



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 novembre 2019

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. DUPIXENT – Inscription et extension d'indication

M^{me} le D^r DEGOS.- Jean-Claude Daubert doit sortir. Nous sommes à 14, le quorum. Nous voyons DUXIPENT.

■, pour la HAS.- C'est une demande d'inscription dans le traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction du monoxyde d'azote expiré élevée, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.

Il s'agit d'une demande d'inscription pour la dose à 200 mg et d'une extension d'indication du dosage à 300, car ce dosage est déjà inscrit dans la dermatite.

Il faut signaler que la rubrique posologie du RCP mentionne que le dosage à 200 est réservé aux patients non-corticodépendants et le dosage à 300 pour les patients corticodépendants.

Le dupilumab est un inhibiteur des IL4 et IL14. L'AMM a été octroyé sur la base de données post-hoc après analyse de résultats. L'EMA a analysé les trois études pivots (une étude de phase II et deux études de phase III) dans le traitement de l'asthme sévère. Au vu des résultats, l'EMA a restreint l'indication de l'AMM à ces patients avec des éosinophiles élevés et/ou une fraction du monoxyde d'azote expiré élevée également. Les résultats sont présentés dans le document préparatoire à la fois en ITT et dans la population d'AMM après une analyse post-hoc. Il y a une faiblesse méthodologique non négligeable.

Si vous voulez bien, je vais passer la parole à Serge Kouzan qui va en parler un peu plus longuement.

M. le D^r KOUZAN.- Le dupilumab, c'est un anticorps monoclonal qui est ciblé sur les asthmes de type T2. En fait, ce sont les asthmes avec éosinophilie. Il y a le type avec éosinophilie pour lequel maintenant, nous avons pas mal de médicaments : tous les anti-IL5 qui sont passés dans les dernières années ici, l'anti-IgE (le XOLAIR). Cela cible le même sous-type d'asthme.

La différence avec les anti-IL5 est que c'est un anticorps qui cible à la fois l'IL4 et l'IL13. C'est un peu en amont dans la cascade des interleukines.

En fait, le dossier est un dossier correct. Il n'est pas dans une analyse intermédiaire avec 50 patients. Il y a trois études pivots. La première était une étude de dose ranging avec 150 patients dans chaque bras. Ils ont évalué soit toutes les deux semaines soit toutes les quatre semaines. Comme les critères principaux, exacerbation et VEMS, étaient les mêmes dans les deux autres études, cela a été requalifié en étude pivot.

Je passe sur les critères d'inclusion, puisqu'ils sont standards des asthmes de type 2 qui ont des exacerbations fréquentes malgré un traitement bien conduit. En fait, c'est le préalable bien sûr à adjoindre. C'est l'étape 4 ou 5 dans les guidelines internationales. Les critères d'inclusion sont tout à fait corrects. La cible est bien individualisée. Ils ont recruté de bons patients, mal contrôlés avec un traitement correct. Cela montre qu'il y a une augmentation

du VEMS d'à peu près 200 ml par rapport au placebo et qu'il y a une réduction de 70 % du taux d'exacerbations annualisé. C'est un effet tout à fait net.

En fait, cela montre également que l'intervalle de toutes les quatre semaines n'est pas suffisant pour avoir une efficacité thérapeutique correcte. Dans cette étude de dose ranging, le end point principal était à 12 semaines, mais nous avons un suivi jusqu'à 24 semaines et les exacerbations continuent à se différencier. Cela ne pose pas de problème sur le maintien de l'efficacité.

La deuxième étude dure une année, randomisée contre placebo. Elle incluait également des asthmes résistants, malgré un traitement bien conduit. Cela incluait aussi des adolescents de 12 à 18 ans. Il y a eu 1900 patients inclus. Il y avait donc la dose de 200 ou 300 mg toutes les deux semaines. Il y avait donc quatre bras, soit 200, soit 300 et les placebos correspondants. En gros, cela montre également le même effet de réduction sur les exacerbations. Cela montre également une augmentation du VEMS d'à peu près 130 ml par rapport au placebo. Nous voyons la même cinétique. Les exacerbations, c'est tout au long des 52 semaines et le VEMS, dans les deux premières semaines.

Il y a eu un certain nombre de critères secondaires. Tous les critères secondaires évalués de manière hiérarchisée sont en cohérence et montrent un effet statistiquement significatif et cliniquement pertinent.

Dans cette étude pivot, il y a eu des analyses en sous-groupe en fonction soit du nombre d'éosinophiles soit du niveau du « nitric oxide » exhalé. C'est un marqueur d'inflammation T2 qui, pour le moment, n'est pas utilisé en pratique courante. Il est disponible depuis une vingtaine d'années. Au cours des 20 dernières années, des études ont dit qu'il y avait un intérêt pour piloter la dose efficace des traitements et d'autres que cela n'avait pas d'intérêt. La question a été plutôt tranchée sur le fait qu'on ne s'en sert pas en pratique courante. Néanmoins, c'était un critère d'inclusion. Il y a eu ventilation de résultats entre soit éosinophiles entre 300, moins de 100 et entre les deux. Pour le NO exhalé, c'était soit entre plus de 25 ou moins de 25 ppb (particules par milliards). En fait, on montre une gradation. Dans le sous-groupe où il y a les éosinophiles et le FENO qui est élevé, cela marche très bien. Dans le groupe où il n'y a ni éosinophile ni FENO élevés, ça ne se différencie pas du placebo, mais ce sont des analyses post-hoc. Entre les deux, cela marche de façon intermédiaire. L'AMM a restreint l'indication sur ces analyses post-hoc. Dans le dossier préparé par l'industriel, ils ont cette présentation post-hoc. Je propose de la laisser tomber et de montrer tous les résultats, mais en incluant les résultats des analyses de sous-groupe.

Dans les sous-groupes ayant un soupçon de médiation de type T2 dans l'asthme, c'est efficace et cliniquement très pertinent.

La troisième étude, c'est, comme pour tous les autres anticorps, une étude de réduction de la dose de corticoïdes administrés par voie générale dans les asthmes corticorésistants, c'est-à-dire pour lesquels nous sommes obligés d'administrer de la corticothérapie par voie générale. Le design est toujours un peu compliqué dans ces essais, puisqu'il faut d'abord stabiliser les gens sous une dose standardisée de corticoïdes, puis nous mettons les patients sous traitement ou sous placebo. Nous diminuons de manière protocolée la dose de corticothérapie par voie générale jusqu'à qu'il y ait des manifestations cliniques. Cela permet

de voir jusqu'où on peut diminuer la dose de corticoïdes. Cela permet de voir si nous pouvons sevrer la corticothérapie, etc.

C'est un essai dans lequel il y avait 210 patients inclus. C'est une occurrence beaucoup moins fréquente que simplement l'asthme résistant à la corticothérapie inhalée. La plupart des gens avaient entre 5 et 10 mg par jour de corticothérapie. Cela commence à donner des effets secondaires gênants. Le résultat montre que cela permet une réduction de la corticothérapie orale puisqu'il y a une réduction de 70 % de la dose de corticothérapie dans le bras actif versus 41 % dans le bras placebo, et la médiane est à 100 %. Il y a déjà plus de la moitié des patients pour lesquels on peut sevrer complètement la corticothérapie par voie générale alors que, dans le placebo, ce n'est que de 50 %. Tout cela est à taux d'exacerbations non seulement constant, mais moindre puisque le taux annualisé d'exacerbations est de 0,65 dans le bras actif versus 1,60. C'est une réduction de 60 % du taux d'exacerbations.

En gros, dans cet essai chez les asthmatiques corticorésistants sous corticothérapie par voie générale, on arrive à réduire la dose de corticothérapie générale, voire à sevrer, tout en améliorant le contrôle de la maladie.

Y a-t-il une iatrogénie ? Il y a des douleurs au point d'injection avec 1,4 % de cas sévères. Il y a des hyperéosinophilies transitoires. C'est assez paradoxal. Il y a eu quatre syndromes de Churg Strauss. C'est une éosinophilie avec une vascularite. C'est un effet secondaire à connaître, qui n'est pas rédhibitoire, mais qui nécessite une vigilance dans la prise en charge. Il y a eu un cas de choc anaphylactique rapporté sur les 2000 patients du dossier.

Les données de tolérance chez les adolescents (il n'y en a que 110) sont superposables à celles des adultes (où il y en a 200). On peut dire que les grands événements indésirables de fréquence élevée sont identiques. On ne peut pas en dire plus compte tenu du faible effectif.

Le périmètre de l'AMM a été restreint sur ces analyses post-hoc.

Au total, c'est un traitement efficace. C'est un traitement efficace dans le même chaland de patients que ceux qui sont ciblés par les anti-IL5. Quelle est sa position par rapport aux anti-IL7 ? Nous ne savons pas puisqu'ils ont été développés en parallèle. Il se situe en tout état de cause à la dernière étape de la prise en charge des asthmes, c'est-à-dire quand on a vérifié que c'est un asthme. Quand on parle d'asthme résistant, 10 à 20 % ne sont pas des asthmes. Il faut vérifier que le traitement et la technique sont bien pris, les doses, optimales, etc. 10 % des asthmes sont résistants au traitement bien pris. Dans ceux-là, ce médicament a définitivement sa place.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci Serge. Vous avez un tableau dans le document préparatoire des quatre comparateurs pertinents et de ce qu'ils ont obtenu en termes de SMR et d'ASMR.

Est-ce que les comparateurs cliniquement pertinents ont le même effet sur les éosinophiles et éventuellement Churg Strauss ?

M. le D^r KOUZAN.- Non, il n'y a pas de Churg Strauss rapporté avec les anti-IL5. L'anti-IL4/13 est en amont des anti-IL5. Je raisonne par analogie avec les BRAF.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce n'est pas la même chose.

M. le D^r KOUZAN.- Nous sommes dans des cascades. On est dans une tringlerie avec voies parallèles et des voies de suppléance. Dans un nombre très faible de patients, est-ce qu'il n'y a pas l'activation d'une voix alterne ? C'est une hypothèse que j'émetts qui n'est pas nulle.

M. Le P^r GUILLOT.- Je n'ai pas d'explication à cela.

XOLAIR est mis en comparateur pertinent. Or c'est un anti-IgE récepteur. J'avais l'impression qu'il y avait une dualité dans les asthmes entre ceux qui sont plutôt dans les indications du XOLAIR et ceux qui sont plutôt dans les indications des anti-IL5 et anti-IL4.

M. le D^r KOUZAN.- Oui, tu as raison.

M. Le P^r GUILLOT.- Si c'est un comparateur pertinent, d'après ce que je comprends, il est étonnant qu'il n'y ait pas d'étude versus XOLAIR, car c'est un vieux produit. Avant NUCALA et les autres, nous les avons vus récemment, mais XOLAIR, c'est un vieux produit. Il n'est pas majeur dans l'asthme, mais il rend service.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce n'est peut-être pas un comparateur idéal.

M. le D^r KOUZAN.- La raison pour laquelle ils ne se comparent pas au XOLAIR, c'est que le XOLAIR est réservé aux asthmes avec IgE élevé. Ce n'est pas le cas de tous les asthmes T2. C'est une minorité de cas. La plupart des asthmes ont des éosinophiles, mais des IgE qui ne sont pas élevés.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous pouvons que CINERERO, FASENRA et NUCALA sont les trois comparateurs cliniquement pertinents.

M. Le P^r GUILLOT.- Il faudrait supprimer XOLAIR.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, ce n'est pas la même chose.

[REDACTED], pour la HAS.- Quand on a évalué FASENRA, on avait considéré que XOLAIR était un comparateur cliniquement pertinent. C'est un anti-IL5.

M. Le P^r MERCIER. Tu mets dans l'ASMR, « DUPIXENT nous semble apporter ».

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- C'est la revendication du laboratoire.

[REDACTED], pour la HAS.- Oui, c'est entre guillemets. Ce n'est pas mon propos.

M^{me} le D^r DEGOS.- Les vrais comparateurs cliniquement pertinents ont important et IV. Avez-vous d'autres questions ?

M. le D^r KOUZAN.- Je trouve que SMR important/IV est mérité.

M^{me} le D^r DEGOS.- Cela va bien.

M. le D^r BIRGE.- L'amélioration du VEMS de 140 à 200 ml te paraît-elle cliniquement pertinente ?

M. le D^r KOUZAN.- Là, je me suis trompé. Il faudrait que je corrige mon rapport, mais je le dis oralement. Je vivais avec la notion que les anti-IL5 n'avaient pas amélioré le VEMS. C'est erroné. Ils améliorent de 100 ml. Celui-là l'améliore entre 100 et 200. La question du VEMS est secondaire. Ce qui compte, c'est l'amélioration du contrôle de l'asthme. C'est le critère fondamental. Là, « il n'y a pas photo ».

M. le D^r LENGLINÉ.- Comment les cliniciens vont choisir entre les différents produits, les anti-IL5 ou ce médicament ? Il y a des caractéristiques de l'asthme ou des patients qui vont concourir à ce que certains produits soient choisis ?

M. le D^r KOUZAN.- C'est une bonne question. Merci de l'avoir posée. Aujourd'hui, il n'y a pas de critère discriminant entre ces biothérapies qui ciblent même les sous-types d'asthme, c'est-à-dire les asthmes de type T2. Je n'ai pas d'élément de réponse aujourd'hui.

M. le D^r ROSENHEIM.- Pourquoi cette barre de 150 éosinophiles ? Pour moi ce n'est pas une hyperéosinophilie.

M. le D^r KOUZAN.- J'avez appris aussi que l'on parle d'éosinophilie au-dessus de 300. Quand on avait eu la discussion avec la BPCO, il y avait aussi la question. Il se trouve que les éosinophiles circulants sont, entre zéro et l'infini. Le témoin d'un processus physiopathologique où il y a un miroir externe. En fait, c'est juste un témoin. Par exemple, pour la BPCO, nous avons vu que la corticothérapie avait un effet différentiel selon que l'éosinophilie est à plus ou moins 150. Mais il y a des études avec anti-IL5 dans les BPCO et cela ne fait rien du tout. C'est un marqueur, sans plus, mais c'est un vrai marqueur. Il y a une vraie différence selon une gradation qui n'est pas superposable à la norme du sujet de la population. Je ne sais pas bien répondre.

M. le P^r NIAUDET.- Il me semblait que l'asthme était un des symptômes du syndrome de Churg Strauss. N'est-ce pas des patients ayant cette maladie ? Que s'est-il passé dans l'évolution de ces cas ?

M. le D^r KOUZAN.- Je ne sais pas répondre. Je n'ai pas étudié ces cinq cas en détail. Je ne sais pas.

M. le P^r NIAUDET. Il n'est pas certain qu'il y ait une relation de cause à effet.

M. le D^r KOUZAN.- Je ne sais pas. Quand le montelukast était sorti il y a 25 ans il y avait des cas de Churg Strauss. Il y avait eu un warning pour le montelukast. Il a été enlevé parce que c'était plutôt une coïncidence. Je ne sais pas répondre à ta question, mais c'est possible.

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous êtes aptes à voter ?

Il y a une contribution patients.

M. le P^r THIERRY.- Il y a l'association des asthmatiques sévères et l'association Grégory Pariente. Ils n'ont pas d'expérience directe, mais ils demandent que leurs thérapeutes prennent en compte cette molécule.

M^{me} le D^r DEGOS.- Les deux associations sont pour la prise en compte de ce médicament.

La firme demande SMR important et ASMR IV. Les comparateurs ont cela. Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité (14 voix)

ASMR IV : 13 voix

ASMR V : 1 voix

Nous vous remercions. Pouvons-nous adopter sur table ?

M^{me} le D^r GARNIER.- Médicament d'exception ?

██████████, pour la HAS.- Oui. Et une demande d'étude comme les autres ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui. Êtes-vous d'accord pour adopter sur table ?

(Réponse positive)

Adopté sur table.

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