



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 30 novembre 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. TEZSPIRE - Examen – Post-AMM — Première demande/TEZSPIRE — Examen – Inscription

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à TEZSPIRE. Nous allons attendre que l'experte, Madame Barnig, soit là.

(Cindy Barnig rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Madame Barnig. Merci de nous rejoindre pour ce dossier. Nous allons étudier le dossier de TEZSPIRE, à la fois dans le droit commun et pour l'accès précoce. Il va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous vous passerons la parole, puis à notre expert interne, le Docteur Kouzan. Ensuite, nous aurons deux contributions d'associations de patients.

Un chef de projet, pour la HAS.- La commission examine la demande du laboratoire d'inscription de TEZSPIRE et la demande d'accès précoce post-AMM de cette spécialité. Cette demande concerne le tézépélumab. C'est un produit qui s'injecte en sous-cutané une fois toutes les quatre semaines. Les rapporteurs vous exprimeront le fait que c'est un produit anti-TSLP, qui agit un peu plus tôt dans la cascade inflammatoire.

La demande du laboratoire est à la fois en ville et à l'hôpital dans le droit commun, pour cette spécialité indiquée 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. Cette AMM a été donnée il y a un peu plus de deux mois, le 19 septembre, par procédure centralisée. Il y a quelques dizaines de patients qui reçoivent ce produit dans le cadre de l'accès compassionnel.

Le laboratoire, dans le cadre du droit commun, a sollicité un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique comme les autres produits biologiques. Il ne revendique pas d'ISP.

Dans le cadre de l'accès précoce, le laboratoire sollicite un accès précoce dans un périmètre restreint par rapport à celui de l'AMM, c'est-à-dire chez des patients toujours adultes et adolescents avec un asthme sévère non contrôlé par la corticothérapie inhalée avec un autre traitement de fond, mais uniquement dans le périmètre restreint des patients non répondeurs ou non éligibles aux traitements biologiques disponibles.

Madame Cindy Barnig a été contactée pour pouvoir nous faire part de son expertise dans le cadre de la charte sanitaire, et Serge Kouzan comme rapporteur interne. Il y a trois contributions de patients.

Pierre Cochat, Président.- Merci. C'est à vous, Madame Barnig.

Cindy Barnig.- Merci beaucoup. J'ai préparé quelques diapositives très succinctes. Je me présente très rapidement. Je suis Cindy Barnig, pneumologue et professeur en pneumologie au CHU de Besançon. Depuis une quinzaine d'années, j'ai une expertise dans la prise en charge

des malades asthmatiques notamment sévères. C'est mon domaine d'expertise en clinique et en recherche.

Je remercie la commission de m'avoir sollicitée pour répondre à vos questions sur cette nouvelle molécule. Je vous ai préparé quelques diapositives en introduction, pour moins de cinq minutes, pour un peu nourrir la discussion et compléter le rapport du Docteur Kouzan, que j'ai découvert et qui est extrêmement détaillé et très pertinent.

J'ai choisi de vous montrer quelques éléments qui me semblent importants à connaître sur la maladie asthmatique sévère. Cette première diapositive vise juste à rappeler que la maladie asthmatique est une maladie extrêmement hétérogène, notamment en termes de début d'apparition de la maladie et de sévérité. La maladie sévère en elle-même est assez hétérogène aussi, mais on peut quand même voir sur cette diapositive que présente l'adaptation d'une figure déjà un peu ancienne mais qui reste encore vraie aujourd'hui, que globalement plus de 80 % des formes sévères englobent deux phénotypes prédominants qui sont l'asthme associé à la maladie allergique et l'asthme d'apparition plus tardive, avec une inflammation éosinophilique importante qui est associée souvent aussi à une polyposse naso-sinusienne. Cela représente plus de 80 % des formes d'asthme sévère que l'on prend en charge à l'heure actuelle.

Je dis un petit mot en ce qui concerne la définition de l'asthme sévère. Vous voyez ici que la définition est assez récente. Cela fait à peine une dizaine d'années que l'on a individualisé la maladie asthmatique sévère comme maladie telle quelle. La définition est basée sur la pression thérapeutique. Les asthmatiques sévères sont une population de malades extrêmement exposés à des corticoïdes, notamment par voie générale. Ils font beaucoup d'exacerbations, donc c'est une population très exposée à de fortes doses cumulées sur l'année, avec parfois 2 grammes et pour certains jusqu'à 3 grammes en dose cumulée sur une année.

Avant, on parlait d'asthme réfractaire ou d'asthme difficile à contrôler. Quand les experts ont fait cette définition, ils ont mis une petite limitation. Ils se sont rendu compte que cette définition ne tenait pas vraiment compte de certains facteurs qui peuvent peser très lourd dans le non-contrôle ou la résistance aux traitements que l'on peut rencontrer dans la maladie asthmatique. Elle est conditionnée à un suivi. On fait un diagnostic d'asthme sévère après avoir proposé un suivi d'au moins 6 à 12 mois, avec très rapidement une prise en charge assez longue avec des mesures de réévaluation, d'optimisation. On va toujours se redemander si c'est le bon diagnostic quand on a un asthme difficile et que l'on pense que c'est un asthme sévère. Cette démarche prend 6 à 12 mois.

Je dis un petit mot encore pour terminer, pour redire que même avec cette prise en charge extrêmement pas à pas, où on vérifie tous ces différents items, l'observance et l'environnement, la prise en charge de l'asthme reste assez complexe. Je voulais vous montrer cette figure tirée d'une synthèse de l'étude de l'effet placebo dans les études de phase 3 chez les asthmatiques sévères, qui illustre extrêmement bien ces différentes phases 3. Il y avait notamment des biothérapies, qui sont recensées là-dedans.

Cette figure illustre l'effet placebo que l'on rencontre chez les asthmatiques sévères comme dans aucune autre maladie et qui peut parfois dépasser plus de 60 % pour certains items,

notamment des items très importants dans l'évaluation et qui sont parfois des items qui, comme vous le voyez, sont pris comme critère d'évaluation principal dans les études de phase 3 pour évaluer par exemple l'arrivée d'un nouveau médicament. C'est une réalité dans la prise en charge de la maladie asthmatique sévère.

Pour terminer, la dernière diapositive que je voulais vous proposer résume les principales voies inflammatoires dans les formes d'asthme sévère les plus fréquentes. On appelle cela la voie T2. La plupart des biothérapies, que je vous illustre ici et que vous avez dans le compte rendu du Docteur Kouzan, bloquent différentes voies de cette inflammation T2.

J'allais vous apporter la précision qu'à l'heure actuelle, nous n'avons pas de biomarqueur très précis permettant de définir quelle voie est plus ou moins activée ou particulièrement activée. On a les éosinophiles sanguins, on a le NO exhalé, mais c'est finalement une appréciation assez grossière, et cela ne reflète au final qu'une activation de toute la physiopathologie impliquée dans la voie T2. Cela explique certainement à l'heure actuelle que des patients que l'on peut avoir avec le même taux d'éosinophiles et avec le même taux de NO exhalé peuvent ne pas répondre à une biothérapie qui bloque une certaine voie et très bien répondre à une autre biothérapie.

En conclusion, ce que je retiens, c'est que malgré les biothérapies actuellement disponibles qui peuvent bloquer certaines voies, nous avons toujours à peu près la moitié des malades qui ne sont pas bien ou pas du tout contrôlés. Les biothérapies disponibles actuellement ont quand même permis d'avoir une nette amélioration de la prise en charge, mais il reste toujours un grand besoin d'avoir de nouvelles thérapeutiques. Par conséquent, une biothérapie qui propose un nouveau mécanisme d'action a sans aucun doute un grand intérêt pour renforcer la prise en charge actuelle encore un peu défaillante de cette pathologie asthmatique sévère.

Je vous remercie pour votre attention et je suis disponible pour répondre à vos questions.

Pierre Cochat, Président. - Très bien, merci. Auparavant, nous allons écouter Serge Kouzan.

Serge Kouzan, membre de la CT. - Merci, Madame Barnig. Cela va me permettre de passer les trois premières diapositives parce que c'est une redite de ce que vous venez de dire.

Alice Desbiolles, pour la HAS. - Je me permets de préciser que dans les nouveaux masques de diapositives experts, nous avons injecté à la fin dans les annexes un petit tutoriel pour vous présenter la façon dont vous pouvez être autonomes pour projeter vous-mêmes votre diaporama. Nous avons fait un détail. Nous pourrions regarder cela ensemble lors de la prochaine commission en présentiel. C'était pour information de manière générale.

Patrick Niaudet, membre de la CT. - Pouvez-vous nous renvoyer cela, s'il vous plaît ?

Alice Desbiolles, pour la HAS. - Oui, je peux vous renvoyer les masques experts. C'est tout à la fin en annexe.

Patrick Niaudet, membre de la CT. - Merci.

Serge Kouzan, membre de la CT.- En gros, c'est une carte de géographie que vous a déjà montrée Madame Barnig. À gauche, c'est plutôt T2, et à droite c'est plutôt non-T2. Le médiateur qui est interféré par la molécule dont nous parlons aujourd'hui est plutôt du côté T2. Nous allons d'ailleurs le revoir dans les résultats d'une étude mécanistique, mais il lèche un peu la frontière du non-T2 en sachant que la distinction entre T2 et non-T2 est pour le moment encore un peu floue, y compris chez un patient pour lequel il peut y avoir parfois des exacerbations T2 et des exacerbations non-T2.

Le dossier qui a été soumis est un bon dossier. La molécule a été bien développée, avec d'une part une étude de dose-ranging, une étude de phase 3, une étude d'épargne cortisonique sur laquelle nous nous appesantirons, et une étude mécanistique.

Je vais passer assez rapidement sur l'étude de dose-ranging. En gros, il y avait un certain nombre de patients, les résultats étaient assez positifs sur les exacerbations qui sont l'endpoint majeur dans les études d'asthme. Il n'y avait pas vraiment de relation dose-réponse, mais ce n'est pas très important.

Sur la diapositive suivante, nous passons à la phase 3. C'est une phase 3 importante par le nombre de patients qui ont été recrutés. Le critère primaire est tout à fait correct, c'était les exacerbations sévères au bout d'un an. Nous allons revoir ensuite quelles sont les strates de populations qui ont été choisies mais le critère primaire était chez les patients qui avaient une éosinophilie à moins de 300. Il y avait des critères secondaires tout à fait classiques et les patients recrutés étaient tout à fait cohérents avec un bon développement. Ce sont les patients qui résistaient au traitement inhalé correctement fait. J'insiste sur le fait qu'il y avait environ 50 % de patients qui étaient T2 élevés et la moitié qui étaient T2 non élevé.

Sur la diapositive suivante, nous voyons qu'à gauche, le taux des exacerbations diminue de moitié. L'étude est donc tout à fait positive. À droite, nous voyons l'augmentation du VEMS, qui est de 130 millilitres, qui montre un effet très probant. Les critères secondaires montrent également une cohérence avec le critère principal, aussi bien au niveau de la qualité de vie que de la proportion de gens qui ont été hospitalisés pour exacerbation, qui diminue de 85 %.

Quand on regarde ensuite en fonction des marqueurs T2, on voit qu'il y a un gradient d'efficacité. Si l'on considère les T2 par le biais des éosinophiles, on voit qu'entre -150 et +450, la taille de l'effet augmente. On retrouve également ceci en ce qui concerne le NO exhalé, qui est le deuxième marqueur que l'on considère. On voit que quand le NO exhalé est bas, il y a une taille d'effet moins grande que quand le NO exhalé est plus élevé.

Il y a une deuxième étude importante, qui est une étude d'épargne cortisonique. La méthodologie était tout à fait correcte. C'était une étude randomisée en double aveugle. Il y avait d'abord une phase où on diminuait progressivement la dose de corticoïdes pour trouver la dose minimale efficace, puisqu'en général les patients sont toujours un peu surdosés, et ensuite il y avait une décroissance de dose avec ou sans le médicament.

Le critère primaire était le pourcentage de réduction de dose de corticothérapie orale. Il y a eu 150 patients recrutés. La plupart avaient une dose de corticoïdes quotidiens inférieure à 10 milligrammes par jour, ce qui ne veut pas dire une dose non nulle. La plupart avaient eu

une ou deux exacerbations dans les 12 mois précédents. Le tiers avait des éosinophiles à plus de 300 et il y avait la moitié des cas où il y avait un marqueur de T2 élevé par le NO exhalé.

Sur la diapositive suivante, on voit que les résultats sont négatifs sur le pourcentage de réduction de corticoïdes. En bas à droite, on voit le pourcentage de diminution de corticothérapie en fonction du temps dans les deux bras. On voit que l'étude est négative. Il n'y a pas davantage de diminutions de corticothérapie sous tézépélumab par rapport au placebo, bien que quelques critères secondaires montraient qu'on n'avait pas affaire à un placebo en ce qui concerne le bras actif.

Il y a également une étude mécanistique intéressante qui a été menée, qui consistait à faire des biopsies bronchiques en double aveugle chez des gens qui avaient également un asthme résistant. Ce que l'on voit, en gros, c'est qu'il y a une diminution marquée des éosinophiles, de 89 % versus 25 %, alors que les autres contingents cellulaires neutrophiles qui sont plutôt du côté T1, sont peu ou ne sont pas modifiés.

Il n'y a pas de problème de tolérance avec ce médicament, et en particulier il n'y a pas de signal en ce qui concerne l'infection.

Cette diapositive n'est pas pour lire tous les détails, mais c'était pour voir pourquoi cette étude d'épargne cortisonique est négative pour le tézépélumab alors que pour le dupilumab, qui est également une biothérapie qui joue dans la même cour, l'étude avait été positive. J'ai regardé si les critères d'inclusion étaient différents, la réponse est non. Est-ce que les patients avaient plus ou moins de cortisone systématique ? Grosso modo, c'était la même chose. Étaient-ils plus ou moins T2 haut ou bas ? Grosso modo, c'était la même chose.

Les résultats d'efficacité divergent et si on regarde des sous-groupes dans le bras tézépélumab, il y a des strates, en particulier quand les éosinophiles sont à moins de 150, c'est-à-dire T2 bas, où il y a plus d'exacerbations sous tézépélumab que sous placebo. Il y a donc quand même des résultats un peu déroutants, et il n'y a pas d'explication, quand on compare les essais, quant à savoir pourquoi l'un est négatif et l'autre pas.

En conclusion, c'est une molécule dont l'efficacité est à peu près comparable au dupilumab, sauf en ce qui concerne les asthmes corticorésistants. Certes, quand on regarde la géographie des médiateurs, on se positionnait un peu en amont et on se disait « il y aura peut-être une activité sur les T2 bas ». C'est vrai qu'il y a un sous-groupe de sous-groupe où il y a une petite action en ce qui concerne les exacerbations, mais pas dans les asthmes corticorésistants. C'est dans les asthmes non corticorésistants.

C'est un sous-groupe où on est vraiment T2 bas complet, c'est-à-dire avec à la fois des éosinophiles bas et un Fe_{NO} bas. C'est juste le différentiel qu'on voit par rapport au dupilumab, mais par contre ce différentiel ne se traduit pas chez les patients qui ont vraiment besoin d'une nouvelle thérapeutique, c'est-à-dire ceux qui sont corticodépendants.

En ce qui me concerne, la valorisation qu'ils demandent est tout à fait raisonnable parce que c'est un alignement sur les autres biothérapies, en particulier le dupilumab, mais je pense qu'il faut mentionner dans la valorisation que ce n'est pas efficace dans les asthmes corticorésistants.

En ce qui concerne l'accès précoce, je suis réservé dans la mesure où certes il y a cette activité marginale sur un sous-groupe d'asthmes non corticodépendants qui ont les marqueurs T2 bas au plancher, mais en ce qui concerne les patients qui ont vraiment besoin d'un accès précoce, c'est-à-dire les asthmes corticodépendants, on n'a pas d'activité. J'aurais donc tendance à répondre « non » à deux des quatre questions pour l'accès précoce.

Pierre Cochat, Président. - Très bien. Merci, Serge. Jean-Pierre présente les associations.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT. - La première est la Grégory Pariente Foundation. Ce n'est pas une association de patients, en fait. C'est un fonds de dotation familial qui n'a pas d'adhérents, pas de conseil d'administration ni de groupe d'experts. Il est financé par quatre laboratoires mais il revendique une indépendance totale et il communique beaucoup vers les jeunes asthmatiques.

La contribution se contente de citer l'EPAR. Quand même, sur la gravité de la maladie, elle rappelle qu'il y a un décès toutes les trois ou quatre semaines en France, même si ces asthmes sévères ne représentent que 5 % des asthmes. Cela reste un besoin à couvrir important. Encore une fois, elle fait référence à l'EPAR et c'est en faveur de l'introduction de cette molécule avec un mécanisme nouveau.

Il y a une deuxième contribution d'une association non agréée qui s'appelle Asthme et Allergies. Je suis allé sur leur site, tous les administrateurs sont des professionnels de santé, mais au bureau il y a bien deux représentants des usagers. Elle a également une activité d'information et de communication vers les asthmes. Elle revient sur le fardeau de la maladie, que nous avons vu à plusieurs reprises précédemment. Elle cite les biothérapies disponibles, mais elle souligne les besoins non couverts justifiant l'arrivée sur le marché de nouveaux médicaments reposant sur de nouveaux mécanismes d'action.

Il y a un commentaire sur les PROMs qui cite notamment SF-36 et St Georges comme PROMs génériques, et l'AQLQ qui est un score de qualité de vie qui pourrait être considéré comme un PROM spécifique. Le PUT-RD n'a pas été communiqué d'après l'association.

Voilà ce que l'on peut dire sur ces deux contributions. Il y en a une troisième, mais sur le droit commun.

Pierre Cochat, Président. - D'accord, merci. Nous avons quelques questions. Etienne Lengliné ?

Etienne Lengliné, Vice-Président. - Merci beaucoup pour les rapports. J'avais une question sur les critères d'échec d'un traitement par biothérapie. En gros, vous avez bien montré que maintenant il y avait plusieurs traitements disponibles, pas exactement avec tout à fait les mêmes périmètres. En gros, le critère de jugement dans les études est le taux annualisé d'exacerbations. Quand décide-t-on qu'une biothérapie est un échec et qu'il faut switcher à une autre ? Est-ce dès qu'on a fait une exacerbation ? Faut-il en avoir fait plusieurs ?

Tous les patients qui ont été inclus dans cette étude et qui ont fait des exacerbations dans le bras placebo ont-ils continué à recevoir le placebo pendant toute l'année ou a-t-il éventuellement pu y avoir des patients avec des exacerbations qui auraient eu un autre traitement et qui auraient été sortis du bras placebo ou d'ailleurs du bras expérimental ? Ce

n'est pas hyper clair pour moi comment on décide de la hiérarchie et de la séquence des différents traitements. Merci beaucoup.

Cindy Barnig.- C'est une question très pertinente à laquelle il est très difficile de répondre tout simplement parce que nous n'avons pas les bonnes réponses. Vous soulevez la problématique que j'essayais d'introduire dans mon introduction, qui est que l'asthmologie sévère est un domaine encore assez récent où on évolue beaucoup, où il y a beaucoup de choses que l'on essaie de formaliser, mais ce n'est pas évident.

Nous avons des études qui la plupart du temps sont sur 52 semaines avec des guidelines qui nous disent qu'il faut évaluer la biothérapie au bout de 4 mois ou de 6 mois, mais qui n'ont pas forcément du bon sens dans la réalité. Une exacerbation peut survenir pour différentes raisons. Globalement, les experts se mettent de plus en plus d'accord sur le fait qu'il faut plus de temps que 6 mois. Il faut plutôt 12 mois. Il faut laisser au moins la période à risque d'exacerbation, qui est très souvent la période d'automne, hiver et début du printemps.

Si on introduit une biothérapie en début d'année, qu'on n'a pas ces mois et qu'on veut déjà juger si c'est extrêmement efficace ou pas du tout efficace, ce n'est pas toujours évident. Il y a beaucoup de facteurs à prendre en compte pour changer. Nous avons des recommandations. Pour certaines biothérapies c'est 4 mois, pour d'autres c'est 6 mois. Après, c'est une décision de l'expert. C'est une expertise des gens qui prennent en charge ces malades qui sont quand même assez rares. En discutant ensemble, ils pourront se dire « là, nous pensons que cela vaut le coup de prolonger » ou « là, nous allons changer parce qu'il y a peut-être d'autres éléments à prendre en compte ».

Comment choisit-on une biothérapie ? Cela peut être aussi un projet de grossesse, cela peut être des comorbidités associées qui ont été démontrées dans certaines études comme étant mieux prises en charge par l'une ou l'autre des biothérapies. Tout cela, ce sont des éléments qui entrent en compte quand on prescrit une biothérapie une première fois ou que l'on évalue l'efficacité d'une biothérapie. Quels étaient les éléments qui ont eu lieu pendant les 6 mois ou 12 mois pendant lesquels la biothérapie a été administrée ? C'est tout cela. Je ne sais pas si j'arrive à vous éclaircir un peu sur cette démarche.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Oui, merci.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Si je peux compléter, dans l'essai clinique il n'y avait pas de switch, les exacerbations sont traitées par les méthodes standard, y compris la corticothérapie systémique.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Il n'y a donc personne qui aurait été jugé comme mal contrôlé et qui aurait eu autre chose que du placebo ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Non, il n'y a pas eu de switch.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- D'accord.

Pierre Cochat, Président.- Albert ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Je vais faire référence à l'ASMR. Je crois que le chef de projet, dans la première diapositive, nous a montré qu'ils souhaitaient un alignement sur les autres immunothérapies avec une ASMR IV, mais un médicament comme le XOLAIR, qui je crois est l'un des premiers, est sur le marché depuis huit ans. Peut-on considérer cela comme un traitement concomitant à partir du moment où nous avons bien entendu qu'il était compliqué de faire la différence entre les uns et les autres ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je peux répondre en partie. Cela fait plus de huit ans que le XOLAIR est là, et en fait aucune des biothérapies ne s'est comparée aux autres, en sachant que le XOLAIR a des critères de prescription un peu spécifiques dans la mesure où il faut qu'il y ait des IgE élevés et une clinique en faveur d'un asthme avec un terrain allergique. Sinon, aucun ne s'est comparé. Ils ont donc tous eu l'ASMR IV, non pas par rapport aux autres biothérapies mais par rapport aux paliers 4 et 5 du traitement des guidelines GINA. Je ne sais pas si cela t'éclaire.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- J'entends, mais même si je ne suis peut-être pas suffisamment au fait, pour moi cela ne justifie pas une ASMR IV à partir du moment où c'est un traitement supplémentaire qui est proposé, qui n'est pas supérieur aux autres, et en tout cas on n'est pas capable de le dire. Je souhaiterais que quelqu'un m'explique pourquoi on mettrait une ASMR IV dans ce cas.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est un niveau IV par rapport à la prise en charge hors biothérapies. En gros, c'est ce que veut dire l'ASMR IV pour toutes les molécules jusqu'à présent.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- J'entends, Serge, mais les autres existent depuis longtemps maintenant, donc ce n'est pas un développement concomitant. Il faut bien qu'on le compare par rapport aux autres.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Les anti-IL5 ont été développés de manière concomitante. Pour le dupilumab, je ne me rappelle plus s'il y a eu un chevauchement. Pour le tézépélumab, clairement, non. Je peux juste répondre qu'il n'y en a aucun qui ait fait jusqu'à présent de comparaison directe. Ceci dit, les critères de choix d'une biothérapie vis-à-vis d'une autre sont tout sauf clairs. Quand on regarde le GINA, on dit « il faut qu'ils aient plutôt des éosinophiles un peu au-dessus de ceci ou au-dessus de cela », mais ce sont tous les mêmes critères, sauf si on met le XOLAIR à part. En gros, comme le disait ma collègue, on essaie quelques mois et puis on en essaie un autre. C'est tout ce que je peux te répondre.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- D'accord. Moi, je ne vois pas l'amélioration. Je ne vois pas le « A » d'ASMR, mais merci pour la réponse.

Pierre Cochat, Président.- Nous avons une dernière question de Dominique.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Sur la slide, je vois qu'il est écrit « statut de médicament d'exception », avec un point d'interrogation. Or, le XOLAIR, par exemple, est considéré comme un médicament d'exception, donc je pense qu'il faut qu'ils aient le même statut. Non ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, cela paraît logique.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Je voyais un point d'interrogation, c'est pour cela.

Pierre Cochat, Président.- C'est parce que nous devons le décider.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Il faut une prescription hospitalière réservée à certains spécialistes, comme le XOLAIR.

Pierre Cochat, Président.- Nous sommes d'accord. Madame Barnig, merci beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Bon après-midi. Au revoir, Madame.

Cindy Barnig.- Merci beaucoup, au revoir.

(Cindy Barnig quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Avez-vous des questions ou des commentaires complémentaires ?

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Là, nous sommes sur le droit commun ?

Pierre Cochat, Président.- Nous allons voter le droit commun d'abord.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- En fait, j'ai une contribution sur le droit commun.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Fais-la maintenant, alors.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- C'est rapide. C'est l'Association des asthmatiques sévères. C'est une association non agréée qui a moins de 40 adhérents. Elle commence par présenter le fardeau de la maladie, qui est important, avec une gêne respiratoire permanente et un état d'angoisse très difficiles à vivre, et les perturbations qu'on imagine.

En l'occurrence, ils citent le traitement par corticothérapie. Quand ils citent les biothérapies, ils disent que les indications sont contraignantes et qu'elles ne sont pas disponibles pour tous les asthmatiques sévères. Cela allège le poids du traitement, mais les conditions pour y accéder limitent les possibilités de se les voir prescrire s'il n'y a pas une ou plusieurs allergies, et ils citent le taux d'éosinophiles et la fraction NO supérieure à 20 PPB. Pour eux, il s'agit de la seule biothérapie accessible quand on a un taux d'éosinophiles inférieur à 150 et un NO inférieur à 20. Ils sont donc en faveur de l'introduction de ce médicament.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Je vous propose que nous votions le droit commun d'abord puis l'accès précoce, puisque c'est un post-AMM. Demandaient-ils l'ISP ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Non.

Pierre Cochat, Président.- Nous allons donc voter le SMR et l'ASMR dans la stratégie. Je fais juste un rappel pour vous dire que les autres produits de la catégorie, notamment DUPIXENT, avaient un SMR important et une ASMR IV.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ne faut-il pas voter en disant « IV comme », dans ce contexte ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Tout à fait, parce qu'une ASMR V, cela voudrait dire que ce n'est pas mieux que la corticothérapie inhalée.

Pierre Cochat, Président.- Oui, cela ne me choque pas que nous fassions « IV comme ».

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Tout dépend si nous considérons que dans la stratégie il y a les biothérapies. À ce stade, normalement il y a les biothérapies dans la stratégie.

Michel Clanet, Vice-Président.- S'il y a les biothérapies, c'est une ASMR V.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Pour l'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose, la stratégie inclut normalement des biothérapies à ce stade. Non ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Je ne sais pas. C'est le sujet soulevé par Gilbert et qui est important, effectivement.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Tout à fait, c'est le sujet.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est un sujet, mais alors il faudrait noter toute la classe.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous pouvons voter « IV comme » et voilà.

Pierre Cochat, Président.- Voilà, la proposition serait de le grader dans la stratégie « comme », donc dans la stratégie comme DUPIXENT, par exemple.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous avez 19 votants. Il y a 19 voix pour un SMR important. Il y a 18 voix pour une ASMR IV et 1 voix pour une ASMR V.

Un chef de projet, pour la HAS.- Et nous proposons le statut de médicament d'exception.

Pierre Cochat, Président.- Absolument.

Alice Desbiolles, pour la HAS.- Nous pouvons l'adopter sur table.

Pierre Cochat, Président.- Nous pouvons l'adopter sur table ? Très bien. Nous votons l'accès précoce globalement, pour ou contre, et nous y reviendrons si nécessaire.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Puis-je poser une question ?

Pierre Cochat, Président.- Bien sûr.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Dans son rapport, Serge Kouzan dit qu'il ne voit pas qu'il y ait des traitements appropriés. Si véritablement cette stratégie est complémentaire lorsqu'on est échec, on peut imaginer qu'il n'y a pas de traitement approprié. Je voudrais qu'il clarifie cela. Peut-on oui ou non considérer qu'il y a un traitement approprié ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'ai mis « non » pour la raison suivante. Dans le chaland de patients où il y a vraiment besoin du traitement, c'est-à-dire les patients sévères corticorésistants, l'essai clinique est négatif. C'est pour cela que je pense que ce traitement n'est pas approprié. Cela répond-il à ta question ? Je me suis peut-être planté.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Si on considère qu'il y a plusieurs types de biothérapies et que certaines mettent du temps avant d'être jugées non efficaces, on peut imaginer que TEZSPIRE est une nouvelle stratégie complémentaire et à ce moment-là qu'il n'y a pas de traitement approprié. Si au contraire tu dis que toutes les biothérapies sont à peu près équivalentes, il y a donc un traitement approprié. En fonction de la réponse à cette question, le vote peut être différent.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais vous rappeler que l'indication d'accès précoce revendiquée par le laboratoire est plus restreinte que celle de l'AMM. C'est celle qui figure sur cette slide. C'est chez les patients uniquement non répondeurs et non éligibles, donc cela viendrait après ces biothérapies. Ce n'est pas à la place ou en switch. En tout cas, dans l'indication qui est demandée, c'est après, chez les patients non éligibles ou non répondeurs.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- D'accord, donc je comprends bien que chez les non répondeurs et les non éligibles, il n'y a pas de traitement approprié. C'est cela ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Tout à fait. Là, il n'y a plus rien. Il n'y a pas de traitement approprié.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Serge Kouzan est-il bien d'accord avec ce libellé ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Tout à fait, mais il y a zéro data.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Il y a zéro patient aussi. Ces patients existent-ils, Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ils doivent sûrement exister. La personne avec qui on s'arrache les cheveux, qui a eu une et deux biothérapies, on en rencontre une ou deux dans sa carrière. Personnellement, je n'en ai rencontré qu'une.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ça, c'est sur l'autre critère qui est la présomption d'innovation, où nous n'avons pas de données chez ces patients non répondeurs ou non éligibles. Nous n'avons pas de données spécifiques.

Pierre Cochat, Président.- Certes, mais je vous rappelle que c'est ce que nous avons fait pour la plupart des accès précoces, en l'absence de données, par extension de ce que nous avons dans un périmètre plus large. J'ai envie de dire que cela coule de source. Après, chacun l'apprécie selon sa propre pensée, mais la situation n'est pas anachronique. Je vous propose donc de voter sur cet accès précoce global et nous y reviendrons si c'est négatif.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Il y a 19 voix contre le vote global de l'accès précoce.

Pierre Cochat, Président.- Il faut que nous votions les quatre critères, donc nous reprenons le vote et nous votons sur les quatre critères, c'est-à-dire :

- la maladie grave, rare ou invalidante ;
- l'absence de traitement approprié ;
- la présomption d'innovation du médicament ;
- la mise en œuvre du traitement ne pouvant être différée.

Je vous rappelle pour qu'il n'y ait pas d'ambiguïté là-dessus que comme nous avons considéré qu'il n'y avait pas de traitement approprié, la réponse serait « oui ».

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Pour ce vote, vous étiez 18 votants. Pour « la spécialité est destinée à traiter une maladie rare, grave ou invalidante », il y avait 18 voix favorables. Pour « il n'existe pas de traitement approprié », il y avait 14 voix favorables et 4 voix défavorables. Pour « la spécialité est susceptible d'être innovante », il y avait 17 voix défavorables et 1 voix favorable. Pour « la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée », il y avait 18 voix défavorables.

C'est un refus.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est un refus sur les critères 3 et 4.

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