



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 1^{er} février 2023

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. Examen - Réévaluation SMR et ASMR : FASENRA 30 mg (benralizumab) (Adulte en TT de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles) (CT-20019) ASTRAZENECA

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à FASENRA avec Serge comme expert.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Je vais vous présenter le dossier de réévaluation de FASENRA examiné aujourd'hui par la Commission de la transparence. FASENRA a pour dénomination commune internationale benralizumab. Il est inscrit sur les deux listes collectivités et ville. FASENRA a obtenu son AMM le 8 janvier 2018.

Le périmètre de l'indication du SMR de FASENRA était inférieur au périmètre de l'AMM. Le laboratoire revendique un SMR important avec une ASMR IV. Il ne demande pas d'ISP.

Au niveau de l'indication, le laboratoire souhaite abaisser la valeur seuil du taux d'éosinophiles sanguins à 150 cellules/ μ L dans le périmètre du remboursement. Les autres critères définissant le périmètre de remboursement qui sont le nombre d'exacerbations ou la durée sous corticothérapie orale ne sont pas concernés par la demande.

Je vais vous faire un rappel des décisions de la commission lors de la précédente évaluation qui date du cinq septembre 2018. Dans sa décision, la commission considérait que FASENRA était indiquée en traitement additionnel dans l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β -agonistes de longue durée d'action chez les adultes avec un taux d'éosinophiles sanguin ≥ 300 cellules/ μ L à l'instauration du traitement et au moins deux épisodes d'exacerbation asthmatique ayant nécessité un traitement par corticoïdes oraux $\geq$ trois jours chacun dans les 12 mois précédents, ou un traitement par corticothérapie orale pendant au moins six mois au cours des 12 mois précédents. Le SMR était important et l'ASMR était de niveau IV. L'ISP n'avait pas été retenue.

Lors de la précédente évaluation du 5 septembre 2018, trois études avaient été fournies :

- L'analyse principale des études SIROCCO et CALIMA qui avaient eu lieu sur les patients ayant des éosinophiles ≥ 300 cellules/ μ L montrait une réduction relative du risque d'exacerbation de 43 % versus placebo.

L'étude ZONDA montrait un autre ratio de 4,12 en faveur du benralizumab sur la réduction des corticoïdes oraux chez les patients corticodépendants avec des éosinophiles ≥ 150 cellules/ μ L.

Au niveau de la stratégie thérapeutique, le GINA définit cinq stades de traitement, l'asthme sévère correspondant au stade 4 et 5 :

- Le stade 4 est une maladie nécessitant le recours à une association de corticostéroïdes inhalés à dose élevée et de bronchodilatateur de longue durée d'action.
- Le stade 5 est une maladie de stade 4 non contrôlée qui va nécessiter l'ajout d'anti-IgE en

cas d'asthme allergique ou d'anti-IL-5 en cas d'asthme à éosinophiles.

Pour cette réévaluation, plusieurs études ont été fournies.

Étude ANDHI

C'est une étude clinique de phase III randomisée en double aveugle comparative versus placebo chez des adultes atteints d'asthme sévère non contrôlé malgré des corticoïdes inhalés à forte dose et des bronchodilatateurs de longue durée d'action. 660 patients ont été randomisés selon 1:1. Le benralizumab a été donné à la posologie de l'AMM en traitement additionnel pendant 24 semaines. Il n'y avait que 29,4 % des patients inclus qui avaient un taux d'éosinophiles compris entre 150 et 300 cellules/ μ L. Ils devaient répondre à des critères stricts. Il a été démontré une réduction de 49 % des exacerbations dans le groupe benralizumab par rapport au placebo et une différence moyenne de 8,11 points sur le score de qualité de vie.

Études BORA et MELTEMI

Ce sont des études d'extension des études SIROCCO, CALIMA et ZONDA déjà connues de la commission. Elles sont à visées descriptives et avaient pour objectif d'évaluer la sécurité du benralizumab à moyen et long terme. Le profil de sécurité est cohérent avec ce qui est connu du benralizumab.

Étude PONENTE

C'est une étude de phase III en ouvert, descriptive où tous les patients ont reçu du benralizumab. Elle avait pour objectif d'évaluer l'effet du benralizumab sur l'épargne cortisonique chez les asthmatiques sévères traités avec des corticoïdes oraux en maintenance. 62,9 % ont arrêté les corticoïdes et 81,9 % ont arrêté ou diminué les corticoïdes à moins de 5 mg par jour en cas d'insuffisance surrénalienne.

Étude RAMSES

C'est une cohorte qui concerne toutes les biothérapies. Dans l'analyse intermédiaire de septembre 2021, 171 patients inclus sont traités au benralizumab entre 2019 et 2021. Le taux de maintien de ce traitement était de 54,2 % à 12 mois.

Je passe la parole au Docteur Kouzan qui interviendra dans ce dossier en tant qu'expert.

M. le Dr KOUZAN. - Bonjour. On parle d'une biothérapie dans l'asthme. L'industriel demande un alignement du seuil de prescription des éosinophiles.

Très brièvement, l'asthme est une maladie que l'on pensait être surtout une maladie musculaire des tuyaux dans les années 60 à 70. On a compris que c'est une maladie inflammatoire. D'ailleurs, son pronostic a été complètement transformé par l'introduction de la corticothérapie inhalée dans les années 80 avec l'association au bêta-2 mimétique il y a une vingtaine d'années. Néanmoins, il y a une proportion d'asthmes résistants aux alentours de 10 %.

Il y a deux types d'inflammation. Une inflammation que l'on appelle T2 ou T élevé, par opposition à T1 ou T bas. La plus fréquente est la T élevé dans laquelle il y a des marqueurs d'inflammation T2, soit les éosinophiles, soit l'augmentation de la proportion du NO inhalé. C'est dans cette catégorie que sont disponibles toutes les biothérapies qu'on a actuellement, que ce soient les anti-IgE, les anti-IL-5, les IL4-13, anti TSLP qu'on a vu récemment.

L'asthme résistant, c'est 10 % des cas. Pour être qualifié de résistant, il faut avoir un parcours très rigoureux pour vérifier la compliance et la technique d'inhalation des médicaments et des diagnostics alternatifs.

Sur la diapositive suivante, c'est une carte de géographie de l'inflammation avec la muqueuse au sommet. On voit au centre l'éosinophile, à droite, les mastocytes, à gauche, les cellules présentatrices d'antigènes. Tous les médicaments, le dupilumab, le tepezelumab, les anti-IgE avec le Xolair ou les anti-IL-5, sont tous centrés sur la voie T2 avec l'éosinophile.

L'anti-IL-5, c'est une interleukine impliquée dans l'activation et l'expansion des éosinophiles. Tous les médicaments sont disponibles, dont deux commercialisés en France : le mepolizumab (NUCALA) vu en 2016 et le benralizumab vu en 2018.

Le dossier reposait sur deux études princeps et une étude d'épargne corticoïde. La question majeure, c'était la diminution de la fréquence des exacerbations significatives avec une amélioration modeste du VEMS, néanmoins réelle, et dans l'étude d'épargne corticoïde, une diminution ou une suppression des doses de corticoïde systémique comparées au placebo. C'est un effet extrêmement important dans la mesure où quand on est obligé pour un asthme sévère de prescrire de la cortisone par la bouche, il y a une iatrogénie majeure qui est présente.

Cette catégorie de médicaments ne pose aucun problème de tolérance. Le libellé de l'AMM, c'était asthme sévère à éosinophiles non contrôlés. Quand le dossier était passé en Commission de Transparence en 2018, l'industriel lui-même avait restreint le périmètre aux éosinophiles > 300 dans la mesure où deux ans auparavant, la commission avait restreint pour le NUCALA, le premier anti-IL-5 disponible, avait restreint le périmètre en mettant la barre des éosinophiles à 300.

Aujourd'hui, le laboratoire demande un alignement du seuil des éosinophiles à 150. Le déclencheur de sa demande, c'est le fait que l'année dernière, on a examiné la demande pour le NUCAL et qu'on y a accédé à la suite d'un certain nombre d'arguments que l'industriel va reprendre plus ou moins.

Le premier argument, c'est qu'ils ont fait une analyse groupée des deux études princeps, dont l'end-point principal, c'étaient les exacerbations. L'analyse groupée a été facilitée par le fait que les deux protocoles étaient strictement identiques et que l'analyse groupée était pré-spécifiée. Il s'agit d'un chaland de patients assez conséquent puisqu'il y avait 2 300 patients. Il y avait trois bras : un tiers placebo, un tiers benralizumab toutes les quatre semaines et un tiers benralizumab toutes les huit semaines, sachant que c'est le benralizumab toutes les huit semaines qui a été retenu pour l'AMM.

Sur cette diapositive, vous voyez l'influence du niveau des éosinophiles avec les deux barres verticales, 150 et 300. Sur le différentiel d'exacerbation, on voit que certes le différentiel s'accroît quand les éosinophiles montent, mais il existe un différentiel entre 150 et 300. A droite, on voit le différentiel pour le VEMS. Ce différentiel est moins net dans l'intervalle 150/300, sachant qu'en ce qui concerne les asthmes et les biothérapies, le critère principal et le plus pertinent, ce sont les exacerbations.

Sur la suivante, en ce qui concerne les exacerbations et le VEMS, les données chiffrées. Si on stratifie entre 150, 300, 450 et plus de 450, on voit un différentiel d'autant plus net que les éosinophiles montent non négligeable, même si on peut discuter de la taille de l'effet dans la strate 150/300. On voit sur la colonne de droite également le fait que le VEMS augmente de manière plus nette quand les éosinophiles sont > 450. C'est moins net quand les éosinophiles sont entre 150 et 450. C'est le premier type d'arguments.

Le deuxième type d'arguments, c'est un focus sur les études de cortico-dépendance pour voir si l'on

peut sevrer les patients de la corticothérapie systémique. Dans l'étude princeps ZONDA, alors que le résultat global était significatif, il y avait plus de réductions de la dose de cortisone dans le bras actif versus placebo. Quand on faisait un découpage selon les éosinophiles, cela restait significatif sur les plus de 300. Cela ne l'était plus sur les moins de 300. Ce sont des analyses de sous-groupes non prévues et non dimensionnées, d'autant plus qu'il y avait 11 patients d'un côté versus 12 de l'autre. C'étaient les données du dossier principal.

Ils ont fait une nouvelle étude non-comparative, ouverte, mono-bras, qui inclut 600 patients. Le nombre de patients est non négligeable. Ils ont inclus aussi bien des asthmes qui ont plus de 300 éosinophiles le jour de l'inclusion ou entre 150 et 300, sachant qu'il pouvait y avoir une fluctuation. Il fallait retrouver un dosage > 300 dans l'année précédente. C'étaient des gens résistants puisque la dose médiane de corticothérapie était de 10 mg/jr. Les trois quarts étaient traités depuis plus d'un an. Quand on voit les résultats, les strates plus de 300 et entre 150 et 300, le pourcentage d'arrêt de la corticothérapie est du même ordre de grandeur, entre 60 et 70 %. Si on prend en compte également les réductions de moins de 5 mg, sachant que dans cet essai, la méthodologie était correcte.

En ce qui concerne la réduction, les patients qu'on ne pouvait pas sevrer étaient ceux pour lesquels il y avait un test qui montrait une mauvaise réactivité surrénalienne. On voit que ce sont des chiffres conséquents, de 81 à 85 %. L'objection majeure est que c'est une étude sans comparaison. On n'arrive pas dans la pratique courante à sevrer 70 à 80 % des gens qui ont un asthme corticodépendant. Dans cet essai, la modulation de l'efficacité était plus liée à la dose de corticothérapie prescrite au préalable, également l'ancienneté de ce traitement puisque si l'on avait un traitement de plus d'un an, on avait moins de chances de sevrer les gens, 60 % versus 74 % si c'était moins d'un an.

Ils ont réalisé une autre étude d'efficacité contre placebo qui a duré 24 semaines qui incluaient 600 patients et également des patients qui avaient soit une éosinophilie > 300 ou entre 150 et 300 sous certaines conditions (asthme vieux, cortico-traité début à l'âge adulte ou altération importante de la fonction respiratoire). Ils reproduisent globalement l'efficacité du dossier princeps, c'est-à-dire une diminution des exaspérations de 50 %. Si on regarde le gradient d'efficacité en fonction des éosinophiles, comme dans l'étude princeps, c'est beaucoup plus efficace si l'éosinophilie est supérieure à 300, c'est moins efficace, - 15 % entre 150 et 300. On retrouve également ce gradient sur la qualité de vie qui est significativement améliorée de 10 points si l'on est à plus de 300. La quantité minimale cliniquement significative, c'est 4, et entre 150 et 300, c'est - 3. Il y a une amélioration, mais beaucoup moindre.

Sur la suivante, il y a une cohorte d'observations sur laquelle on ne peut rien dire. C'est une cohorte française qui décrit l'entière des patients qui ont un asthme sévère. Il y a à peu près 1 700 patients inclus. Le tiers a de la biothérapie, une petite minorité, le benralizumab. La seule chose qu'on sait pour le moment parce que les résultats sont attendus en 2025, c'est que 60 % des patients à qui on prescrit le benralizumab ont plus de 300, donc ils sont dans les clous de la Commission de Transparence. Un tiers a moins de 300. Sur ce chaland patient, un tiers a une corticothérapie orale susceptible de baisser artificiellement le niveau d'éosinophile circulant. Quand l'autre laboratoire nous avait présenté des données de ce même type, on retrouvait la même typologie de partage des patients avec deux tiers au-dessus de 300 et un tiers en dessous de 300.

Les arguments présentés pour l'industriel étaient ceux que j'avais montrés sur les diapositives précédentes. Cela se place dans un contexte où, ces cinq ou six dernières années, les consensus concernant la définition de l'asthme éosinophile ont évolué. La barre a été abaissée à 150 en ce qui concerne les éosinophiles avec l'introduction, en mesure alternative, de la fraction du NO exhalé avec un seuil, sachant que l'éosinophilie dans l'expectoration a également été introduite mais c'est une mesure réalisée de manière extrêmement exceptionnelle, car méthodologiquement difficile.

Commission de Transparence

**Examen - Réévaluation SMR et ASMR : FASENRA 30 mg
(benralizumab) (Adulte en TT de fond additionnel de l'asthme sévère
à éosinophiles) (CT-20019) ASTRAZENECA**

D'autre part, dans ces guidelines, l'éosinophilie a été reconnue comme étant fluctuante et que l'éosinophilie sanguine circulante ne reflète pas nécessairement la filtration tissulaire. Il y a les faux négatifs liés à la corticothérapie systémique. Il y a d'autres molécules qui jouent également dans la cour des asthmes T2 qui ont une AMM à côté de l'éosinophilie dont le seuil est à 150, la fraction exhalée de NO a été introduite. Tout cela est le reflet des critères d'inclusion et de l'évolutivité des définitions de ces asthmes.

Dans le dossier benralizumab, y compris le dossier initial, la barre n'était pas à 300 en ce qui concerne les critères d'inclusion. Il y avait également des patients qui avaient des éosinophiles > 150. De même que pour le NUCALA, le médicament qu'on avait vu il y a quelques mois, ce n'est pas un ajout artificiel d'une strate qui n'existait pas initialement.

Pour résumer leur argumentaire, l'argumentaire qu'il présente est le même que celui qu'on avait vu pour la molécule précédente, le NUCALA, mépolizumab. Il y a d'une part le fait qu'il ne montre qu'en dessous de 300, il y a encore une efficacité résiduelle, même si on peut discuter de la taille de l'effet. Ce gradient est retrouvé sur une nouvelle étude double aveugle qu'ils ont soumise en plus, l'étude ANDHI. En ce qui concerne l'efficacité de la cortico-dépendance en fonction de l'éosinophilie, ce n'était pas probant dans l'étude princeps, mais c'était sur 23 patients. Là, il y a une étude ouverte mono-bras qui montre des chiffres assez pertinents de sevrage ou de réduction très significative de corticoïdes, quelle que soit la valeur des éosinophiles en entrée. Il n'y a pas de problème de tolérance avec cette molécule.

Il y a une évolution des concepts puisque maintenant, on est plus sur une éosinophilie > 150. C'est vrai que c'est difficile à conceptualiser si considère que l'éosinophilie normale, le seuil est à 300, 400, mais le fait d'avoir des éosinophiles à 150 pour un asthmatique est signifiant. Ce ne sont probablement pas les mêmes éosinophiles que les éosinophiles circulant chez quelqu'un qui n'a pas d'asthme.

Compte tenu des deux précédents, en particulier celui qu'on a examiné en 2022 pour le NUCALA, mon opinion, c'est qu'il est valide d'aligner le mépolizumab en ce qui concerne le seuil d'éosinophiles sur le seuil de 150, même si on juxtapose les chiffres réduction de fréquence d'exacerbation des deux molécules, on peut supputer – tout cela est très subjectif – qu'il y en a un qui est un petit peu moins efficace que l'autre.

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci Serge. On a une première question d'Albert.

M. le D^r TRINH-DUC. - Merci à la chef de projet et à Serge. J'ai l'impression, en regardant le dossier, qu'il y a une espèce d'opportunité du laboratoire avec l'évolution des recommandations puisque GINA dit maintenant que le seuil doit être à 150 et que NUCALA avait montré pour 150, je ne me rappelle plus du niveau de preuve de l'époque. Quand on reprend les données actuelles, l'étude princeps, c'est en vie. L'étude princeps, c'est un tiers des patients entre 150 et 300. La positivité de l'essai est largement tirée par les patients qui sont au-delà de 300. J'imagine que l'étude était stratifiée au préalable et que cela avait déjà été évalué au départ, mais je ne comprends pas pourquoi le laboratoire, alors qu'il se positionnait sur 150, il prend les deux tiers de l'étude avec des patients > 300. D'autant plus que quand on voit la diapositive avec 150 à 300, il me semble que le petit p est à 0,5, même s'il a tendance à aller du bon côté, mais c'est non significatif parce que la puissance n'est pas suffisante. Mais là, je ne sais pas comment on peut dire, indépendamment de tout ce qu'ils nous ont noyé d'analyses, de sous-analyses, de regroupement de cohorte et de mono-bras pour essayer de nous amener vers l'acceptation de la demande. Très clairement, je ne vois pas comment on peut accepter la demande du laboratoire si l'on tient compte de leur étude principale.

M. le D^r KOUZAN. - Je suis d'accord qu'il y a un gradient et qu'entre 150 et 300, la taille de l'effet est

bien moindre. Je suis d'accord avec ce que tu dis. C'est une question d'évaluation dans la classe où on considère les chiffres qui sont soumis à leur seule valeur faciale, sachant que dans les études princeps, il y avait d'emblée des patients qui avaient entre 150 et 300, même si ce n'était pas la majorité. Quand l'industriel de ce médicament que l'on examine aujourd'hui a présenté son dossier à la Commission de Transparence, c'est lui-même qui a dit qu'il ne demandait le remboursement que pour les patients à plus de 300. Mais il avait en tête le fait que deux ans auparavant, pour le mépolizumab, la commission avait considéré qu'entre 150 et 300, il y avait des incertitudes sur la définition de l'asthme éosinophile et que le gradient était moindre. D'autre part, la commission avait du mal à envisager qu'une valeur normale d'un paramètre de sang circulant puisse avoir une valeur physiopathologie. Je suis d'accord. Est-ce qu'on considère que dans la strate du gradient, la taille d'effet est trop faible ? Personnellement, dans la mesure où c'est une classe thérapeutique, je suis plutôt partisan de l'alignement sur le mépolizumab, d'autant que ce qui m'a surtout convaincu, c'est leur nouvelle étude de cortico-dépendance dans laquelle il montre la capacité de diminuer ou de supprimer la corticothérapie systémique est identique dans les deux strates.

M. le D^r TRINH-DUC.- On a l'impression qu'ils ne se sont pas donné les moyens d'apporter la preuve. Ils ont fait les fonds de tiroirs pour essayer d'apporter un bout de réponse. Pour moi, ce n'est pas un vrai niveau de preuve. C'est plus une opportunité parce qu'ils savent très bien que la tendance va vers ce que tu dis, c'est-à-dire l'indication chez les patients entre 150 et 300. Personnellement, je ne suis pas convaincu.

M. le D^r KOUZAN.- Je ne peux pas te contredire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe.

M. le P^r LEGA.- Merci Serge pour la clarté, comme habituellement, de ton discours. Est-ce que tu pourrais montrer les analyses en sous-groupe avec les *forest plot*. Méthodologiquement, la question est claire. C'étaient des patients qui avaient des critères d'inclusion larges quel que soit le taux d'éosinophiles. Ce qu'on cherche à estimer maintenant, ce n'est pas tant une différence de traitement statiquement significative nominale sur la *p-value*, mais de savoir si la différence d'effet est variable en fonction du taux d'éosinophiles. Les courbes que tu nous as montrées montrent une différence sur le taux d'exacerbation qui semble mineur, même si les intervalles de confiance se recoupent terriblement. Quoique, je contredis ce que je t'ai dit préalablement sur l'intervalle de confiance. Je reviens à ma question. Est-ce qu'on pourrait remonter les analyses en sous-groupes des deux essais poolés en fonction du taux d'éosinophiles ? J'ai le papier sous les yeux, mais je pense que ce serait bien que l'on puisse en discuter tranquillement ensemble.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour donner un complément d'information, sur les deux premières études SIROCCO et CALIMA, l'analyse principale n'avait été effectuée que chez les patients qui avaient un taux d'éosinophiles > 300 cellules/ μ L. Pour l'étude ANDHI, ils ont fait les analyses en sous-groupes. Dans les sous-groupes compris entre 150 et 300, le test d'interaction était significatif.

M. le P^r LEGA.- Vous pouvez nous le montrer, s'il vous plaît. Je n'ai peut-être pas la référence, mais je suis allé piocher dans ce que nous a donné le laboratoire. Les études poolés, c'est bien CALIMA et SIROCCO.

M. le D^r KOUZAN.- Oui, ce sont les études poolés. Pendant qu'elle le montre, il faut noter que le taux des exacerbations est beaucoup moindre dans la strate 150-300 qu'au-dessus de 300.

M. le P^r LEGA.- Le critère de jugement principal est cliniquement pertinent. On est d'accord, c'était le taux d'exacerbation ?

M. le D^r KOUZAN.- Oui, tout à fait.

M. le P^r LEGA.- Ils incluait toute population. Sur le plan de l'analyse, ils prévoyait d'analyser en premier la population > 300 ? C'est cela, le plan d'analyse ? On a tout le gradient des éosinophiles qui était le critère d'inclusion dans les essais, de zéro à 500.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je projette.

M. le P^r LEGA.- C'est plus clair comme cela. C'est chouette, les sous-groupes. C'est toujours compliqué. Effectivement, il y a une grosse interaction avec un effet qui pourrait exister, mais qui serait marginal. On est d'accord sur l'analyse ? Sur l'estimation ponctuelle, on sera à - 20 % sur les gens entre 150 et 300 versus - 45 % sur une population > 300.

M. le D^r KOUZAN.- Oui, c'est cela. Il y a aussi un gros intervalle de confiance parce qu'il y a beaucoup moins de gens. Le point central est moindre, c'est clair.

M. le P^r LEGA.- On discute bien des estimations ponctuelles, pas de l'intervalle de confiance. C'est un sujet toujours complexe. L'hypothèse principale de l'industriel est que c'est efficace chez tous les patients ? Initialement, quand ils ont créé leur population, c'était cela ?

M. le D^r KOUZAN.- Oui.

M. le P^r LEGA.- D'accord. On a fait de la médecine personnalisée a posteriori.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe.

M. le P^r MERCIER.- Ma question est la suivante. On n'est pas franchement convaincu par la démonstration, pourtant il y a un problème de justice par rapport à l'autre médicament. Le débat va se trouver là.

M. le D^r KOUZAN.- Tu l'as bien résumé.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- C'était une remarque. Dans ces analyses en sous-groupes, est-ce qu'on pourrait prendre l'habitude de demander au laboratoire de préciser clairement si elles sont post-hoc ou si elles sont dans le protocole. Cela se vérifie. La deuxième chose, c'est pourquoi ils ne fournissent pas un test d'interaction ? Honnêtement, sinon, on ne peut pas les analyser.

Une chef de projet, pour la HAS.- Ils ont bien fourni un test d'interaction significatif dans cette analyse en sous-groupe.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Le test éosinophile est significatif ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Oui, il était significatif.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Cela revient à dire que l'effet est le même dans ces deux strates. Je ne vois pas pourquoi ils nous demandent de changer le seuil dans la mesure où l'effet est moindre. Si le test est significatif, c'est que l'effet est moindre dans la strate 150-300 que dans la strate supérieure à 300.

Une chef de projet, pour la HAS.- Les sous-groupes étaient pré-spécifiés. C'était prévu. Pour répondre

sur NUCALA, il y avait une question sur le fait que ce serait désavantageux par rapport à lui. Ils avaient mis leur seuil d'éosinophiles ≥ 150 . Dans leurs études, c'était par rapport à une population ≥ 150 .

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ce n'est pas la même chose. Le fait que le test soit significatif va à l'encontre de leur demande. On a un argument pour dire que l'effet est modifié par le taux d'éosinophiles. C'est cela, le test d'interaction. Il vous dit si la différence que vous vouliez entre ces deux barres, compte tenu de leur variabilité, est cohérent avec le fait que la population a un effet commun ou pas. Si le test est significatif, on rejette cette hypothèse d'effets communs. Personnellement, je trouve que cela va à l'encontre de leur demande.

M. le D^r TRINH-DUC.- Sylvie, ce *forest plot* en lui-même ne te suffit pas pour dire qu'il n'y a pas d'effet entre 150 et 300 ?

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Non. Justement, le test d'hypothèses te permet de tester formellement le fait que ce que tu vois visuellement peut être compatible avec des fluctuations d'échantillonnage ou une imprécision liée à la taille de tes échantillons. Alors qu'ils ont fait un test d'interaction, on le teste formellement. Pour moi, le test d'interaction valide le fait que l'effet observé du traitement n'est pas le même selon que l'on a des éosinophiles inférieurs ou au-delà de 300. Je trouve cela étonnant. Je ne regarde les p à 0,54 et inférieure à 10^{-4} dans les deux strates. Pour moi, cela n'a pas de valeur puisque ce sont des analyses en sous-groupe. Ce qui m'intéresse, c'est la troisième ligne avec un p à 0,01, alors que c'est un test réputé peu puissant. Je trouve une interaction significative alors que le laboratoire veut changer le seuil. Je trouve cela incohérent.

M. le D^r TRINH-DUC.- Est-ce que l'interaction ne peut être interprétée que quand il y a eu une stratification préalable ou pas obligatoirement ?

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- C'est une analyse qui a été planifiée. On ne peut pas dire qu'ils sont allés à la pêche. Non. Sinon, cela n'a plus de sens de les planifier. Cela veut dire que dès le départ, il y a eu un souci de vérifier l'homogénéité du traitement en fonction des éosinophiles. Là, il nous apporte un élément de réponse sur le fait qu'il peut y avoir une différence selon le taux d'éosinophiles. Si les groupes n'étaient pas strictement identiques, on peut chercher d'autres explications. Là, je trouve qu'on a un argument assez convaincant pour dire que l'efficacité du traitement dépend des éosinophiles, notamment par rapport à ce seuil de 300.

M. le P^r LEGA.- Est-ce que je peux, pour la qualité de la discussion, te poser une question, Sylvie ? Je suis d'accord avec tout ce que tu dis, mais pour autant, l'interaction est quantitative et pas qualitative. Pour les collègues, ce n'est pas tant que le traitement ne serait pas efficace, c'est qu'il serait moins efficace. Si les estimations ponctuelles mesurent bien les effets dans les deux sous-groupes, il pourrait y avoir des patients qui tirent bénéfice de l'exposition au traitement, certes de manière marginale, mais on peut imaginer que cette interaction puisse être utile.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Tu as une estimation d'effet qui est beaucoup plus faible.

M. le P^r LEGA.- Je suis d'accord. Il faudra se prononcer si cliniquement le nombre de patients à traiter reste raisonnable. C'est une question que je pose et à mon avis, on va me dire que ce n'est pas possible. Est-ce qu'on ne peut pas avoir deux évaluations différentes ?

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Le rapport est proche de 0,9 avec un intervalle de confiance qui va jusqu'à 1,4. L'effet est faible. J'ai bien l'impression que vous devenez de moins en moins exigeants sur la taille de l'effet. C'est une réflexion collective que l'on doit avoir.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie, tu fais le même commentaire pour la réduction de la corticothérapie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Oui, exactement.

M. le D^r KOUZAN.- Je ne suis pas d'accord en ce qui concerne la réduction de la corticothérapie. Autant je suis d'accord qu'on peut discuter de la pertinence de la réduction du nombre d'exacerbations de 15 % dans leur nouvelle étude dans la strate 150-300, autant le fait qu'il y ait la même efficacité de réduction de la cortico-dépendance, indépendamment de la strate, me parle beaucoup dans la mesure où un des effets majeurs de ces biothérapies, c'est de sevrer les gens en corticoïdes systémiques.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'était le sens de ma question parce que c'est ce qui me paraissait rester malgré tout pertinent d'après la diapo que Serge nous a présentée. J'ai moins l'expertise que tu donnes sur ce sujet.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- C'est un critère secondaire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, c'est vrai.

M. le D^r KOUZAN.- Non, c'était une étude dédiée. C'est une étude malheureusement mono-bras. On ne peut faire que des comparaisons externes.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ce n'est pas un niveau de preuve.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis tout à fait d'accord.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je trouve que c'est baisser notre degré d'exigence sur la qualité de la démonstration, c'est tout. Je peux comprendre, surtout après ce qu'on a entendu ce matin, qu'on peut avoir de la compassion pour les malades et avoir envie de leur donner accès à un médicament de façon la plus large possible. Je pense que ces médicaments ne sont pas dénués d'effets indésirables. En plus, cela a un coût et la qualité de la démonstration n'est pas évidente pour moi de faire bénéficier, des individus qui ont des éosinophiles les plus faibles, de ce traitement sur tous les plans.

M. le D^r KOUZAN.- Je vais juste remettre un argument avocat du diable. L'éosinophilie peut être faussement basse dans les asthmes traités par corticothérapie par voie générale. Il y a quand même eu une évolution des concepts depuis le moment où le médicament a été mis sur le marché. Je suis tout à fait d'accord pour dire que c'est une histoire de quantification de la taille d'effet qui semble moindre que celle de l'autre médicament.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- C'est montré, Serge. On peut être dans la foi, dans le sentiment, dans l'impression, etc. Vous me demandez ce que j'en pense sur un plan quantitatif. Sur un plan quantitatif, les données disent le contraire sur ces deux critères. Maintenant, on peut ne pas le regarder et se dire que cela ne nous intéresse pas. Ce n'est pas un sentiment. Pour moi, c'est une démonstration du fait que sur ces données, la taille de l'effet dépend du taux d'éosinophiles avec un effet moindre, certes pas nul, mais beaucoup plus faible chez les individus qui ont moins de 300 éosinophiles. Cela se voit sur les deux tableaux. On voit une différence de - 10 à - 2 et un rapport de 0,9 à 0,4. C'est pour cela que le test est significatif d'ailleurs, c'est que la quantité d'effets est en défaveur d'une absence de rôle de l'éosinophile. Si l'on remet en cause le fait que même la mesure de l'éosinophilie dans cette maladie n'a pas de sens, c'est autre chose.

M. le D^r KOUZAN.- Je n'ai pas dit que cela n'a pas de sens. J'ai dit que dans les asthmes cortico-traités,

l'éosinophile perd son sens. C'est dans le sous-groupe des gens qui ont de la corticothérapie par voie générale.

M. le P^r COCHAT, Président.- Michel.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- C'est ce que je voulais dire. Si l'on regarde l'étude qui a été faite chez les personnes qui prennent de la corticothérapie, cela marche aussi bien chez ceux qui ont moins de 150. Cela veut dire qu'il ne sert à rien de tester les éosinophiles, ce qui n'est pas du tout le fait de ce que démontre Sylvie dans l'étude où on a le sentiment que les éosinophiles ont quelque chose à dire dans la relation avec l'effet thérapeutique.

M. le P^r COCHAT, Président.- Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Pour remettre le patient au centre de notre réflexion, si on considère que le seuil peut être abaissé à 150, ce serait un mauvais signal qu'on donnerait au prescripteur parce qu'on considérerait que le NUCALA et ce médicament peuvent être prescrits avec le même niveau. Or, tout montre dans les chiffres que dans les seuils > 300, celui-là est moins efficace que le NUCALA. Je serai patient, je préférerais avoir le NUCALA que celui-ci, même si la Commission de la Transparence dit qu'on a les mêmes bénéfices avec des seuils > 300. Si l'on parle de compassion et de patients, aujourd'hui, il n'y a pas de perte de chance si on devait laisser l'indication telle qu'elle avait été retenue en 2018.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe Lega.

M. le P^r LEGA.- Si on retient les effets traitement comme ceux estimés, 0,86 dans le sous-groupe dont on discute, on épargne combien d'exacerbations annuellement ? Dans le bras placebo, c'est 1,35 ?

M. le D^r KOUZAN.- C'est moins 15 % d'un côté versus moins 50 % de l'autre.

M. le P^r LEGA.- Ce sont des pourcentages relatifs. En absolu, cela fait quoi ?

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- C'est le creux d'annual rate, 1,13 et 1,44.

M. le P^r LEGA.- Combien tu dis ?

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- 1,16 et 1,35, ce sont les taux annuels.

M. le D^r KOUZAN.- Les critères d'inclusion, c'étaient plus de deux exacerbations. Dans la plupart des études d'asthme, la réalité, c'est aux alentours de 1,5 exacerbation par an.

M. le P^r LEGA.- C'est-à-dire qu'on éviterait 0,1 exacerbation. J'ai du mal avec la métrique quand ce ne sont pas des patients.

M. le D^r KOUZAN.- Moins 15 % de 1,5, ça fait 0,15.

M. le P^r LEGA.- Pierre et l'ANSM, est-ce qu'on peut faire deux votes ? Je vois que c'était une ASMR IV pour les plus de 300. Est-ce qu'on revote 150-300 ? Est-ce que c'est une évaluation globale ? Quel est le vote qui va être porté à la CT ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Je pense effectivement faire un vote global.

M. le D^r KOUZAN.- Effectivement, on pourrait éventuellement scinder et faire deux votes entre 150 et

300 et mettre un effet moins important.

Une chef de projet, pour la HAS.- Ce n'est pas une réévaluation de l'ASMR.

M. le P^r COCHAT, Président.- Quelle était la demande ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Le laboratoire demande un SMR important, une ASMR IV et pas d'ISP.

Une chef de projet, pour la HAS.- Le laboratoire demande la réévaluation du SMR, de la population cible et de la stratégie. On ne pourra pas revoter sur l'ASMR aujourd'hui.

M^{me} LUZIO.- Le chef de projet voudrait rajouter quelques éléments.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Je voulais vous rappeler un petit élément soulevé par Serge. Dans le seuil 150-300, on est dans un taux d'éosinophiles normal. Et je voulais vous rappeler quelques éléments pour l'évaluation de NUCALA pour l'abaissement du seuil de 300 à 350. Je relis le paragraphe des discussions de NUCALA : *« Les données fournies, résultats d'analyses post-hoc et d'études observationnelles, concernant l'efficacité dans le périmètre restreint, sollicités par le laboratoire manquent de robustesse méthodologique. Au regard du gradient d'efficacité observée pour le mépolizumab en fonction du taux d'éosinophiles, elles permettent de suggérer une efficacité du mépolizumab chez des patients adultes ayant un asthme avec un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 150/\mu\text{L}$ dans les 12 derniers mois ».*

Je voulais aussi vous rappeler qu'on avait des données de faible robustesse méthodologique et que le taux d'éosinophiles entre 150 et 300, Serge l'a évoqué, il y a une fluctuation du taux d'éosinophiles sanguins qui ne reflète pas bien l'éosinophilie tissulaire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sophie, on passe à un vote de 300 à 150.

Un chef de projet, pour la HAS.- Sur l'abaissement du degré, modifier la stratégie thérapeutique pour le produit, donc le périmètre restreint ou non puisqu'à ce jour, FASENRA a un périmètre restreint pour un taux d'éosinophiles > 300 . C'est uniquement un des critères du périmètre restreint du remboursement et le laboratoire souhaite cet abaissement à 150. Cela modifie le SMR, la population cible et la place du produit dans la stratégie thérapeutique.

M. le P^r COCHAT, Président.- On revote le SMR et l'ASMR dans la stratégie à 150. On va proposer un alignement sur NUCALA ou pas.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, alignement sur NUCALA ou pas.

M. le P^r COCHAT, Président.- On vote alignement sur NUCALA ou pas et merci au chef de projet pour son dernier commentaire qui est important au niveau de la robustesse de NUCALA.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 21 votants, 12 voix pour l'alignement à NUCALA et 9 voix contre.

Une chef de projet, pour la HAS.- On vous propose d'adopter sur table, si cela vous va.

M. le P^r COCHAT, Président.- OK.