



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 mars 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

Mme GATTULLI, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n’y a pas de dépôt.

(Damien DORIZON, Dr Viviane OFFNER, Pr Nicolas ROCHE entrent en séance.)

M. COCHAT, le Président.- Bonjour à nos collègues du laboratoire. On va analyser ENERZAIR. Nous allons d’abord présenter le produit en interne. Ensuite, on vous laissera 15 minutes de discussion et de présentation et 15 minutes d’interaction entre la CT et vous. Ensuite, on vous demandera de nous laisser pour que l’on discute et que l’on vote.

Chef de projet, pour la HAS.- Nous voyons en audition le laboratoire Novartis pour la spécialité ENERZAIR BREEZHALER, que vous avez examinée le 3 février. C’est une trithérapie fixe à base de LABA, LAMA et CSI, indacatérol, glycopyrronium et mométasone. Vous avez estimé, dans l’indication en traitement continu de l’asthme chez des adultes insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une forte dose de CSI et de LABA, qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l’asthme au cours de l’année précédente, que le SMR était faible. Pour précision, c’était une réévaluation suite à une saisine de la commission.

En termes d’ASMR, vous avez indiqué qu’il n’y avait pas d’ASMR dans la stratégie thérapeutique, compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de cette association comparativement à une bithérapie LABA/CSI, qui était ATECTIN[®], une bithérapie à forte dose sur la fonction pulmonaire ; celle-ci avait été évaluée par le VEMS résiduel à 26 semaines ;
- du choix peu pertinent du comparateur de cette étude, qui est approuvé pour des stades moins avancés que ceux ciblés par cette trithérapie ;
- de la faible pertinence clinique de la quantité d’effets sur le VEMS à 26 semaines ; c’était une différence observée de plus de 65 millilitres par rapport à la bithérapie ;
- de l’absence de différence significative sur le contrôle de l’asthme, donc par rapport à cette bithérapie ;
- de l’absence de démonstration robuste d’une efficacité sur les exacerbations. Ce critère ayant été évalué de façon exploratoire, c’était un critère secondaire non hiérarchisé dans l’étude de supériorité ;
- de la démonstration de non-infériorité par rapport à une triple association libre salmétérol fluticasone, donc SERETIDE, plus le tiotropium, sur la variation du score de qualité de vie après 24 semaines de traitement, mais qui était dans une étude réalisée en ouvert, ce qui en limitait la pertinence ;
- du besoin médical qui est partiellement couvert par les alternatives existantes.

Vous avez estimé qu’il n’y avait pas d’ISP et donc que ce médicament était une alternative thérapeutique chez les adultes avec un asthme sévère au palier 5 selon la classification

GINA, insuffisamment contrôlés par un traitement continu associant une dose forte de CSI et d'un LABA et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations de l'asthme au cours de l'année précédente.

Vous avez également rappelé qu'ENERZAIR BREEZHALER contenait une forte dose fixe de corticoïdes, ce qui avait plusieurs conséquences. Il ne permettait pas d'ajuster le traitement du patient pour rechercher la dose d'oxyde minimale efficace. Dans le cas où une baisse de dose d'oxyde était envisagée, une association libre, donc une trithérapie libre, devait être utilisée. Et autre conséquence, c'est que le traitement des symptômes chez ces patients traités par ce médicament ne pouvait faire appel qu'à un bêta-2-agoniste de courte durée d'action, ce qui n'est pas l'option préférentielle au palier 5.

Vous avez également recommandé que la prescription initiale de ce traitement soit réalisée en concertation avec un pneumologue. Je laisse la parole au laboratoire.

M. DORIZON.- Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les vice-présidents, Mesdames et Messieurs les membres de la commission, je me présente, Damien DORIZON, Directeur remboursement et économie de la santé chez Novartis. Je suis accompagné aujourd'hui du Docteur Viviane OFFNER, Directrice médicale en charge du respiratoire chez Novartis, et du Professeur Nicolas ROCHE, pneumologue à l'hôpital Cochin, qui intervient en tant qu'expert.

Le chef de projet l'a rappelé, et nous vous remercions pour le temps que vous nous accordez aujourd'hui dans le cadre de cette audition qui a pour objet la sollicitation d'un SMR important pour la spécialité ENERZAIR BREEZHALER.

Pour rappel, et comme le montre la slide numéro 2, ENERZAIR est une triple association qui combine un bêta de longue durée d'action, l'acétate d'indacatérol, un anticholinergique, le bromure de glycopyrronium et un corticoïde inhalé, le furoate de mométasone, à forte dose. Nous retrouvons deux de ces trois composants dans ATECTURA, spécialité que vous avez évaluée en décembre dernier, pour laquelle vous avez accordé un SMR important.

La triple association fixe ENERZAIR a une indication qui la destine à des patients asthmatiques sévères quand les bithérapies à forte dose, telles qu'ATECTURA par exemple, ne suffisent plus pour les contrôler.

Je vais maintenant laisser la parole au Professeur ROCHE qui va vous présenter les spécificités de la prise en charge de l'asthme, en particulier de l'asthme sévère au palier 5 du GINA, palier où se situe ENERZAIR dans la stratégie thérapeutique.

M. ROCHE.- Merci beaucoup, Monsieur DORIZON et bonjour à tous. Je suis Nicolas ROCHE. Je suis pneumologue, chef du service de pneumologie à l'hôpital Cochin à Paris. J'ai aussi comme ancienne étiquette la présidence de la société de pneumologie de langue française et je suis actuellement le Directeur des recommandations de la société européenne, l'ERS. Vous verrez sur cette diapositive l'ensemble de mes liens d'intérêts.

Sur la diapositive suivante, la numéro 4, ce que vous voyez apparaître, ce sont les propositions bien connues et que vous connaissez parfaitement du groupe GINA pour le

traitement et la prise en charge de l'asthme. Je ne vais bien sûr pas rentrer dans les détails de l'ensemble des éléments que vous voyez là. Je voulais juste, sur cette diapositive, insister sur deux points qui me paraissent importants dans la discussion.

Premier point, l'indication des corticoïdes inhalés plus bêta de longue action. Cette indication est du palier 3 au palier 5, toutes doses confondues. En ce qui concerne le cas spécifique d'ATECTURA, que vous avez eu l'occasion d'évaluer, il est indiqué lui aussi du palier 3 au palier 5, avec comme distinction entre les paliers la dose de corticoïdes inhalés. ATECTURA dispose de forme avec une dose légère, dose moyenne ou forte de la table de correspondance GINA.

En ce qui concerne le palier 5 spécifiquement, je vais y revenir sur la diapositive suivante, mais avant, je voudrais aborder le cas particulier de la SMART, c'est-à-dire de l'utilisation d'un corticoïde inhalé associé à un bêta de longue action, à la fois en traitement de fond et en traitement des symptômes. C'est quelque chose dont on parle beaucoup depuis maintenant de nombreuses années. Le seul bêta-2-agoniste qui peut être utilisé dans ce contexte est le formotérol, qui est de longue durée, mais aussi d'action rapide.

Le point important pour moi, c'est que contrairement à ce que peut donner comme impression la visualisation de cette figure, GINA ne propose pas de manière universelle comme traitement préféré la SMART. Pour les paliers de 3 à 5, la SMART est proposée pour des patients dont le formotérol, dans le couple bêta-2-corticoïdes, est le bêta-2-agoniste qui a été choisi. Pour les autres, on peut tout à fait avoir une stratégie classique avec un bêta-2 de courte durée d'action. Et l'importance de cela, c'est qu'en aucun cas finalement, la SMART et une triple thérapie ne s'opposent. Elles ne sont absolument pas incompatibles en termes de population cible, en termes d'intérêt clinique et de place dans la stratégie.

L'objectif de la diapositive 5, c'est d'essayer de présenter d'une manière simple les options thérapeutiques dont nous disposons pour le palier 5. Vous les voyez, la première étape, c'est la forte dose de corticoïdes inhalés associés à un bêta-2-agoniste de longue durée d'action. Pour les patients pour lesquels cette option n'est pas suffisante, l'ajout d'un anticholinergique de longue durée d'action permet d'aboutir à la triple thérapie dont nous parlons aujourd'hui. Il y a d'autres traitements additionnels possibles à ce stade, qui sont les azithromycines, les antileucotriènes. Je ne vais pas en parler. Ce n'est pas du tout le sujet.

Une fois que l'on a passé ce cap, finalement, on va arriver à des traitements d'exception. Ce sont les biothérapies, la thermoplastie et la corticothérapie orale qui doit réellement rester un traitement d'exception compte tenu de ses inconvénients. Il est important de bien percevoir qu'autant les biologiques que la thermoplastie ne s'adressent pas à tous les patients, mais seulement à des patients extrêmement précis sur le plan de leur phénotype clinique.

Nous allons maintenant passer à la diapositive numéro 6 pour aborder spécifiquement la question de la triple thérapie, qu'il s'agisse de triple thérapie fixe ou libre, qui associe donc un corticostéroïde inhalé longue durée d'action, un bêta-2-agoniste, un anticholinergique. Cela s'adresse à des patients qui sont au palier 5 du GINA, donc des asthmatiques sévères qui restent symptomatiques, exacerbateurs ou à fonction respiratoire ou qualité de vie

altérée malgré le corticoïde inhalé forte dose et le bêta-2-agoniste.

Évidemment, face aux deux options, libre et fixe, la fixe a le gros avantage de faciliter l'observance, d'éviter de multiplier les dispositifs, ce qui est très important parce que cela permet de limiter aussi le temps d'éducation et le temps de suivi qui doit être consacré à chaque dispositif. Le résultat final, c'est d'essayer de favoriser le meilleur usage possible des médicaments inhalés au palier 5.

Important aussi, c'est que les patients du palier 5, ce sont des asthmatiques sévères, donc ce sont des patients qui sont très altérés, très gênés. Ils ont un très fort besoin d'amélioration de la fonction respiratoire, mais aussi ou surtout des symptômes de qualité de vie et des exacerbations. Pour eux, des améliorations que l'on pourrait qualifier de modestes ont quand même un sens tout à fait perceptible.

Sur ce point, il faut savoir que les seuils, dont on parle beaucoup, de pertinence clinique des bénéfices observés, notamment pour le VEMS, mais aussi pour les critères cliniques, ont été établis dans des études de patients tout-venant, pas spécifiquement des patients sévères, et ont été établis dans des études *versus* placebo. Donc on ne sait pas du tout comment cela peut s'appliquer ou pas à des patients sévères chez lesquels on fait des comparaisons entre principes actifs.

Ceci étant posé, nous allons maintenant nous intéresser aux données cliniques d'ENERZAIR, qui reposent sur des études pivot de plus de 4 000 patients, qui permettent de déterminer l'intérêt et l'apport de la triple thérapie par rapport aux bithérapies, et puis de comparer de manière indirecte d'abord, puis directe, les effets de la triple fixe et de la triple libre. Sur cette diapositive, ce que vous voyez, ce sont les résultats d'une étude qui s'appelait IRIDIUM et qui a comparé ENERZAIR triple thérapie fixe avec CSI forte dose à deux comparateurs. Le premier comparateur, ATECTURA, est la bithérapie CSI/LABA méthode de longue action qui est contenue dans ENERZAIR, à laquelle s'ajoute dans ENERZAIR le LAMA. L'autre comparateur, c'est une bithérapie CSI/LAMA de référence, c'est-à-dire le SERETIDE.

Ce que vous pouvez voir, c'est que dans les deux cas, l'amplitude d'effet sur le VEMS est tout à fait intéressante, je pense, compte tenu de la sévérité de ces patients en ce qui concerne la réduction des exacerbations. Certes, s'il ne s'agissait que d'un objectif exploratoire, en tout état de cause, on a un bénéfice clinique qui est important, avec une réduction significative et quantitativement tout à fait parlante du taux annualisé d'exacerbation sévère de 22 % versus ATECTURA, et 42 % versus SERETIDE, ce qui n'est pas du tout des chiffres négligeables.

Nous allons maintenant regarder comment tous ces chiffres que vous avez vus peuvent se comparer avec ceux qui ont été obtenus dans des études de trithérapie, libre, cette fois. Donc CSI forte dose LAMA plus SPIRIVA versus toujours une corticothérapie inhalée associée à un bêta de longue action à forte dose. Ce que vous avez sur la partie gauche de la diapositive, c'est ce que je viens de vous montrer, c'est-à-dire la comparaison ENERZAIR versus ATECTURA ou SERETIDE. Ce que vous avez sur la partie droite, c'est la triple thérapie libre avec le SPIRIVA comme anticholinergique, versus CSI forte dose et LAMA.

On voit très clairement que l'apport du LAMA, que l'on soit en libre ou en fixe, à la double

association CSI/LAMA est du même ordre de grandeur, quel que soit le type d'association, ce qui est tout à fait logique, mais aussi très rassurant, et cela permet d'espérer par la suite un bénéfice du côté fixe de l'association sur le plan pratique, favorable à la bonne utilisation.

Ce que l'on voit sur cette diapositive, c'est une comparaison indirecte. Bien sûr, elle doit être prise avec toutes les limites et il faut regarder ce que donnent les comparaisons directes. C'est ce qui a été fait sur cette diapositive numéro 9 où vous avez la comparaison ENERZAIR versus une trithérapie libre avec comme principal critère d'évaluation la qualité de vie, raison pour laquelle c'est une étude en ouvert. Dans une étude de qualité de vie, si on avait voulu imposer un triple placebo, rien que cela aurait été très délétère pour la qualité de vie, donc seul un schéma ouvert était pertinent. Il était perçu et il est réellement important de disposer d'études de qualité de vie dans ce contexte.

On voit que quand on compare ENERZAIR à une association triple libre, c'est-à-dire SERETIDE et SPIRIVA, on a une non-infériorité qui a été démontrée sur l'amélioration de qualité de vie et on a une amélioration du même ordre de grandeur sur le contrôle de l'asthme, la réduction des exacerbations sévères. En ce qui concerne la fonction respiratoire, on a même un bénéfice en faveur d'ENERZAIR.

À ce stade, les données que je viens de vous montrer montrent une supériorité d'ENERZAIR à une bithérapie, que ce soit à une bithérapie qui est contenue dans ENERZAIR, correspondant à ATECTURA forte dose ou à une bithérapie de référence historique, c'est-à-dire le SERETIDE. On voit que l'on a une ampleur de bénéfices apportés par la trithérapie versus la bithérapie qui est tout à fait du même ordre de grandeur avec ENERZAIR qu'avec une association triple libre.

À partir de maintenant, je vais repasser la parole à Monsieur DORIZON pour la suite.

M. DORIZON.- Merci, Professeur. Sur la base de tous ces éléments, nous pouvons à présent aborder la question du SMR. Sur la diapositive numéro 10, nous avons représenté les SMR octroyés des comparateurs d'ENERZAIR, à savoir l'ensemble des traitements inhalés actuellement utilisés au Valier 5, qu'ils soient en bithérapie ou en triple thérapie dans le cadre d'une association libre.

Concernant les bithérapies bêta-2 corticoïdes, elles ont toutes un SMR important dans l'asthme. Concernant les triples thérapies, SPIRIVA est le seul anticholinergique évalué en association à une bithérapie bêta-2 corticoïdes. Il dispose également d'un SMR important.

J'en arrive maintenant à la conclusion. Compte tenu de ce que le Professeur ROCHE vous a montré sur l'effet d'ENERZAIR par rapport à une double association bêta-2 corticoïdes et par rapport à la triple association libre, nous sollicitons un SMR important pour ENERZAIR dans son indication. Mesdames et Messieurs, merci de votre attention et nous sommes maintenant à votre écoute pour toute question.

M. COCHAT, le Président.- OK, merci beaucoup d'avoir tenu le temps aussi. On a une remarque de Serge KOUZAN.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Bonjour. J'ai plusieurs remarques sur ce dossier. La

première, c'est que la commission de transparence évalue d'un côté la taille de l'effet et d'autre part, évalue également la robustesse de la démonstration. En fait, dans ce dossier, il y a plusieurs faiblesses qui sont dues à la stratégie qu'a utilisée l'industriel pour développer ses médicaments. Il a privilégié la comparaison versus une bithérapie maison, ATECTURA, au détriment du médicament de référence. Il se trouve que pour la bithérapie maison, il n'a pas eu l'indication qu'il avait sollicitée, c'est-à-dire qu'il voulait à la fois une indication de substitution à une bithérapie existante et une indication d'ajout. L'indication d'ajout, c'est dans les paliers moins sévères et l'indication de substitution, c'est dans les paliers plus sévères.

En fait, il y a déjà une déficience méthodologique parce que les critères étaient statistiquement robustes vis-à-vis de la bithérapie maison, mais par contre, les critères vis-à-vis de la bithérapie de référence étaient uniquement des critères exploratoires sans aucune gestion du risque alpha. Ça, c'est le premier grand chapitre qui fait que la démonstration manquait de robustesse. Par comparaison d'ailleurs, quand il y a eu l'évaluation du tiotropium en adjonction d'une bithérapie, les exacerbations étaient un co-critère principal.

La deuxième chose, c'est que la trithérapie développée faisait appel à deux dosages et ce n'est que le dosage le plus fort qui a été retenu, alors que le dosage intermédiaire avait la même efficience sur le plan des exacerbations. De plus, c'est un dosage qui a été retenu avec comme stratégie de traitement des symptômes que la ventoline, alors que parallèlement, sur un chemin d'évolution clinique qui s'est coagulé sur ces dix dernières années, la stratégie SMART, qui consiste à utiliser non seulement un bêta-2 mimétique, mais en même temps de la corticothérapie pour le traitement des crises, a montré une efficacité sur la réduction des exacerbations tout à fait remarquable.

En fait, pour cette trithérapie, on est devant une démonstration peu robuste. On peut dire que c'est byzantin, mais finalement, par exemple, quand vous prenez la démonstration d'un nouveau produit vis-à-vis d'une référence, si vous prenez une référence qui n'est pas validée, vous avez ce que la FDA appelle l'escalier descendant des bioéquivalents où vous avez une note d'infériorité qui tolère une infériorité vis-à-vis du produit A, puis B, puis C, etc. Donc vous avez déjà une référence qui n'est pas validée.

Et deuxièmement certes, vous avez le même progrès que quand on adjoint du tiotropium, c'est-à-dire un petit progrès sur le plan fonctionnel et également un progrès sur le plan des exacerbations. Mais le prix à payer, c'est que d'une part, vous êtes prisonnier d'une trithérapie où la modulation de la dose de la cortisone n'est pas possible et en plus, vous êtes prisonnier de la stratégie ventoline telle qu'elle a été faite dans cet essai clinique, alors que d'un autre côté, la stratégie SMART amène également une diminution d'exacerbation. Par rapport à l'existant, le progrès est non existant.

M. COCHAT, le Président.- OK. Vous voulez rebondir sur ces commentaires ?

M. ROCHE.- Je veux bien. Il y a effectivement des réflexions intéressantes ici. Il y a plusieurs points. Premièrement, sur l'indication d'ATECTURA – après, moi, j'ai des réflexes de cliniciens parfois un peu basiques –, effectivement, ATECTURA n'a pas eu de reconnaissance en tant que substitution à la bithérapie existante, mais uniquement en *step-up*, en augmentation de traitement. Est-ce que cela change quelque chose pour ces

patients finalement, la substitution d'une bithérapie par une autre ? Ce n'est pas vraiment le problème, sauf quand il y a des problèmes de dispositif, mais là, on sort complètement du cadre. Je dirais que l'indication un peu plus limitée d'ATECTURA, je ne vois pas bien en quoi cela change réellement les choses par rapport au comparateur d'un point de vue clinique.

Après, sur la question du risque alpha, je ne vais pas débattre, parce que ça, ce sont des questions purement méthodologiques. Ce que je retiens, c'est que finalement, la réduction de risques d'exacerbation – c'est ce sur quoi je trouve qu'il faut un peu se focaliser – c'est 22 % versus ATECTURA. Ça, c'était la comparaison principale, mais 42 % versus SERETIDE. Donc effectivement, il n'y a pas de gestion du risque alpha. Il n'empêche que d'un point de vue clinique, l'amplitude de bénéfice parle de mon point de vue d'elle-même. Je ne vois pas comment cet effet peut être minimisé de manière extrême.

L'autre point sur la SMART, là, c'est vrai, j'en ai parlé en passant. D'abord la SMART, je le répète, n'est absolument pas une stratégie de référence chez les malades de palier 5. Je ne dis pas du tout que ce n'est pas une stratégie utile, mais ce n'est une stratégie utile que chez un relativement petit nombre de patients qui arrivent à s'approprier une stratégie de fond de symptômes, et dont les pneumologues ou les médecins traitants s'approprient aussi une stratégie de fond de symptômes. Mais ces patients sont une minorité. Je pense que la stratégie SMART peut être une stratégie extrêmement intéressante, oui, mais chez une minorité de patients. En ce sens, elle ne s'oppose absolument pas avec une trithérapie. Les deux options sont parfaitement licites, autant l'une que l'autre, de faire le SMART plus SPIRIVA RESPIMAT ou de faire une triple fixe. Pour moi, ça se vaut. L'un n'est pas réellement une alternative de l'autre. Les profils de patients ne sont pas du tout les mêmes.

Pour ce qui est de redescendre les doses de corticoïdes inhalés, il faut savoir qu'à ma connaissance – je peux dire des bêtises, mais à ma connaissance – SPIRIVA n'a pas non plus d'autorisation en association avec des doses plus faibles, c'est-à-dire des doses moyennes de corticoïdes inhalés. Finalement, dans un cas comme dans l'autre, la problématique est exactement la même. Si l'on veut faire du *step-down*, c'est-à-dire réduire la charge thérapeutique, ce qui est absolument indispensable puisque c'est la base de la recherche du traitement minimal efficace, le moyen chez un malade qui serait bien contrôlé sous trithérapie, c'est de retirer l'anticholinergique et après de jouer sur la dose de corticoïdes inhalés dans le cadre de l'association bêta-2 corticoïdes inhalés. Je suis désolé, ce sont des considérations un peu techniques sur la façon de gérer ces patients, mais je pense que c'est important de bien voir les choses comme cela.

M^{me} EFFNER. – Juste pour compléter, je ne vais pas paraphraser ce que vient de dire le Professeur ROCHE, mais effectivement, pour revenir au comparateur choisi, l'AMM d'ATECTURA comprend bien les paliers 3, 4 et 5 de par les trois dosages de corticoïdes. En ce sens, le comparateur utilisé dans IRIDIUM était tout à fait pertinent et juste.

Après, le bras versus SERETIDE n'est pas hiérarchisé, vous avez absolument raison. Cependant, comme le souligne le Professeur ROCHE, les résultats, même s'ils ne sont effectivement qu'exploratoires, la taille du petit p suggère bien que ce résultat n'est pas lié au hasard. Et ce bras est là pour comparer finalement des patients comparables, c'est aussi l'intérêt de ce bras, et qui permet de dire que la taille de l'effet est probante ici. La taille de l'effet que l'on retrouve avec le LAMA versus ATECTURA est tout à fait probante puisqu'on

retrouve la même avec SERETIDE. On ne revient pas, vous avez tout à fait raison, sur le fait que ce bras n'est pas hiérarchisé.

M. COCHAT, le Président.- OK, le chef de projet a éventuellement des commentaires ?

Chef de projet, pour la HAS.- Non, Serge a déjà commenté sur l'aspect exploratoire des données. Pour rappel, Trimbow et Trelegy, qui sont des triples associations fixes qui ont été évaluées récemment par la commission, ont eu un SMR modéré avec en critère de jugement principal le taux d'exacerbation.

M. COCHAT, le Président.- OK, très bien. Ecoutez, il n'y a plus de questions, on vous remercie beaucoup pour vos réponses et vos échanges. Merci de vous déconnecter en bonne après-midi.

(Damien DORIZON, Dr Viviane OFFNER, Pr Nicolas ROCHE quittent la séance)

M. COCHAT, le Président.- C'est un peu compliqué sur le plan méthodologique.

M. KOUZAN, membre de la CT.- En reprenant les résultats, etc. peut-être que faible est trop stringent, mais on ne peut pas leur mettre important eu égard aux faiblesses méthodologiques. Ou alors on dit que l'on s'assoit sur la méthodologie et on fait comme les docteurs. ROCHE, il a été un docteur. C'est vrai que les ordres de grandeur d'amélioration par rapport à SPIRIVA sont identiques, mais j'insiste sur le fait qu'à part les faiblesses méthodologiques, le fait d'avoir une corticothérapie fixe à forte dose dans un 3 en 1 où l'on ne peut pas moduler à la baisse, c'est un faux progrès. Et le fait de ne pas pouvoir faire la stratégie SMART qui par elle-même diminue de 30 % à 40 % les exacerbations, on prend d'une main et on retire de l'autre. Donc en fait, moi, je suis quand même partagé et réticent à leur donner un important. Après passer de faible à modéré, je ne serais pas opposé personnellement.

M. COCHAT, le Président.- Je suis de ton avis et pour répondre à ta réserve que je partage tout à fait, il faut dire aussi que ce n'est pas le seul produit. Donc OK, il y a une dose de corticoïdes fixe. D'accord, mais ce n'est pas une pénalité pour autant, tu vois ce que je veux dire ? C'est comme ça, mais au prescripteur de l'utiliser comme tel. Mais il a quand même sa place en tant que tel.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Il a une place, mais limitée.

M. COCHAT, le Président.- C'est ça. Là, je trouve que l'on est très prescripteurs indépendants, mais comme souvent. Je ne vous cache pas qu'au niveau du bureau, on était plutôt d'avis de rester sur un SMR faible, mais je pense que là, on a eu suffisamment d'éléments pour passer éventuellement à mieux et je suis d'avis pour ne pas mettre un SMR important, c'est clair, pour des raisons méthodologiques. Mais le modéré m'irait pas mal. Raphaël, vas-y, tu peux parler.

M. FAVORY, membre de la CT.- L'argument du triple placebo, c'est un faux argument pour la qualité de vie. Si c'était possible de faire ce bras dans le bras interventionnel, il n'y avait pas de raison de ne pas le faire. Sur le plan des statistiques, sur le plan méthodologique, il y a peu de choses recevables. Le critère d'effets secondaires avec un risque relatif qui touche le

un, avec un effet qui est vendu à 22 %, mais qui en fait, n'est probablement pas aussi fort que celui-là.

M. COCHAT, le Président.- S'il n'y a pas d'autre commentaire, je propose que l'on vote. On vote sur le SMR en maintenant, si vous êtes d'accord, une ASMR V. On n'a pas discuté de l'ISP, mais je ne sais pas s'il y a eu une demande de leur part, mais je pense qu'il n'y a pas d'ISP.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Ils demandent un SMR important pour moi. Il n'y avait même pas de revendications différentes sur l'ASMR. Le chef de projet confirme ?

Chef de projet, pour la HAS.- Oui.

M. COCHAT, le Président.- Et l'ISP ?

Mme GRANDE, pour la HAS.- Non plus. Il n'y a pas de revendication, ils n'en ont pas aujourd'hui.

M. COCHAT, le Président.- D'accord. Donc on en reste là.

Mme GRANDE, pour la HAS.- On vote du coup le SMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme GATTULLI.- Nous avons 14 voix pour un SMR modéré, 6 pour le maintien d'un SMR faible et 2 abstentions.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Donc ça passe en SMR modéré. Le chef de projet et Pierre, si vous êtes OK, on module le rapport efficacité/effets indésirables du SMR, de la quantité d'effets, que l'on va qualifier de modeste et non plus de faible au regard des arguments qui ont été apportés.

M. COCHAT, le Président.- Oui.

Chef de projet, pour la HAS.- OK. Et on l'adopte ?

Mme GRANDE, pour la HAS.- Oui, ce serait bien.

M. COCHAT, le Président.- Oui, adoption sur table, sauf si quelqu'un s'oppose.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Pas d'opposition, donc adoption.