

Décision n°2022.0478/DC/SEM du 15 décembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'accès précoce de la spécialité TEZSPIRE

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 15 décembre 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité TEZSPIRE ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ASTRAZENECA pour la spécialité TEZSPIRE, reçue le 4 octobre 2022 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 14 octobre 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 30 novembre 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament TEZSPIRE, dans l'indication « Traitement de fond additionnel chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus présentant un asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond et non répondeur ou non éligible aux traitements biologiques disponibles », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire ASTRAZENECA a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Néanmoins, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée par la demande constitue une maladie grave et invalidante, dès lors que l'asthme est une maladie évolutive pouvant exposer à des événements cliniques graves (exacerbations) s'il n'est pas contrôlé. Chez les patients ayant un asthme sévère, les symptômes respiratoires sont permanents et invalidants ce qui est corroboré par les associations de patients.
- Il n'existe pas de traitement approprié, puisqu'il n'existe pas de comparateurs cliniquement pertinents dans l'indication revendiquée à savoir chez les patients non répondeur ou non éligible aux traitements biologiques disponibles
- Ce médicament n'est pas présumé innovant compte tenu de l'absence de données spécifiques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient non répondeur ou non éligible aux traitements biologiques, population revendiquée par l'industriel. Cette absence de données ne permet pas de dire qu'il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes dans l'indication revendiquée. Le plan de développement n'est pas adapté à l'indication revendiquée par l'industriel. Le médicament ne comble pas le besoin médical insuffisamment couvert dans l'indication revendiquée.

- La mise en œuvre du traitement peut être différée puisque le médicament n'est pas présumé innovant.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère par conséquent que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis.

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée est donc refusée.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 15 décembre 2022.

Pour le collège :
La présidente de séance
Pr Elisabeth BOUVET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Tézépélumab
TEZSPIRE 210 mg****solution injectable en seringue préremplie****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 30 novembre 2022**

- Asthme
- Secteur : Hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

Traitement de fond additionnel chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus présentant un asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond et non répondeur ou non éligible aux traitements biologiques disponibles.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2	Existence de traitements appropriés	6
4.3	Mise en œuvre du traitement	8
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	8
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	8
5.	Conclusions de la Commission	10
6.	Informations administratives et réglementaires	11

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de TEZSPIRE 210 mg, solution injectable en seringue préremplie (tézipélumab) dans l'indication « Traitement de fond additionnel chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus présentant un asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond et non répondeur ou non éligible aux traitements biologiques disponibles. » en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament TEZSPIRE 210 mg, solution injectable en seringue préremplie (tézipélumab) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) par procédure centralisée le 19 septembre 2022 dans l'indication « chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond. »

L'indication concernée par la demande d'accès précoce est donc plus restreinte que l'indication de l'AMM.

Une demande d'inscription, dans l'indication de l'AMM, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence. L'examen de cette demande a lieu le 30 novembre 2022 et fait l'objet d'un avis séparé.

Le laboratoire avait soumis en janvier 2022 une demande d'accès précoce pré-AMM auprès de l'ANSM et de la HAS, dans l'indication suivante :

« Traitement de fond additionnel de l'asthme sévère chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus, non contrôlé malgré les traitements non biologiques de palier 5 GINA :

- non allergique avec un taux d'éosinophiles < 150 cellules/ μ L et une fraction du FeNO < 20ppb,
- ou non répondeur ou non éligible aux traitements biologiques disponibles ».

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de TEZSPIRE (tézipélumab) dans l'indication considérée n'étaient pas fortement présumées. La demande d'autorisation d'accès précoce a donc été refusée.

Ce médicament a fait l'objet d'autorisations d'accès compassionnels depuis le 24 août 2022. A la date du 30 septembre 2022, 14 patients ont bénéficié d'une autorisation d'accès compassionnels dont les critères d'octroi correspondent à ceux de l'indication revendiquée pour l'accès précoce.

Le tézipélumab est un anticorps monoclonal qui se lie spécifiquement à la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP), et inhibe son action. La TSLP est une cytokine synthétisée par les cellules épithéliales pulmonaires dont l'expression est augmentée chez les patients asthmatiques.

2. Indication

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« Traitement de fond additionnel chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus présentant un asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond et non répondeur ou non éligible aux traitements biologiques disponibles. »

Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce	Indication validée par l'AMM
Traitement de fond additionnel chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus présentant un asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond et non répondeur ou non éligible aux traitements biologiques disponibles.	Tezspire est indiqué chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond.

➔ **Indication ayant l'AMM non concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce**

Il s'agit de l'indication concernant l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond, et répondeur ou éligible aux traitements biologiques disponibles.

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de TEZSPIRE 210 mg, solution injectable en seringue préremplie (tézipélumab).

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

L'asthme est une maladie respiratoire inflammatoire, chronique, fréquente et hétérogène, dont la prévalence est estimée en France entre 5 et 6,7 % de la population âgée de 15 ans et plus.¹ L'asthme est caractérisé par une hyperréactivité des voies respiratoires qui s'exprime par des épisodes récidivants de strictions bronchiques sibilantes, de dyspnée, d'oppression thoracique, de toux et d'expectoration. Ces symptômes sont associés généralement à un trouble ventilatoire obstructif d'intensité variable, qui est réversible, spontanément ou sous traitement par bronchodilatateur. Ces symptômes s'expriment de façon variable en fréquence et en intensité selon les patients, mais aussi dans le temps pour un même patient. L'asthme est une maladie évolutive pouvant exposer à des événements cliniques graves (exacerbations) s'il n'est pas contrôlé.

Les formes d'asthme les plus sévères peuvent nécessiter une biothérapie (en fonction du phénotype de la pathologie), et/ou une corticothérapie orale.

1 IRDES. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Janvier 2011.

Selon l'ERS/ATS² et la SPLF³, l'asthme sévère est un asthme qui a nécessité :

- un traitement de fond correspondant aux stades 4 et 5 de l'escalade thérapeutique de la classification GINA (Global Strategy for Asthma Management and Prevention), c'est-à-dire une association de corticostéroïdes inhalés à forte dose (CSI) et de bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA) +/- un autre traitement de fond, sur les 12 mois précédents ;
- ou des corticostéroïdes per os plus de 50 % des 12 mois précédents et qui demeure non contrôlé malgré ce traitement, ou s'aggrave en cas de réduction de ce traitement.

L'asthme non contrôlé ou réfractaire est défini par au moins l'un des critères suivants :

- un mauvais contrôle des symptômes : ACQ⁴ > 1,5, ACT⁵ < 20 ;
- des exacerbations fréquentes sévères : au moins deux cures de corticostéroïdes systémiques (d'au moins 3 jours chacune) au cours de l'année précédente ;
- des exacerbations graves : au moins une hospitalisation, séjour en soins intensifs ou une ventilation mécanique au cours de l'année précédente ;
- une obstruction bronchique : un VEMS (Volume Maximal Expiré en 1 Seconde) pré-bronchodilatateur < 80% de la valeur théorique.

Cette définition exclut les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance ou de comorbidités/facteurs aggravants tels qu'une obésité ou une rhinosinusite chronique.

Chez les patients ayant un asthme sévère, comme mentionnés par les contributions des patients, les symptômes respiratoires sont permanents et invalidants. D'une part, la survenue répétée d'exacerbations peut engager le pronostic vital. D'autre part, la persistance de l'obstruction bronchique (VEMS/CVF < 70%) peut induire un remodelage bronchique et conduire à la dégradation progressive de la fonction respiratoire.

Les phénotypes d'asthme peuvent être regroupés en trois principales catégories⁶ :

- les phénotypes basés sur la clinique : en fonction de la sévérité, de la propension aux exacerbations, du degré d'obstruction bronchique, de la résistance au traitement, de l'âge de début de la maladie ;
- les phénotypes basés sur les facteurs déclenchants : l'aspirine ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des allergènes environnementaux, des irritants ou des allergènes professionnels, les menstruations, l'exercice physique ;

2 Chung et al. International ERS/ATS [European Respiratory Society/American Thoracic Society] guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014; 43: 343–73.

3 Raheison C, Bourdin A, Bonniaud P, Deslee G, Garcia G, Leroyer C, et al. Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Societe de Pneumologie de Langue Francaise (SPLF) (Full length text). Rev Mal Respir. 2016;33:279-325.

4 Le questionnaire Asthma Control Questionnaire (ACQ) mesure le contrôle de l'asthme. Il évalue 6 items (les réveils nocturnes, les symptômes au réveil, les limitations dans les activités, l'essoufflement, les sifflements et la consommation de bêta-2-agonistes de courte durée d'action). L'évaluation porte sur la semaine passée, chaque item est coté de 0 à 6, pour un total variant de 0 à 36. Le score ACQ-6 est le score total divisé par 6, il varie donc de 0 à 6, un score faible indiquant un meilleur contrôle de l'asthme. Un score moyen $\leq 0,75$ traduit un asthme contrôlé, un score de $0,75$ à $< 1,5$ traduit un asthme partiellement contrôlé et un score $\geq 1,5$ traduit un asthme non contrôlé. Une variation de 0,5 point est considérée cliniquement pertinente.

5 Le questionnaire ACT (Asthma Control Test) est un questionnaire d'évaluation du niveau de contrôle de l'asthme. Il varie de 5 (asthme non contrôlé) à 25 (asthme totalement contrôlé).

6 Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. Lancet 2006;368, 804-813.

- les phénotypes basés sur les mécanismes inflammatoires : éosinophilique, neutrophilique, ou pauci-granulocytaire. La présence d'éosinophiles dans l'expectoration, dans les fluides bronchiques ou dans le sang, permet de définir un « phénotype éosinophilique ».

L'inflammation éosinophilique est fortement associée aux cytokines de type 2 et aux IgE spécifiques aux allergènes. Bien que le rôle des éosinophiles dans l'inflammation des voies aériennes supérieures chez les patients asthmatiques soit démontré, il n'existe pas de seuil déterminé de polynucléaires éosinophiles sanguins qui définisse un asthme à éosinophiles.

Par ailleurs, la fraction expirée du monoxyde d'azote (FeNO) peut également être un biomarqueur pour l'évaluation de l'asthme sévère car il est augmenté dans le cas d'asthme associé à une inflammation de type 2. Néanmoins, ce biomarqueur n'est pas spécifique de l'asthme car il peut être augmenté dans d'autres pathologies non asthmatiques.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Les objectifs de la prise en charge pharmacologique de l'asthme résident dans le maintien durable d'un contrôle de la maladie, incluant : la réduction des symptômes, la prévention des exacerbations, la réduction des limitations dans la vie quotidienne et la limitation des effets indésirables dus aux traitements pharmacologiques.

La prise en charge thérapeutique repose principalement sur deux types de médicaments visant à agir sur le bronchospasme d'une part, et sur l'inflammation sous-jacente d'autre part. On distingue traditionnellement :

- les traitements de la crise : les bronchodilatateurs bêta-2 agonistes inhalés de courte durée d'action (SABA) ;
- les traitements de fond : les corticostéroïdes inhalés (CSI) en monothérapie ou en association à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA).

Cette dichotomie thérapeutique est actuellement en train de s'estomper, dans la mesure où il a été montré que le traitement de la crise par une association de formotérol (LABA) et de corticoïde inhalé permet une diminution des exacerbations sévères.

La prise en charge thérapeutique est adaptée à la sévérité de la maladie. Les consensus internationaux ont individualisé 5 paliers de sévérité avec une escalade thérapeutique en cas de non-contrôle ou de contrôle partiel de l'asthme. La stratégie d'adaptation des traitements est définie par le GINA⁷.

L'asthme sévère correspond aux paliers 4 et 5 :

- palier 4 : asthme nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose modérée et de formotérol (traitement de fond préférentiel) ;
- palier 5 : asthme de palier 4 non contrôlé nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose forte et de formotérol, avec au besoin l'adjonction d'un LAMA ou d'un traitement biologique en fonction du phénotype de l'asthme.

Dans tous ces cas, le traitement de la crise à privilégier est celui d'une association formotérol/corticoïde inhalé de faible dose.

Avant de conclure à un asthme non contrôlé impliquant une éventuelle escalade thérapeutique, il convient d'éliminer un diagnostic différentiel, d'évaluer l'observance du traitement, de vérifier et de corriger

⁷ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2022

éventuellement la technique d'inhalation, de rechercher et traiter les facteurs aggravants (tabac, allergènes domestiques, environnement professionnel...) et les pathologies associées.

L'escalade thérapeutique de l'asthme sévère fait appel en dernier recours à la corticothérapie par voie orale et aux biothérapies. Parmi les biothérapies, l'omalizumab (XOLAIR) dans l'asthme sévère allergique, le benralizumab (FASENRA) et le mépolizumab (NUCALA) dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles, et le dupilumab (DUPIXENT) dans l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2 ont actuellement l'AMM en France.

La stratégie d'adaptation des traitements définie par le GINA 2022⁸ est synthétisée dans la Figure 1

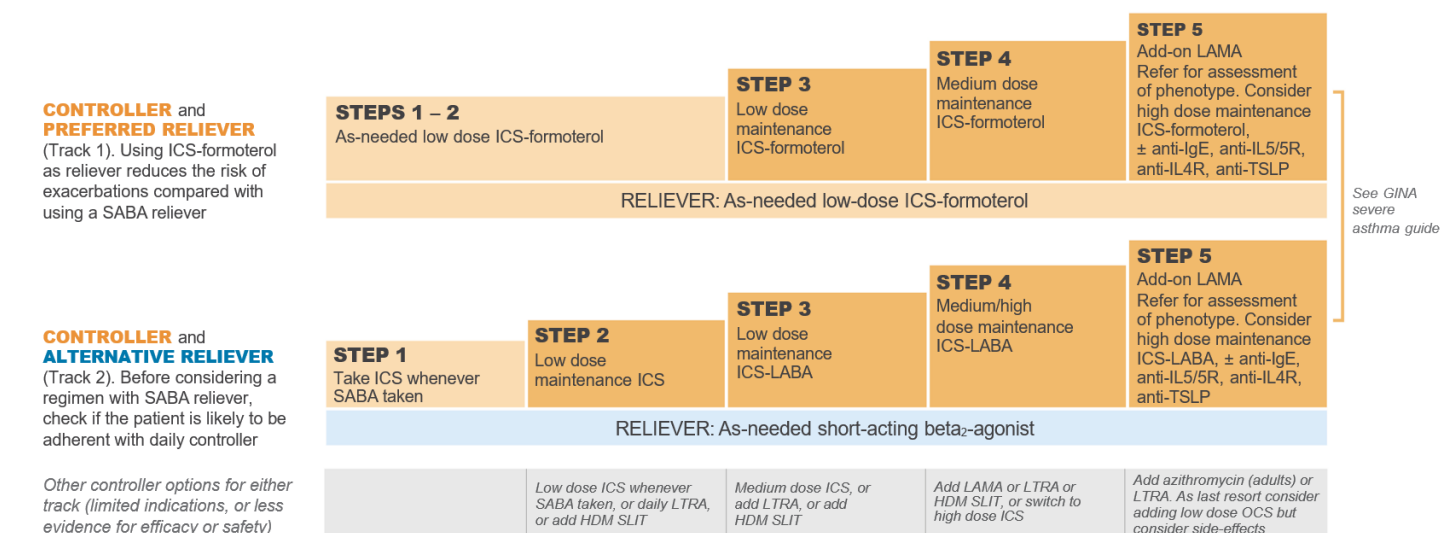


Figure 1 - Recommandations GINA 2022 pour la prise en charge thérapeutique de l'asthme

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de TEZSPIRE 210 mg, solution injectable en seringue pré-remplie (tézipélumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés, chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus, dans le traitement de fond additionnel de l'asthme sévère de palier 5 du GINA, et **non répondeur ou non éligible aux traitements biologiques disponibles**.

Chez les patients asthmatiques sévères, adultes et adolescents de 12 ans et plus, la stratégie thérapeutique repose sur une corticothérapie inhalée à dose moyenne forte associée au formotérol et éventuellement un anticholinergique à longue durée d'action. Si le patient reste non contrôlé, l'ajout d'une biothérapie peut être envisagée. Les quatre produits biologiques disponibles (l'omalizumab, le benralizumab, le mépolizumab et le dupilumab)⁹ sont indiqués uniquement chez les patients atteints d'asthme sévère, allergique ou à éosinophiles.

Par conséquent, aucune alternative thérapeutique n'est disponible pour les patients atteints d'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond, et non répondeur ou non éligible aux traitements biologiques disponibles.

⁸ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2022.

⁹ Le reslizumab n'est pas disponible en France.

→ Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à TEZSPIRE 210 mg, solution injectable en seringue préremplie (tézipélumab), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce :

Traitement de fond additionnel chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus présentant un asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond et non répondeur ou non éligible aux traitements biologiques disponibles.

4.2.3 Traitements appropriés

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisque le médicament n'est pas présumé innovant.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

TEZSPIRE 210 mg, solution injectable en seringue préremplie (tézipélumab) a obtenu une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité, dans l'indication chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond.

Le laboratoire sollicite un accès précoce dans un périmètre plus restreint que celui de l'AMM.

On ne dispose pas de données spécifiques dans la population faisant l'objet de la demande d'accès précoce à savoir les patients non répondeurs ou non éligibles aux traitements biologiques disponibles.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

Dans la prise en charge des patients, adultes ou de 12 ans et plus, atteints d'un asthme sévère, non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond et non répondeur ou non éligible aux traitements biologiques disponibles, TEZSPIRE 210 mg, solution injectable en seringue préremplie (tézipélumab) représente une nouvelle modalité de prise en charge qui n'est pas susceptible d'apporter un changement dans la prise en charge, que ce soit en termes d'efficacité (y compris la qualité de vie), de tolérance, ou de parcours de soins (impact organisationnel) au regard des données disponibles (décrites dans l'avis relatif à la demande de remboursement de cette spécialité). En effet, il n'existe pas de données cliniques robustes chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond.

4.5.2 Données disponibles

La demande du laboratoire repose principalement sur les résultats de 4 études de phase II ou III, présentées ci-après :

- une étude de phase IIb (PATHWAY) et une étude pivot de phase III (NAVIGATOR) chez des patients atteints d'asthme sévère non contrôlé dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'efficacité du tézépélumab sur la réduction du nombre d'exacerbations ;
- une étude support de phase III (SOURCE) chez des patients atteints d'asthme sévère corticodépendant dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'efficacité du tézépélumab sur la réduction de la dose de corticoïdes oraux ;
- une étude de suivi (DESTINATION) ayant inclus les patients ayant complété l'étude NAVIGATOR et l'étude SOURCE dont l'objectif était d'évaluer la sécurité du tézépélumab après 1 an de traitement supplémentaire.

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une étude mécanistique de phase II (CASCADE), ayant inclus des patients atteints d'asthme modéré à sévère, dont l'objectif était d'évaluer les variations du nombre de cellules inflammatoires sous-muqueuses/mm² des voies respiratoires. Les résultats de cette étude ne permettent pas d'évaluer une éventuelle efficacité clinique du tézépélumab.

L'indication revendiquée pour l'accès précoce est le traitement de fond additionnel chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus présentant un asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond et non répondeur ou non éligible aux traitements biologiques disponibles.

Ce périmètre est plus restreint que celui de l'AMM.

On ne dispose pas de données spécifiques dans la population faisant l'objet de la demande d'accès précoce à savoir la population entrant dans le cadre de l'AMM et répondant à une autre condition, à savoir les patients non répondeurs ou non éligibles aux traitements biologiques disponibles.

L'analyse des données cliniques disponibles dans le cadre de la demande de remboursement dans l'indication de l'AMM est présenté dans l'avis correspondant à cette demande.

4.5.3 Plan de développement

Dans l'indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce, le plan de développement clinique du tézépélumab repose principalement sur les études de phase II ou III, indiquées ci-dessus.

Une étude de pharmacocinétique et une étude de comparabilité du dispositif d'administration ont été réalisées afin de valider le passage de la présentation en flacon utilisée dans les études de phase III à la présentation en seringue préremplie destinée à être commercialisée.

4.5.4 Conclusion

Au total compte tenu :

- **de l'absence de données spécifiques** étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient **non répondeur ou non éligible aux traitements biologiques**, population revendiquée par le laboratoire ;
- du plan de développement non adapté à l'indication revendiquée par le laboratoire ;

et malgré :

- le besoin médical partiellement couvert chez les patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus ayant un asthme sévère non contrôlé

Critères présumant le caractère innovant

- ☐ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes : d'efficacité (y compris la qualité de vie), de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soins (impact organisationnel)
- ☐ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
- ☐ Le médicament comble un besoin médical non ou insuffisamment couvert

Au regard de l'ensemble de ces éléments, TEZSPIRE 210 mg, solution injectable en seringue préremplie (tézépélumab) ne remplit pas le critère de présomption d'innovation.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante. L'asthme sévère mal contrôlé expose les patients à la survenue d'exacerbations sévères conduisant à des hospitalisations et pouvant engager le pronostic vital.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où aucune alternative thérapeutique n'est disponible pour les patients atteints d'asthme sévère non contrôlé et non répondeur ou non éligible aux traitements biologiques disponibles.
- ➔ La mise en œuvre du traitement peut être différée puisque le médicament n'est pas présumé innovant.
- ➔ TEZSPIRE 210 mg, solution injectable en seringue préremplie (tézépélumab), dans l'indication considérée, n'est pas susceptible d'être innovant compte tenu de l'absence de données spécifiques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient non répondeur ou non éligible aux traitements biologiques, population revendiquée par l'industriel. Cette absence de données ne permet pas de dire qu'il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients dans l'indication revendiquée. Le plan de développement n'est pas adapté à l'indication revendiquée par le laboratoire. Le médicament ne comble pas le besoin insuffisamment couvert dans l'indication revendiquée.

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de TEZSPIRE 210 mg, solution injectable en seringue préremplie (tézipélumab) dans l'indication «Traitement de fond additionnel chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus présentant un asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond et non répondeur ou non éligible aux traitements biologiques disponibles ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 14 octobre 2022 Date d'examen et d'adoption : 30 novembre 2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Grégory Pariente Foundation Association Asthme & Allergies
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	TEZSPIRE 210 mg, solution injectable en seringue préremplie Boîte de 1 seringue préremplie (CIP : 34009 302 615 9 0)
Demandeur	ASTRAZENECA France
Classification ATC	R Système respiratoire R03 Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires R03D Autres traitements systémiques pour les maladies obstructives des voies respiratoires R03DX Autres traitements systémiques pour les maladies obstructives des voies respiratoires R03DX11 Tézipélumab

TEZSPIRE 210 mg, 30 novembre 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr