m'intéresser à ce qui est fondamental, à l'arrêt du tabac, bien plus que les médicaments ? Il faut être vigilant là-dessus, parce que sinon, on cible des gens et je ne crois pas que ce soit une bonne façon de résoudre le problème.

M. le Dr KOUZAN.- Si je peux répondre, sur la prescription dans la BPCO, je proposais la primo prescription. Toutes les autres options sont disponibles, en particulier la bithérapie de deux bronchodilatateurs qui est adéquate pour trois quarts des patients BPCO vus par les spécialistes. Personnellement, je crois qu'il est plus facile de commencer à éduquer un nombre réduit de personnes et après, il peut y avoir un effet par ricochet. Sinon, je vois très bien la pression des délégués, même à l'hôpital. Quand ils me racontent comment ils font en

ville, c'est pernicieux. Il va y avoir « l'avantage » d'avoir une seule formulation, d'utiliser une fois par jour et il va y avoir des tombereaux de médicaments déversés de manière inutile. Le seul truc qui fait que je reste serein, c'est que comme la *compliance* est mauvaise, ça va juste remplir les tiroirs des gens et ils ne vont pas s'en servir plus que les autres. Sinon, très sincèrement, je crois que sur la trithérapie avec la corticothérapie inhalée, déjà que les idées ne sont pas claires auprès des pneumologues, avec l'évolution en particulier de l'adéquation en fonction des éosinophiles, en fonction des exacerbations, il est important de pouvoir limiter dans un premier temps, en sachant que c'est la primo prescription. De toute façon, si le médecin peut prescrire une corticothérapie inhalée en monothérapie, elle est déjà largement disponible.

M. le Dr LACQIN.- Y compris avec deux produits et on peut donc avoir une trithérapie. L'éducation par l'interdiction, je ne suis pas sûr que ça ait déjà marché, que ce soit pour la prescription des médicaments ou l'éducation de nos enfants.

M. le Président.- J'avoue que c'est un sujet qui me met toujours un peu mal à l'aise. De principe, je suis de l'avis de François, parce que si on veut offrir à la population le meilleur niveau de la médecine générale, il faut qu'elle sache et qu'elle choisisse. Maintenant, il est sûr qu'il y a des cadres très particuliers, dont on discute régulièrement, pour lesquels j'aimerais bien qu'on se donne une conduite globale. Est-ce qu'on réserve ça aux pathologies rares ou pas ? Est-ce qu'on réserve ça aux pathologies graves ou pas ? Est-ce qu'on réserve ça à l'incidence des effets secondaires ou pas ? Est-ce qu'on réserve ça au mésusage ? Il y a plein, plein de critères. Ce qui m'ennuie pour trancher et d'ailleurs, je n'irai ni dans un sens ni dans l'autre, non pas par lâcheté, mais par manque de rigueur, c'est qu'on ne s'est pas donné de directive vis-à-vis de ces prescriptions réservées. Il y en a qui coulent de source et l'oncologie en est un très bon exemple, mais pour de tels produits, je ne sais pas ce qu'il faut faire. Je suis très mal à l'aise, parce qu'on n'a pas de conduite dictée au sein de la commission. Tout ne relève pas de nous, d'ailleurs. Il y a des éléments qui relèvent peut-être de l'ANSM, mais je trouve que nous manquons d'homogénéité dans nos avis et chaque fois, le débat est toujours le même. Si vous avez remarqué, c'est toujours un peu la même chose. Je vous dis ça à propos de cette trithérapie, mais j'aurais pu le dire à propos de n'importe quel autre sujet.

M. le Dr KOUZAN.- Personnellement, je n'ai pas d'idée très forte ni dans un sens ni dans l'autre. Je ne sais pas non plus. Par contre, il y a quelque chose que je n'ai pas dit et qui me chiffonne, c'est que la dose pour laquelle le remboursement est demandé est la forte dose, alors que la dose moyenne a le même effet sur les exacerbations et est passée à la trappe.

M. le Président.- C'est important. François, j'ai envie de dire que malheureusement, en réponse à ton commentaire que je comprends tout à fait, la grande difficulté, et il ne faut pas le faire, c'est la grande inégalité entre les médecins généralistes. Le problème est là.

M. le Dr LACQIN.- Je suis d'accord. Je ne nie pas le mésusage et les généralistes, je ne suis pas là pour défendre ça. Simplement, le sens de ma question, Pierre, c'est ce que tu disais. Je trouve que si on avait des éléments un peu plus précis de doctrine pour prendre une décision sur ce sujet-là, ce serait bien.

M. le Président.- Je suis d'accord. C'est un sujet pour le séminaire, tout à fait, Étienne. Le séminaire va durer une semaine.

M. le Pr CLANET.- Je ne veux pas rallonger ce débat, mais je voulais prendre la parole sur un point particulier. Comme toi, d'habitude, je suis plutôt dans la défense de la façon dont François le soulevait, mais je voudrais attirer votre attention sur une étude référencée ce matin dans l'APM. Je n'ai pas eu le temps de l'analyser, elle est faite sur le SNDS et c'est pour l'asthme. C'est une analyse de personnes qui ont un asthme grave et sont mortes de cet asthme. Il y a une analyse rétrospective dans les deux ans qui viennent. Il y a premièrement une insuffisance d'indication des corticoïdes, alors que là, il y a une indication. Il y a donc aussi une difficulté. Deuxièmement, près de la moitié des personnes qui sont mortes de l'asthme n'ont pas eu recours à un pneumologue. Pour ces malades, en particulier ces malades graves, je ne sais pas qui doit prescrire, mais la concertation avec le spécialiste pour la prescription de médicaments dans une situation complexe me paraît extrêmement importante.

M. le Dr KOUZAN.- Je suis d'accord avec Aymeric qui dit que le mésusage est loin d'être réservé aux généralistes. C'est la même proportion. Personnellement, je pense qu'il est plus facile « d'éduquer » 15 000 pneumologues ou je ne sais pas combien nous sommes, que 200 000 généralistes. C'est peut-être une question d'efficience, de nécessité de changement d'attitude. Encore ce matin, j'ai aussi lu quelque chose concernant des modifications d'attitude concernant des traitements qui ont un impact beaucoup plus important sur la survie. Il y a un délai de dix ans entre le moment où l'évidence apparaît dans la littérature et l'adoption par la majorité des prescripteurs. Il est sûr qu'il n'est pas facile de changer.

M. le Président.- C'est complexe, mais il est vrai qu'il faudrait qu'on aborde ce sujet de manière plus globale. Valérie avait une remarque.

Mme le Dr GARNIER.- C'est pour rebondir sur le même sujet. Au-delà même de la primo prescription, ce qui pose à mon avis plus de problèmes, c'est de la réévaluation du traitement en cours. Pour une trithérapie dans l'asthme, on a récemment suggéré non pas la primo prescription réservée, mais que le généraliste puisse le faire en concertation avec le spécialiste. Je crois que c'est la bonne solution, parce que ce qu'on voit dans le parcours du patient et encore plus actuellement accentué par la crise, c'est que des patients ne veulent plus se déplacer chez leur pneumologue. Ce serait plutôt faciliter la relation du généraliste avec le spécialiste, sous forme téléexpertise, par exemple, plutôt que d'exiger une primo prescription par un spécialiste. En plus, c'est une pathologie très courante qui est traitée couramment en routine par les médecins généralistes. Ça ouvrirait plus le champ de l'optimisation du parcours patient, plutôt que de la restriction pure.

M. le Président.- C'est là où le bât blesse, parce que ça rejoint Michel, les formes graves ne peuvent plus être traitées que par le généraliste. Après, il faut donc définir les formes graves, celles qui doivent être traitées en binôme ou pas. Pour le coup, je ne suis absolument pas expert et je ne suis pas généraliste non plus, mais je ne crois pas qu'elles relèvent toutes du pneumologue. Il faut que le généraliste identifie les formes graves d'asthme ou de BPCO pour travailler en binôme avec le pneumologue. Ce serait l'idéal, mais là aussi, il faut des critères qui permettent de définir le moment où le malade doit être pris en binôme. Du coup, c'est une problématique qui rejoint toutes les spécialités. C'est vraiment extrêmement complexe. D'ailleurs, il faudrait peut-être que la démarche et le raisonnement viennent des généralistes, avec un maximum de loyauté, que ce ne soit pas de l'appropriation, mais qu'ils établissent leur champ d'action en fonction du degré de gravité des maladies. C'est un autre débat, on ne va pas se lancer là-dedans.

Jean-Pierre a un commentaire à faire.

M. le Dr THIERRY.- On en avait parlé pour l'asthme, la surprescription d'inhalateurs est vraiment très documentée. Souvent, on s'aperçoit qu'il y a une surprescription, surtout quand on monte en gamme dans les cas légers et qu'il y a effectivement une sous-prescription dans les cas les plus graves. Je crois que c'est décrit sur l'asthme.

Je trouve que la téléexpertise est une bonne idée. C'est très peu utilisé en France, mais c'est inscrit à la nomenclature des actes.

M. le Dr BINARD.- De plus, c'est remboursé pour les ALD, les choses comme ça.

M. le Pr CLANET.- Je reviens au dossier, parce que je crois qu'on est en train de perdre un peu de temps, pas tout à fait mais...

M. le Président.- Si, si.

M. le Pr CLANET.- Je voudrais poser une question à Serge. Lorsque (*inaudible, 01.38.38*) trithérapie, si je me souviens bien, on n'avait pas pris le critère des éosinophiles. Là, tu nous le proposes. Est-ce qu'il y a eu une évolution dans les recommandations ? Est-ce que c'est quelque chose qui est confirmé ou pas ?

M. le Dr KOUZAN.- La réponse est oui. Finalement quand tu prends les trois essais de trithérapie, ainsi que d'autres essais de bithérapie, en particulier les essais qui ont évalué le retrait des corticoïdes, tu vois que le nombre d'éosinophiles circulants est un déterminant important de l'efficacité des corticoïdes inhalés, à tel point que des *guidelines* sont sortis en novembre 2020 dans le RJ. Il y a une différence par rapport à il y a un an ou deux ans et ça s'est substantié, si je puis dire. C'est pour ça que je propose que dans la stratégie, il y ait une ligne consacrée à cela.

M. le Pr NIAUDET.- Il me semble qu'on avait déjà parlé des éosinophiles dans une précédente...

M. le Dr KOUZAN.- On en avait parlé, mais à l'époque, c'était : « Oui, c'est quelque chose d'intéressant qui commence à émerger. », mais maintenant, c'est suffisamment fort pour que des *guidelines* soient publiées.

M. le Pr QUEYFFIER.- Si vous le permettez, je voudrais revenir sur les critères de jugement. Le critère de jugement principal a une certaine pertinence clinique. Il est sûr qu'il est mieux de passer l'hiver ou l'année sans faire d'exacerbation moyenne, modérée ou sévère. Il est encore mieux de survivre. *A priori*, les bénéfices ou les différences de risques ne sont peut-être pas complètement négligeables en relatif et en absolu, ils deviennent extrêmement modestes. *A priori*, sur ce que j'ai vu, sauf erreur de ma part, elles ne sont pas très différentes en termes d'ordre de grandeur pour la mortalité entre les groupes ou pour le pourcentage de patients ayant des exacerbations. Du coup, je me demande si la mortalité totale n'est pas le seul critère réellement valable pour de tels médicaments. Visiblement, il y a tout de même des arguments assez forts pour penser qu'il y a un impact sur le choix du médicament en termes de mortalité. Du coup, est-ce que faire une exacerbation de plus ou de moins par rapport à la mortalité est vraiment pertinent ?

M. le Pr NIAUDET.- Où est-ce que tu mets la qualité de vie, les arrêts de travail ? Ce ne sont pas des critères importants ?

M. le Dr KOUZAN.- Sur les arrêts de travail, c'est en général une population qui est largement retraitée. Sinon, la qualité de vie est impactée de manière très modeste. Les exacerbations, surtout quand elles se répètent, c'est quand même le critère en rapport direct avec la mortalité.

M. le Pr GUEYFFIER.- Là, tu l'interprètes comme un critère intermédiaire. Si tu as la mortalité directement et surtout, si tu as le même différentiel de mortalité et de pourcentage de patients qui font des exacerbations, je trouve que l'exacerbation n'a plus aucun intérêt.

M. le Dr KOUZAN.- Ce n'est pas tout à fait ce que je voulais dire. Il est vrai que ceux qui font des exacerbations multiples sont plus à même de mourir, mais l'exacerbation est une étape très significative, dans la mesure où pendant un mois, deux mois, voire trois mois, parce que les gens mettent deux à trois mois pour revenir au statu quo ante, il y a une détérioration clinique majeure. L'exacerbation en soi dans la BPCO est un évènement cliniquement très pertinent.

M. le Pr GUEYFFIER.- Je ne doute pas qu'il y ait une pertinence, mais par rapport à la mortalité, il me semble que les différentiels sont du même ordre. Quand tu as des différences d'impact en termes de différence de risque qui est du même ordre, la mortalité prime quand même.

M. le Dr KOUZAN.- Non. Par exemple, là, il y a un différentiel qui va de 12 % à 24 % sur les exacerbations et il n'y a pas d'effet significatif sur la mortalité.

M. le Pr GUEYFFIER.- Parle en absolu, si te plaît, en différence de risques.

Mme CHEVRET.- J'ai oublié de dire quelque chose qui m'a un peu chagrinée, à savoir le fait qu'ils utilisent l'incidence. Ils calculent une incidence en exacerbation, sur un an, pour des gens qui font en moyenne plutôt deux ou trois exacerbations par an, mais pas cinquante. Les chiffres sont faibles. Dans tout ce fatras, comment on repère quelqu'un qui va faire dix exacerbations et quelqu'un qui n'en a fait qu'une dans l'année ?

M. le Dr KOUZAN.- La réponse est simple. Par exemple, on sait que quelqu'un qui en fait deux ou trois ou va en refaire... Les suivis longitudinaux montrent que quelqu'un qui a fait une exacerbation peut ne pas en faire pendant un an ou deux.

Mme CHEVRET.- Le fait qu'il n'y ait qu'un suivi d'un an m'avait aussi gênée. Ils parlent d'incidence annuelle, mais ils ont juste un suivi limité à une année. Quand on voit les chiffres d'incidence de 1,11 ou 1,22, c'est faible.

M. le Dr KOUZAN.- On est dans un domaine de pathologies où la taille de l'effet des médicaments est supermédiocre.

Mme CHEVRET.- Oui, la taille est médiocre aussi parce qu'on est dans une population où l'événement compté est rare. S'il y en a deux par an, passer à un...

M. le Dr KOUZAN.- Je suis d'accord, ce sont des tailles d'effets médiocres.

Un intervenant.- L'effet de la cortisone dans la BPCO n'a rien à voir avec l'asthme.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Je me permets d'intervenir pour vous rappeler le *timing*. Peut-être que les points sont clairs, en tout cas pour voter sur ce médicament. On a bien compris qu'il y avait des difficultés sur certains aspects qui nécessitent d'en parler à froid. Je ne sais pas si c'est bon pour vous.

Mme le Dr DEGOS.- Je suis d'accord avec Mathilde, on ne va pas progresser sur le sujet maintenant. Il faut qu'on passe au vote sur ce dossier.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Mme Chevret est avec nous et il faudrait qu'on puisse la libérer.

Mme CHEVRET.- Merci beaucoup, au revoir.

Mme le Dr DEGOS.- On va donc passer au vote.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Françoise, il y a des mains levées.

Mme le Dr DEGOS.- Patrick.

M. le Dr SILVESTRE.- Je voulais simplement faire une remarque sur la prescription limitée aux pneumologues, que je trouve parfaitement justifiée. La BPCO demande hélas des explorations fonctionnelles précises, que je ne peux pas faire dans mon cabinet, que je confie au pneumologue qui m'indique s'il y a besoin d'une mono, bi ou trithérapie. C'est tout. J'avais déjà émis cette opinion sur une précédente trithérapie et je ne changerai pas. Le pneumologue est indispensable à la prescription de la trithérapie.

Mme le Dr DEGOS.- Merci de ce commentaire. Il n'y a pas d'autre commentaire ? On va essayer de passer au vote. La firme demande l'inscription dans un périmètre restreint de l'AMM limitée aux patients ayant une BPCO sévère, SMR modéré, ASMR V et ISP.

Les autres (*inaudible, 01.47.10*) fixes, vous pouvez nous rappeler ce qu'elles ont eu, s'il vous plaît, Claire ?

Mme BROTONS, pour la HAS.- C'était TRIMBOW et TRELEGY avec un SMR modéré dans la BPCO sévère avec une ASMR V et pas d'ISP.

Mme le Dr DEGOS.- Les comparateurs ont donc modéré ça.

Mme BROTONS, pour la HAS.- Oui et BPCO sévère.

Mme le Dr DEGOS.- C'est ce que demande la firme.

M. le Dr KOUZAN.- La seule chose qu'elle demande est l'ISP et il n'y a pas plus d'intérêt que pour les autres. On peut voter alignement ?

Mme GRANDE, pour la HAS.- Oui, vous pouvez voter alignement, en sachant qu'un autre point dans les deux votes précédents a été rappelé par Claire, à savoir la restriction de la primo prescription uniquement aux pneumologues pour des raisons de mésusage et pour encadrer la prescription. Vous pouvez voter l'alignement, mais qui implique du coup un SMR modéré

restreint sur les sévères, une ASMR V, pas d'ISP, un SMR miroir modéré et une restriction de la primo prescription.

M. le Pr CLANET.- Est-ce que l'AMM restreint ou pas ?

Mme GRANDE, pour la HAS.- L'AMM est large.

Mme le Dr DEGOS.- On va passer au vote, parce que les discussions ont été largement faites. On vote ISP, SMR, ASMR, restriction et il faut faire le vote en miroir. Il y a cinq votes. Élisabeth, on peut tout faire à la fois ? On pourrait aligner et ne garder que la prescription, puisque le miroir est bon.

M. le Pr NIAUDET.- Tu ne vas pas faire un non-alignement, si tous les autres sont alignés.

Mme le Dr DEGOS.- C'est mon avis, peut-être aussi le tien, mais les gens ne sont peut-être pas tous d'accord.

Un intervenant.- Si le vote n'est pas un alignement, à ce moment-là, on verra.

Mme le Dr DEGOS.- On vote l'alignement et on verra si ça passe ou pas.

Mme GRANDE, pour la HAS.- D'accord. Je répète bien que l'alignement, c'est l'ISP, le SMR restreint, l'ASMR V, le SMR insuffisant en miroir et la restriction primo prescription aux pneumologues.

Mme le Dr DEGOS.- C'est bien clair pour tout le monde ? Alignement, pas alignement, on y va, Élisabeth.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultats du vote :

SMR modéré dans les formes sévères de BPCO : 19 voix

Contre : 1

ASMR de niveau V : 19 voix

Contre : 1

SMR insuffisant en miroir : 19 voix

Contre : 1

Restriction de la primo prescription aux pneumologues : 19 voix

Contre : 1

(La commission s'exprime en faveur d'un SMR modéré, d'une ASMR de niveau V, d'un SMR insuffisant en miroir, d'une restriction de la primo prescription aux pneumologues.)

M. le Dr KOUZAN.- Est-ce qu'on peut mettre qu'on regrette que la forme de la dose moyenne ne soit pas mise à disposition, parce que ça a le même effet ?

Mme GRANDE, pour la HAS.- Tout à fait, vous pouvez même le demander. Vous vous interrogez sur la non mise à disposition de la dose moyenne. Tout à fait, on peut le mettre dans la partie recommandations.

Est-ce bon pour Claire ? Est-ce qu'on peut l'adopter sur table ou pas ?

Mme BROTONS, pour la HAS.- C'est bon pour moi.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Françoise, si vous en êtes d'accord et qu'il n'y a pas d'opposition de la CT, on pourrait l'adopter sur table.

Mme le Dr DEGOS.- Il n'y a d'opposition à l'adoption sur table ? C'est adopté sur table.

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