



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 1^{er} juin 2022

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. DUPIXENT - Examen – Extension d'indication

Pierre Cochat, Président.- Il y a des dépôts sur le dossier DUPIXENT.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Madame Mallat nous quitte sur ce dossier.

(Ariane Mallat quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- C'est tout ? D'accord.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous, vous allez examiner une demande d'extension d'indication de DUPIXENT, le dupilumab 200 et 300 milligrammes en solution injectable en seringue préremplie. Cette inscription porte sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante : en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2 caractérisé par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré élevée chez les enfants de 6 à 11 ans qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose moyenne à élevée, associés à un autre traitement de fond de l'asthme.

DUPIXENT a donc obtenu cette extension d'indication pédiatrique le 4 avril 2022, avec une AMM par procédure centralisée. Pour rappel, le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'interleukine 4 et l'interleukine 13, qui sont des cytokines majeures impliquées dans l'inflammation de type 2. Ce médicament est administré par voie sous-cutanée.

En ce qui concerne les revendications du laboratoire, elles sont alignées sur celles obtenues chez l'adulte et l'adolescent en 2019, c'est-à-dire un service médical rendu important dans l'indication de l'AMM et une amélioration du service médical rendu de niveau IV dans la stratégie thérapeutique. Ils ne revendiquent pas d'ISP.

En ce qui concerne les données cliniques, cette extension d'indication pédiatrique repose sur l'étude VOYAGE qui est une étude de phase 3, de supériorité, multicentrique, randomisée, comparative versus placebo qui a été réalisée en double aveugle en groupes parallèles chez des enfants âgés de 6 à 11 ans qui avaient un asthme modéré à sévère non contrôlé. Il est à noter que deux sous-populations d'efficacité ont été analysées dans cette étude. La première population concernait des patients avec une inflammation de type 2, qui était définie par un taux d'éosinophile à l'inclusion supérieure ou égale à 150 cellules par microlitre et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré supérieure ou égale à 20 parties par milliard.

Ces données ont été utilisées pour l'obtention de l'AMM en Europe. Je rappelle que l'indication était l'asthme avec une inflammation de type 2. Il y a eu une deuxième sous-population analysée, qui était des patients avec un taux d'éosinophiles à l'inclusion supérieur ou égal à 300 cellules par microlitre. Ces données ont servi pour l'AMM aux Etats-Unis qui était différente, puisque c'était un autre phénotype d'asthme, pour un asthme à éosinophiles. Dans ce dossier ne sont présentées que les données qui concernent l'AMM européenne, à

savoir la population ITT, mais seulement la population de patients avec une inflammation de type 2.

Dans cette étude, 408 patients ont été randomisés, avec un ratio d'allocation 2 pour 1. Au total, il y a eu 405 patients traités et vous le voyez, la majorité des enfants inclus avaient une inflammation de type 2 puisque cela concernait 85,7% des patients inclus. Les patients recevaient soit du dupilumab, soit du placebo. En ce qui concerne le dupilumab, il était à la posologie de 100 milligrammes si le poids des enfants était inférieur ou égal à 30 kilogrammes ou à la posologie de 200 milligrammes toutes les deux semaines si le poids était supérieur à 30 kilogrammes, ceci en sous-cutané et en traitement additionnel du traitement de fond standard de l'asthme.

La durée de l'étude était de 52 semaines. Le critère de jugement principal était le taux annualisé d'exacerbations sévères de l'asthme. Cette étude a montré une réduction statistiquement significative de ce critère de jugement principal dans le groupe dupilumab par rapport au groupe placebo, à la fois dans la population ITT et dans la population avec inflammation de type 2.

En ce qui concerne les critères de jugement secondaires hiérarchisés, ils étaient tous les trois statistiquement significatifs en faveur du groupe dupilumab. Ont été évalués, dans ces critères, la fonction pulmonaire avec la mesure de la variation du VEMS pré-bronchodilatateur à 12 semaines, le contrôle de l'asthme via la variation du score de l'Asthma Control questionnaire à 24 semaines, et un biomarqueur de l'inflammation de type 2 avec la variation de la fraction du monoxyde d'azote expiré à 12 semaines.

En ce qui concerne les critères de qualité de vie, ils n'ont pas pu être utilisés pour évaluer l'impact du dupilumab sur la qualité de vie puisqu'ils étaient de nature exploratoire, et au niveau de la tolérance, cette étude VOYAGE a fait l'objet d'une étude de suivi en ouvert qui était l'étude EXCURSION. Dans ces deux études, les données cliniques ont montré un profil de tolérance du dupilumab chez l'enfant de 6 à 11 ans similaire à celui déjà connu chez l'adulte, et les données de pharmacovigilance qui ont été recueillies depuis la commercialisation chez l'adulte et l'adolescent n'ont pas montré de nouveau signal.

Notre expert pour ce dossier était le Docteur Serge Kouzan. Je vais donc lui laisser la parole. Il y aura également une contribution d'association de patients.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Le chef de projet a quasiment tout dit, donc je vais juste reprendre trois ou quatre choses. D'abord, nous avons déjà vu plusieurs fois le dupilumab, et à chaque fois il a eu une valorisation. Dans la dermatite, c'était une ASMR III. Dans l'asthme sévère des adultes, donc chez les plus de 12 ans, c'était un SMR important et une ASMR IV. Nous l'avons vu aussi dans la polypose sévère, avec un SMR important et une ASMR IV chez les sujets de plus de 12 ans.

Nous discutons aujourd'hui de l'asthme. C'est une pathologie dans laquelle il y a d'autres biothérapies. Il y en a une qui est disponible depuis une vingtaine d'années, qui est un anti-IgE qui a aussi une indication pédiatrique depuis plus de 10 ans. A côté du dupilumab, sur lequel je vais revenir dans la diapositive suivante, nous avons des anti-IL-5, le mepolizumab, donc NUCALA, qui a également eu une extension pédiatrique en juillet 2019. Nous avons

d'ailleurs discuté du NUCALA en ce qui concerne la polyposse sévère, je crois que c'était il y a une semaine ou quinze jours. Il y a également un autre anti-IL-5 qui est le benralizumab, qui lui, par contre, n'a pas d'extension pédiatrique.

Sur la diapositive suivante, c'est une géographie de l'inflammation, plutôt de type T2, où l'on voit les lymphocytes T2, avec le petit rond où il est écrit « CRTH2 », qui va agir sur l'éosinophile, qui est la cellule au milieu qui a des points rouges, par un certain nombre de médiateurs, donc les interleukines. L'IL-5 est encadrée en vert. C'est la cible des médicaments qui s'appellent mépolizumab et autres.

Le dupilumab, lui, est un anticorps qui va cibler une sous-unité partagée par deux interleukines différentes, qui sont l'IL-4 et l'IL-13. Il a une action un peu duale et il va agir à l'endroit où il y a les cadres rouges.

Ce qu'il faut savoir, c'est que l'asthme est un cimetière de médicaments. Tous les médicaments, lorsqu'ils présentent leur plan de développement, ont toujours des cardiographies comme cela en disant « nous sommes là, et vous allez voir, nous allons faire un miracle ». Ce qu'il faut savoir, c'est qu'on ne peut connaître l'efficacité qu'a posteriori. Pour vous donner un exemple, les anti-IL-13 isolés n'ont aucune efficacité alors que le dupilumab, qui cible à la fois l'anti IL-4 et l'anti IL-13, a une activité.

Cette diapositive montre la voie TH2, en sachant qu'actuellement cette voie commence à être bien remplie de médicaments et que le besoin non satisfait actuellement, c'est plutôt la voie TH1, donc non éosinophilique.

Le dupilumab dans l'asthme a déjà eu une valorisation en décembre 2019 chez l'adulte. Vous allez voir que c'était des critères absolument similaires à ceux du dossier dont nous allons discuter dans deux secondes, avec en particulier une diminution de la fréquence des exacerbations sévères, une amélioration du VEMS et une diminution de la corticodépendance.

Dans le dossier d'aujourd'hui, il y a une étude pivot randomisée en double aveugle, qui s'appelle VOYAGE et qui dure 52 semaines, et une étude d'extension pour laquelle nous n'avons que quelques données préliminaires intermédiaires.

L'étude pivot VOYAGE est une étude tout à fait correcte, en double aveugle, randomisée 1 pour 2 avec un bras placebo. Il y a une sélection, puis ensuite le traitement de 52 semaines, et un suivi post-traitement, où d'ailleurs la majorité des enfants ont été switchés sur l'étude de continuation.

Les critères d'inclusion dans cette étude sont tout à fait classiques pour les asthmes sévères résistants. Bien sûr il y a l'âge, et ce sont les enfants entre 6 et 11 ans, avec un asthme qui doit être non contrôlé par un traitement inhalé correct, c'est-à-dire en général une corticothérapie associée à un autre traitement inhalé comme par exemple les bêta-2 de longue durée d'action, les LABA. C'est un asthme qui doit avoir eu au moins une exacerbation sévère dans l'année précédente.

Il y a un certain nombre de critères pour dire qu'il n'y avait pas de contrôle avec un certain score, l'utilisation de VENTOLINE plus de trois fois par semaine, au moins un réveil nocturne,

des symptômes présents trois fois par semaine. C'est vrai que dans la réalité, cela correspond vraiment à des critères de patients qui sont symptomatiques malgré un traitement en théorie bien conduit.

Le critère principal de l'évaluation, ce sont les exacerbations sévères à 1 an. Il y avait des critères hiérarchisés : le VEMS, le score de contrôle, le NO exhalé, etc. Il y avait une kyrielle d'autres critères secondaires.

Le chef de projet y a déjà fait allusion, la population d'efficacité était une population d'inflammations de type T2 parce qu'il avait déjà été montré dans le dossier adulte que cela ne marchait pas dans les non-T2. Pour des raisons réglementaires, en Europe il y a une catégorisation avec l'éosinophile à 150 et/ou le NO exhalé au-dessus de 20 portions par milliard. Aux Etats-Unis, c'est juste 300, mais ce sont des subtilités qui recouvrent la même population.

La population qui a été incluse était tout à fait représentative, avec une prédominance masculine et une moyenne d'âge tout à fait dans la tranche d'âge. Le traitement par corticoïdes était tout à fait correct. Il y avait un certain nombre d'exacerbations dans l'année précédente et ils utilisaient entre deux et trois doses de VENTOLINE par jour.

Concernant le critère d'efficacité principal, il y a une réduction environ de moitié du risque d'exacerbations sévères. Quand on regarde le tableau, en fonction du nombre d'exacerbations, que ce soit à 0 ou à plus de 4, dans toutes les strates il y a une diminution tout à fait pertinente du nombre d'exacerbations sévères.

Sur la diapositive suivante, on voit l'effet sur le VEMS. Le dupilumab, c'est la courbe bleue. On voit que dès la deuxième semaine, il y a une augmentation du VEMS par rapport au placebo et que cette augmentation se maintient tout au long des 52 semaines.

Ensuite, il y a d'autres critères secondaires. Il y a des critères qui sont assez intéressants, comme par exemple le nombre de traitements par SOLUPRED nécessaires, qui a diminué de 56%. La durée moyenne du traitement a diminué. Le nombre de patients ayant nécessité cela également a diminué.

Quant aux autres critères, de qualité de vie, etc., il y a une diminution mais cela n'atteint pas le seul minimum cliniquement pertinent, la MCID, ce qui est d'ailleurs habituel dans les essais dans l'asthme. Très clairement, l'effet principal est sur les exacerbations, le VEMS et le traitement lié aux exacerbations sévères. Il y a une baisse du NO exhalé, mais c'est le témoin de l'action pharmacologique. Ce n'est pas un critère sur lequel on pilote la thérapeutique de l'asthme aujourd'hui.

Le score de qualité de vie baisse, mais n'atteint pas le seuil minimal cliniquement pertinent, de même que la foulitude d'autres scores listés dans ce dossier. En gros, à nouveau, l'impact pertinent ce sont les exacerbations, les traitements systémiques utilisés pour les exacerbations et également le VEMS, qui augmente de manière indubitable.

Il n'y a pas de différence selon que l'on prend la définition américaine ou européenne des populations T2. C'est vraiment la même chose. Par contre, dans la très petite couche de

patients qui étaient non-T2, je crois qu'il y avait une quarantaine ou une cinquantaine d'enfants, il n'y a aucune efficacité et cela rejoint ce que l'on trouve chez les adultes. C'est un médicament qui n'est actif que dans les asthmes ayant un profil inflammatoire de type 2.

L'étude de continuation nous présente une analyse intermédiaire. En gros, cela montre qu'il n'y a pas d'exacerbations. Pour les enfants qui étaient placebo switchés à actif, on montre le même effet sur le VEMS, qui augmente dans une certaine proportion au bout de quinze jours et qui reste comme cela jusqu'à la 52^e semaine. En gros, cette étude de continuation est surtout à visée de tolérance.

La tolérance est globalement bonne. La majorité des événements indésirables dans cette population est l'apprentissage immunologique infectieux. Il y a quelques effets spécifiques, des réactions locales qui ne sont pas très importantes. Il y a une hyperéosinophilie transitoire asymptomatique et cela a déjà été montré chez les adultes.

En ce qui me concerne, sur la diapositive suivante, il y a un petit point de vigilance. C'est la dernière ligne de ce tableau. Il n'y a pas d'anaphylaxie, pas d'hypersensibilité. Il y en a d'ailleurs plus du côté placebo. Ce sont les infections parasitaires. Il y a des infections parasitaires digestives banales chez ces enfants alors qu'il n'y en a pas du tout dans le bras placebo. Il n'y a pas d'infections opportunistes, pas d'infections sévères – en tout cas plus importantes en fréquence que dans le bras placebo – néanmoins, ces infections parasitaires nécessitent, de mon point de vue, que ce soit surveillé dans le futur, surtout chez les enfants.

Ce dossier démontre de manière correcte, avec un essai randomisé en double aveugle tout à fait bien mené, que l'effet thérapeutique est identique à celui de l'adulte. Il est tout à fait logique de l'aligner, en termes de valorisation, sur celui de l'adulte.

Concernant la place dans la stratégie, dans l'asthme il y a cinq paliers. Les biothérapies, dont le dupilumab encadré en rouge, c'est dans le cinquième palier, quand on a tout fait auparavant de manière correcte, en sachant que l'anti-IL-5 est celui encadré en bleu, qui est également dans ce dernier palier.

Voilà ce que j'avais à dire.

Pierre Cochat, Président. - Il y a une contribution d'association, la Fondation Grégory Pariente.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT. - Ce n'est pas une association de patients, c'est une fondation familiale qui a été faite dans un contexte particulier puisque ce sont deux parents qui ont perdu un enfant de quatorze ans après un asthme grave. Ils développent un plaidoyer pour une meilleure prise en charge des patients adolescents et enfants en développant notamment des supports multimédias et des interventions. Je vais vous lire la conclusion.

Pour cette fondation, le DUPIXENT ouvre un champ très attendu, celui des asthme sévères dit T2 chez les jeunes patients, c'est-à-dire les asthmes sévères allergiques et/ou à éosinophiles dans la tranche d'âge 6-11 ans, où seule une biothérapie est à ce jour disponible. Évidemment, cela permettra un « switch », terme employé par les experts, et de disposer de produits pour les 6-11 ans dans l'indication, et pour les profils allergiques doubles ou non répondeurs au

XOLAIR. Il y a une attente et un besoin des parents. Cette nouveauté est vue comme un produit innovant et utile.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Avez-vous des questions ou des commentaires à Serge ou au chef de projet ? Personnellement, je suis d'accord pour l'alignement, il n'y a pas de problème particulier. Je suis surpris par les infections parasitaires dont tu parles. Je ne sais pas si on doit vraiment les retenir parce que ce sont des infections d'une grande banalité chez l'enfant et il y en a deux.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je souligne juste qu'il y a un déséquilibre. C'est juste un point à regarder dans le futur.

Pierre Cochat, Président.- D'accord.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais juste revenir sur ces infections parasitaires. Ce sont essentiellement des helminthiases, des oxyuroses pour la plupart, surveillées d'après ce que je vois dans l'EPAR en Pologne, qui est une zone d'endémie. Pour rassurer Serge, c'est vrai que l'EPAR précise que c'est un effet indésirable qui va être listé dans le RCP et qu'il y aura un point de vigilance au niveau du PGR en termes d'information manquante. Cela a bien été relevé et il va y avoir des actions de surveillance.

Pierre Cochat, Président.- Très bien.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il y a une petite chose. NUCALA en pédiatrie a un statut de médicament d'exception, et DUPIXENT aussi chez l'adulte. Nous pourrions aligner le statut de médicament d'exception chez l'enfant.

Pierre Cochat, Président.- Il n'y a pas de raison de ne pas faire pareil, donc d'accord pour l'alignement sur le médicament d'exception. Je vous propose de voter. La demande du laboratoire était un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie et pas d'ISP. L'alignement correspond à cela.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous votons pour ou contre l'alignement ?

Pierre Cochat, Président.- Oui.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 22 votants. Nous avons 22 voix pour l'alignement.

Pierre Cochat, Président.- Nous proposons l'adoption sur table, si tout le monde est d'accord.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui.