



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 29 juin 2022

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

## AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

## **1. NUCALA - Examen – Réévaluation SMR et ASMR / NUCALA – Examen – Inscription (CT)**

**Pierre Cochat, Président.**- Nous passons à NUCALA.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.**- Bonjour à tous et à toutes. Il s'agit d'une demande de réévaluation à la demande du laboratoire de NUCALA, dans le traitement de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles uniquement chez l'adulte, du SMR, de la place dans la stratégie thérapeutique et de la population cible de ce produit, le mépolizumab. Il y a aussi une demande d'inscription en ville et à l'hôpital d'un complément de gamme qui est un complément trimestriel en boîte de trois stylos. Il y a aussi une demande similaire de réévaluation dans la population pédiatrique qui a été sollicitée par le laboratoire mais que nous verrons ultérieurement pendant l'été.

Je vous rappelle l'indication de NUCALA qui fait l'objet de la réévaluation. Il s'agit du traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.

Dans son avis de septembre 2016, la commission de la transparence avait considéré que le SMR était important uniquement en traitement additionnel dans cette indication de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes qui répondent à certains critères, donc avec un périmètre de remboursement restreint, c'est-à-dire avec un taux d'éosinophiles sanguins supérieur à 300 par microlitre dans les 12 derniers mois, et deux autres critères qui sont :

- au moins deux exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral supérieur à 3 jours dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur de longue durée d'action ;
- un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

**Pierre Cochat, Président.**- Je suis désolé, je n'avais pas vu le message dans le tchat disant qu'Ariane se déçoit.

(Ariane Moulat quitte la séance.)

**Un Chef de Projet, pour la HAS.**- Le laboratoire souhaite donc baisser ce taux d'éosinophile dans le périmètre du remboursement pour le SMR et également dans la stratégie thérapeutique, puisque la commission avait mis une place de ce produit dans la stratégie thérapeutique à partir de 300 microlitres. Par voie de conséquence, c'est une modification de la population cible.

Le laboratoire, à l'appui de sa demande, a fourni deux analyses post hoc d'études qui ont été déjà évaluées par la commission de transparence. Ces analyses post hoc ont été réalisées selon le taux d'éosinophiles chez les patients adultes atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.

La première analyse que je vous présente est une analyse sur les études DREAM, une étude de dose de phase 2, et MENSA. Les études DREAM et MENSA avaient des doses et des voies d'administration parfois différentes de celles qui ont l'AMM aujourd'hui. Serge Kouzan, qui est membre référent, vous apportera plus de détails, mais c'était pour vous montrer que dans l'analyse post hoc en combinant les doses et les résultats selon les voies d'administration de ces deux études, on avait des taux d'exacerbation du mépolizumab par rapport au placebo avec un gradient plus important, qui montrait une plus grande efficacité du mépolizumab par rapport au placebo si on avait une éosinophilie élevée. Par exemple, pour les patients supérieurs à 150 d'éosinophiles, on a un taux d'exacerbation à 0,92 avec mépolizumab. Plus le taux d'éosinophiles est élevé, plus ce taux d'exacerbation diminue.

Ce que je vous ai montré, c'était supérieur à 150, 300 ou à différents taux d'éosinophilie, et ils ont aussi analysé ce taux d'exacerbation selon des tranches d'éosinophilie inférieure à 150, de 150 à 300, de 300 à 500 et supérieure à 500. On note que dans la tranche 150-300, qui est le taux d'abaissement que souhaite le laboratoire, on a un taux d'exacerbation à 0,95 chez ces patients avec un RR à 0,67 mais qui inclut 1. Voilà rapidement pour cette première analyse post hoc.

La deuxième analyse post hoc qui a été faite sur les études DREAM et MENSA, comme dans la première analyse, est l'étude SIRIUS, déjà analysée par la commission, dont le critère de jugement était la réduction des corticoïdes oraux, et l'étude MUSCA, qui est une étude de qualité de vie. L'objectif de cette analyse était d'évaluer l'efficacité du mépolizumab pour les patients qui ont un taux d'éosinophiles entre 150 et 300. Il y a aussi un calcul du RR sur le taux d'exacerbation du mépolizumab par rapport au placebo. A chaque fois, c'est environ 25 % des patients qui sont dans cette tranche 150-300. Dans l'étude DREAM, on a un RR à 0,51. Pour l'étude MENSA, on a un RR à 0,64 et pour l'étude MUSCA à 0,73. Dans l'étude SIRIUS qui évalue les corticoïdes, on avait un OR à 2,05.

Voilà pour ces analyses post hoc, je finis rapidement sur les études observationnelles qui ont été aussi apportées par le laboratoire. Il y a l'étude RAMSES, qui est une EPI demandée par la commission, qui a inclus à ce jour uniquement 30 patients. Il n'y a pas d'analyse d'efficacité disponible aujourd'hui.

L'autre étude, c'est REALITI-A, qui est une étude de cohorte internationale prospective avec un bras unique menée auprès de plus de 800 patients qui avaient un asthme sans qu'on sache si c'était un asthme à éosinophiles ni d'autres critères, et qui avaient une prescription de mépolizumab. Serge Kouzan reviendra peut-être sur les résultats, mais je précise déjà que c'est une comparaison avant/après traitement. Enfin, l'étude REDES était une étude rétrospective de cohorte réalisée en Espagne chez un peu plus de 300 patients qui avaient un asthme sévère à éosinophiles.

Comme je l'ai indiqué, Serge Kouzan est membre référent sur ce dossier et nous avons deux contributions d'associations de patients, l'association Asthme & Allergies et l'Association des asthmatiques sévères. Je propose de laisser la parole à Serge Kouzan.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Le laboratoire demande essentiellement que le seuil des éosinophiles passe de 300 à 150, donc il va présenter un certain nombre d'arguments

concernant sa molécule, le mépolizumab. Il s'agit d'un médicament qui a été vu en 2016. Le SMR était important et l'ASMR de niveau IV.

Ils ont eu une extension pédiatrique. Ils ont eu une extension à la polyposie nasale que nous avons discutée assez récemment. Cela se situe dans un contexte où il y a d'autres biothérapies dans l'asthme, dont une très ancienne, le XOLAIR, qui est un anti-IgE qui ne couvre pas vraiment les asthmes de type T2 de la même manière que les autres familles. Le mépolizumab fait partie de la famille des anti-IL5 dans lequel il y a également le benralizumab, FASENRA.

Voilà un peu la géographie de l'inflammation T2. Le mépolizumab agit sur l'interleukine qui va favoriser le recrutement des éosinophiles et donc en antagonisant cela, il y a une diminution de l'éosinophilie sanguine, mais aussi et surtout tissulaire, et une augmentation également de l'apoptose des éosinophiles. Il y a d'autres molécules, dont en particulier le dupilumab qui agit également sur la même voie, mais sur les interleukines 4 et 13.

Dans le dossier initial qui avait été discuté en 2016, il y avait une étude de dose-ranging qui est l'étude DREAM, une étude pivot et une étude d'épargne corticoïde. Il est assez intéressant de se rappeler que le mépolizumab, initialement, avait été développé sur des modalités anciennes avec le VEMS comme critère primaire, et avait échoué. Ce sont des investigateurs qui avaient relancé la molécule dans les années 2005 à peu près, avec une refocalisation sur l'end point principal qui est maintenant celui admis pour tous les asthmes sévères, à savoir les exacerbations sévères.

Avec cette nouvelle méthodologie et ce nouveau critère principal, les exacerbations sévères étaient diminuées d'à peu près 50 %. Il y a eu aussi une discrète amélioration du VEMS. Il y a une amélioration de la qualité de vie et l'étude de corticodépendance était également positive. C'est-à-dire que l'on pouvait diminuer, voire sevrer les corticoïdes systémiques pris par certains asthmatiques sévères.

Il n'y a pas de problème de tolérance dans ces anti-IL5, et en particulier du mépolizumab.

Dans le libellé de l'AMM, le niveau d'éosinophiles n'était pas précisé. Il était juste mentionné « asthme sévère réfractaire à éosinophiles » et quand on voit « voir la rubrique 5.1 du RCP » et qu'on la lit, ce sont juste des données de pharmacodynamique qui disent que le médicament diminue l'éosinophilie, mais il ne donne aucune précision.

En fait, quand la molécule avait été discutée en 2016, la restriction venait de trois ou quatre arguments. Je les reprends. Il y avait une absence de critère clair de l'asthme à éosinophiles. La commission avait également estimé qu'il y avait une incertitude quant à savoir quels patients pouvaient bénéficier au mieux de ce médicament. Quand on reprend la transcription de la séance, il y avait aussi le fait que sur le plan conceptuel, les gens avaient du mal à admettre le bénéfice d'un médicament pour lequel l'éosinophilie circulante était dans les valeurs normales.

L'industriel arrive avec un certain nombre d'arguments dont les robustesses sont variables. Il y a d'abord des cohortes observationnelles. La cohorte française RAMSES est une cohorte tout venant, c'est-à-dire toutes biothérapies confondues, une cohorte descriptive. Il n'y a que 30 patients inclus, on a juste une répartition des éosinophiles, et on voit qu'une moitié des

patients est entre 150 et 300 et l'autre moitié au-dessus de 300. Cela ne veut rien dire de particulier, en l'occurrence, sur 30 patients.

Il y a deux autres cohortes qui ont un peu plus d'arguments. Ce sont des cohortes post-inscription avec 800 et 300 patients. Bien sûr, ce n'est pas du tout randomisé, donc on a une évaluation avant/après. On peut retenir que le taux de réduction des exacerbations est du même ordre de grandeur quelle que soit la tranche d'éosinophiles à l'inclusion, que ce soit au-dessus de 300 ou entre 150 et 300. Il y a des publications qui sont amenées dans le dossier de l'industriel et qui valent ce qu'elles valent, qui disent aussi que la réduction des exacerbations est homogène dans tous les groupes d'éosinophile. C'est une publication de qualité variable.

Concernant les autres arguments, je ne sais pas si c'est une réanalyse, mais en tout cas c'est une analyse de l'efficacité, d'une part dans l'étude princeps. Sur la partie droite de l'image, on voit les exacerbations en ordonnée et les éosinophiles en abscisse. Vous avez la barre verticale qui est entre 150 et 300 et on voit le différentiel d'exacerbations entre les deux bras placebo et les deux bras actifs des deux études, l'une qui était le dose-ranging et l'autre qui était l'étude pivot.

On voit que l'écartement entre le placebo et le traitement actif, qui donne donc l'effet thérapeutique, montre un gradient. C'est-à-dire que quand on a 1 600 éosinophiles, on a un effet thérapeutique plus important que quand on a 300 éosinophiles. La valeur de 300, c'est la barre du milieu. Entre 300 et 150, il y a un effet thérapeutique. Ce n'est pas un effet en escalier brutal. C'est sûr qu'en dessous de 150, personne ne conteste qu'il n'y a pas d'effet probant. À droite, c'était la réanalyse des deux études du dossier princeps.

Ils ont amené une autre étude qui est de méthodologie correcte puisque c'était une étude randomisée en double aveugle pour laquelle la qualité de vie était le critère principal. Ici, sont affichées les exacerbations. On voit de même que pour les deux études du dossier principal, ce gradient avec un écartement entre le placebo et le traitement actif. Le trait plein ce sont les placebos, et les traits continus, c'est l'intervalle de confiance, puisque c'est une seule étude. On voit qu'entre 300 et 150, le gradient existe. Certes, il diminue jusqu'à 150, mais il existe.

Sur la diapositive suivante, c'est la même chose, toujours dans cette étude additionnelle en double aveugle contre placebo avec la qualité de vie en critère principal. On voit l'effet sur le VEMS, entre 150 à gauche et 750 à droite. On voit qu'il y a un gradient, mais la différence est non nulle à 150, et en tout cas entre 150 et 300 elle est tout à fait pertinente.

Sur la qualité de vie, nous avons toujours en abscisse les éosinophiles, 150 à gauche et 750 à droite, et le différentiel qui est positif, mais avec un score moindre et preuve d'une meilleure qualité de vie. C'est le score de Saint Georges qui est un score tout à fait générique dans les pathologies pulmonaires. On voit, en ce qui concerne la qualité de vie, qu'il y a la même efficacité entre 750 et 150.

En ce qui concerne l'étude qui faisait partie du dossier initial sur la corticodépendance, l'efficacité en ce qui concerne la diminution de la corticodépendance ou du sevrage est du même ordre de grandeur dans la tranche 150-300 et dans la tranche supérieure à 300. En ce qui concerne le VEMS, dans cette étude il y a une amélioration qui est de 60 millilitres, qui est du même ordre de grandeur entre 150-300 et 300-500, en sachant qu'au-dessus de 500,

l'amélioration est plus importante. Il est clair que si l'on a un asthme avec 1 600 éosinophiles, l'anti-IL5 va agir beaucoup plus qu'entre 150 et 300 ou à 300 et au-dessus.

Sur la diapositive suivante, ces études ont été faites dans les années 2012-2013. Depuis, les seuils et la définition de l'asthme à médiation T2 ont été affinés. En ce qui concerne le phénotype T2, l'éosinophilie retenue en seuil est de 150 ou 300. D'ailleurs, quand on lit le verbatim, c'est 150 ou 300. Il y a également la fraction du NO exhalé qui est supérieure à 20 particules par milliard. Il y a aussi un critère qui est très peu utilisé, qui est l'éosinophilie dans l'expectoration avec un seuil en valeur de pourcentage.

Il faut aussi savoir que l'éosinophilie est une grandeur fluctuante dans le sang, qui n'est pas nécessairement le reflet de l'infiltration tissulaire, et qu'il peut y avoir des faux négatifs quand on a eu une corticothérapie systémique.

Par ailleurs, le dupilumab, qui cible la même typologie de patients mais qui n'a pas du tout la même action pharmacologique, puisque cela cible deux autres intégrines, a eu des résultats qui, en termes d'intensité d'effet thérapeutique, sont un peu parallèles à ceux du NUCALA. Quand il y a des marqueurs cohérents d'asthme à médiation T2, c'est-à-dire quand les éosinophiles sont supérieurs à 150 ou quand la fraction exhalée de NO est supérieure à 20, il y a un effet thérapeutique. Par contre, quand les deux marqueurs sont négatifs, il n'y a pas d'effet thérapeutique. Il y a également un gradient du même ordre de grandeur.

Pour moi, un argument important est que l'industriel n'a pas inventé un critère d'inclusion. Dans les études princeps, pour l'appartenance au phénotype T2, l'éosinophilie devait être supérieure à 300 dans les 12 mois précédents ou supérieure à 150 à la visite d'inclusion. En fait, il n'a pas ajouté les patients 150-300 dans sa demande alors qu'elle ne faisait pas partie des études principales. Pour moi, c'est un argument majeur. Ce n'est pas de l'artificiel arc-bouté sur des études qui n'étaient pas conçues pour.

En conclusion, pour moi l'argumentaire est convaincant dans la mesure où en reprenant les données des études initiales, il y a un continuum d'effet. Les améliorations dans la tranche 150-300 sont tout à fait pertinentes. Les cohortes observationnelles, qui bien sûr ont un niveau de preuve moindre, montrent également qu'il y a une amélioration dans cette tranche en ce qui concerne les exacerbations sévères, et tout cela quelques années plus tard alors que l'asthme à éosinophiles de type T2 a été mieux catégorisé, et en fait surtout après les résultats des essais cliniques de tous les médicaments, avec un seuil au-dessus de 150 qui est admis. Surtout, pour moi, les patients pour lesquels l'industriel demande la réévaluation du seuil faisaient bien partie des études de son dossier initial.

La mise au seuil à 300 procédait d'une prudence qui à l'époque tenait compte de la nouveauté des médicaments et de la nouveauté des concepts, mais il me semble que maintenant, avec le recul, il est justifié qu'elle soit allégée.

**Pierre Cochat, Président.-** Très bien. Il y a des contributions d'associations de patients.

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.-** Oui, il y en a deux. La première est une association hybride. C'est plutôt une association de professionnels de santé et de patients, non agréée,

qui revendique entre 1 500 et 2 000 adhérents, professionnels de santé et patients. Je passe assez vite sur le fardeau de la maladie.

L'association considère que les formes sévères représentent 5 % des asthmatiques en France, avec la notion de handicap invisible. Vient tout de suite l'impact sur la prise de poids, la fonte musculaire et l'utilisation des corticoïdes oraux. Est souligné le nombre important d'effets secondaires (prise de poids, troubles du sommeil, de l'humeur, ostéoporose, diabète, cataracte, glaucome, hypertension artérielle, et augmentation du risque cardiovasculaire).

L'association a lancé une étude sur la santé sexuelle qui montre que près de la moitié des gens sont vraiment gênés par leur asthme sévère. Sur les attentes, les thérapeutiques disponibles sont citées. Dans cette indication, c'est l'attente d'une amélioration de la qualité de vie, et il est cité la disparition de la cortisone de leur quotidien. Là, on revient à la recherche d'une diminution des effets secondaires, majeurs sur le long terme.

Le produit est jugé facile d'utilisation par le malade lui-même ou par un tiers. Surtout, les effets bénéfiques se font rapidement ressentir et certains patients parlent même de soulagement spectaculaire dès le premier mois d'utilisation. Dans les effets secondaires sont citées les réactions au point d'injection. Il y a également des interrogations des patients sur la durée du traitement et sur des effets secondaires à long terme pour savoir s'il n'y a pas un épuisement à long terme. Il y a quelques échecs thérapeutiques avec des refus du patient ou un soulagement qui n'est pas assez rapide, et puis quelques absences d'efficacité que l'association n'explique pas.

Voilà pour cette première association.

La deuxième association est l'Association des asthmatiques sévères. Elle est non agréée et elle réunit une quarantaine de patients adhérents souffrant d'asthme sévère. Je passe sur l'impact de la maladie, que nous avons vu.

Sur les attentes, là aussi, on retombe vraiment sur l'arrêt des corticoïdes, notamment la crainte des effets secondaires des corticoïdes. L'injection mensuelle de biothérapie allège le poids du traitement. L'association revient à plusieurs reprises sur les conditions pour y accéder qui, écrivent-ils, limitent malheureusement les possibilités de se la voir prescrire à cause du seuil de 300 éosinophiles par millimètre cube. Or, la plupart des asthmatiques sévères ont une éosinophilie nettement moins élevée, et pourtant présentent des symptômes sévères et invalidants. La principale revendication dans cette contribution est donc d'ouvrir l'accès à ceux qui ont des taux d'éosinophiles inférieurs à 300.

**Pierre Cochat, Président.-** Y a-t-il des questions ou des commentaires ? J'ai deux petites questions, mais Serge en a déjà parlé. Cela concerne la reproductibilité du dosage des éosinophiles. Avons-nous des données là-dessus ? Ce n'est pas non plus ce qui va changer la donne.

D'autre part, j'avais la notion, à travers des dossiers que nous avions vus avant où intervenait ce taux d'éosinophiles, qu'il y avait en gros les États-Unis qui étaient à 300 et l'Europe ou au moins la France qui était à 150. Est-ce que je me trompe ? Y a-t-il des standards internationaux qui ont été convenus entre experts ?

**Serge Kouzan, membre de la CT.**- En ce qui concerne la variabilité des éosinophiles, il est clair que c'est variable et il peut y avoir même une variabilité en fonction de l'alimentation ou de l'activité physique, donc un seul dosage n'est pas suffisant. Une chose qui me semble importante est que l'éosinophilie sanguine n'est pas nécessairement le reflet de l'infiltration cellulaire.

En ce qui concerne l'international, les guidelines, par exemple du GINA, qui sont internationales et centrées sur les USA, ERS/ATS où il y a un consensus américano-européen donnent les seuils de 150 et 300 et reprennent en fait le résultat des essais cliniques. Il n'y a pas d'opposition entre Amérique et Europe.

**Pierre Cochat, Président.**- Michel ?

**Michel Clanet, Vice-Président.**- Pourrais-tu revenir, Serge, sur l'impact de la corticothérapie sur le taux d'éosinophiles sanguins ? Tous ces patients, si je comprends bien, sont sous corticoïde.

**Serge Kouzan, membre de la CT.**- Parles-tu des corticoïdes inhalés ou systémiques ?

**Michel Clanet, Vice-Président.**- À la fois inhalés et systémiques.

**Serge Kouzan, membre de la CT.**- Ceux qui sont sous corticothérapie systémique étaient inclus dans l'étude de corticodépendance qui s'appelle SIRIUS. Par contre, dans l'étude pivot qui s'appelle MENSA, c'était des asthmes sévères qui pouvaient avoir des cures courtes de corticothérapie systémique pour les exacerbations, mais ils n'étaient pas sous corticoïde au long cours.

Chez ceux qui sont au long cours, c'est sûr qu'il peut y avoir un effacement de l'éosinophilie du fait de la corticothérapie au long cours, mais ce n'est pas systématique. Quant à ceux qui sont sous corticothérapie inhalée, celle-ci n'a aucun effet sur l'éosinophilie circulant. Par contre, s'ils ont eu un mois avant une exacerbation avec nécessité d'un traitement systémique, il peut y avoir un impact sur l'éosinophilie si elle est mesurée dans la foulée de l'exacerbation.

**Michel Clanet, Vice-Président.**- Merci.

**Pierre Cochat, Président.**- Étienne ?

**Étienne Lengliné, Vice-Président.**- J'ai déjà une remarque pour dire que 150 et 300, c'est un taux d'éosinophiles normal. La norme des éosinophiles, c'est d'en avoir moins de 400 à 500. Cela pose la question de la distribution du taux d'éosinophiles dans une population d'asthme sévère, puisqu'on a vu qu'en effet il n'y avait pas vraiment de seuil à partir duquel l'effet était corrélé avec le taux d'éosinophiles. Tout cela, c'était des taux d'éosinophiles normaux.

Quelle va être l'augmentation de la population cible si l'on passe de 150 à 300 ? En fait, cela pose la question de la distribution du taux d'éosinophiles dans cette population d'asthme sévère et de savoir s'il n'y a pas une modulation aussi, puisque j'ai vu que le NICE avait pris en considération le taux d'éosinophiles en regard de la gravité de l'asthme définie par le nombre d'exacerbations dans l'année précédente.

Ne faut-il pas aussi prendre en compte des facteurs cliniques ? J'ai l'impression que dans cette forme d'asthme, le taux d'éosinophiles et aussi un reflet de la gravité de la maladie. Je voulais surtout savoir de combien augmenterait la population cible si nous passions notre seuil de 300 à 150.

**Serge Kouzan, membre de la CT.**- Personnellement, je ne vais pas répondre à la question. Est-ce que le chef de projet a une idée ?

**Un Chef de Projet, pour la HAS.**- Je vais vérifier, mais je crois qu'on passait de 40 000 à 60 000 patients.

**Serge Kouzan, membre de la CT.**- Sinon, pour reprendre la question de l'éosinophilie, certes les valeurs dans le sang sont dans la norme, mais il est probable que les éosinophiles des asthmatiques ne soient pas les mêmes que par exemple les éosinophiles des Africains qui ont des parasitoses. Il peut y avoir des éosinophilies à 2 000 ou 3 000, et ce n'est pas pour cela que les Africains vont avoir une pathologie bronchique.

Il est clair que le simple dosage quantitatif n'est pas le reflet de la pathogénicité de la maladie. Je crois que sur le plan conceptuel, on ne peut pas dire que le fait que l'éosinophilie soit dans les normes soit un argument de réticence maintenant. Je parle d'actuellement.

Par contre, le fait de prendre en compte dans les indications la nécessité d'avoir fait des exacerbations est parfaitement légitime, et heureusement. Cela fait déjà partie des critères de prescription du médicament. On ne peut pas simplement prescrire le médicament parce qu'on a fait une exacerbation dans l'année précédente. D'ailleurs, d'une manière générale, pour que l'asthme soit étiqueté sévère et résistant aux traitements habituels, il doit y avoir un work-up où la première chose est déjà de vérifier les techniques d'administration des antiasthmatiques, etc.

Dans ma propre expérience professionnelle, je dirais que pour 70 % à 80 % des asthmes résistants qui m'étaient adressés, le diagnostic est tombé à l'eau parce que les gens ne savaient pas se servir correctement de leur médicament.

En fait, l'asthme est étiqueté sévère uniquement après une procédure où l'on vérifie premièrement si c'est un asthme, puisqu'il faut éliminer les dysfonctions des cordes vocales, etc., et deuxièmement si le traitement classique est correctement prescrit, correctement pris, etc. En fait, normalement, il y a des garde-fous dans la prescription de ce médicament, en sachant que le dupilumab, qui est l'autre médicament qui agit sur la même cible, a déjà le seuil à 150.

**Pierre Cochat, Président.**- Oui, c'est un argument important. Sylvie Chevret ?

**Sylvie Chevret, membre de la CT.**- Je n'ai pas bien compris ce qui justifiait la demande du laboratoire en dehors, comme l'a demandé Étienne, du fait que la population cible éligible à ce traitement va augmenter. Je reste étonnée du fait que ce choix de seuil est quand même basé sur des décisions post hoc. Qu'est-ce qui justifierait, par rapport à la première évaluation, le fait qu'on passe de 300 à 150 ? Je n'ai pas bien compris les arguments scientifiques qui sont derrière cette demande du laboratoire.

**Serge Kouzan, membre de la CT.**- C'est sûr que la motivation de l'industriel est une motivation de marché, c'est une évidence, mais sinon, le seuil de 150 faisait partie des critères d'inclusion de l'étude MENSA.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.**- Ils avaient donné des résultats, autant que je me souviens, de taux annuels d'exacerbations en fonction de la valeur de l'éosinophilie, et il me semble que pour les malades qui avaient moins de 300, l'effet était quasiment inexistant.

**Serge Kouzan, membre de la CT.**- Pas tout à fait.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.**- Je l'ai sous les yeux. En tout cas, ce n'était pas significatif.

**Serge Kouzan, membre de la CT.**- En fait, j'ai sous les yeux le tableau concernant les réductions des exacerbations dans l'étude MENSA tel que cela a été demandé par l'EMA. Entre 150 et 300, le taux de réduction des exacerbations est de 53 %. Au-dessus de 300 il est de 61 %. Au-dessus de 400 il est de 67 %. Au-dessus de 500, il est de 72 %. Ce n'est qu'en dessous de 150 que le taux de réduction passe à 33 %.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.**- Dans le document que l'on nous a donné, nous avons un rate ratio à 0,72 avec un intervalle de confiance qui va jusqu'à 1,10. En tout cas, manifestement, ce n'est pas corroboré par tous les documents disponibles sur ces données.

**Serge Kouzan, membre de la CT.**- Le seul truc que je puisse dire, c'est que les analyses de sous-groupes sont des analyses qui sont sur des effectifs plus petits.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.**- Cela va dans le même sens. J'insiste sur le fait que le niveau de preuve sur le changement de ce seuil ne semble basé essentiellement sur des arguments purement économiques en faveur du laboratoire plutôt que sur un réel intérêt médical pour le malade, mais c'est mon opinion.

**Serge Kouzan, membre de la CT.**- Personnellement, je ne suis pas d'accord. J'ai une expérience personnelle, et j'étais extrêmement étonné de l'efficience de ce médicament.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.**- Pourquoi ne l'as-tu pas dit la dernière fois ? Pourquoi sommes-nous restés sur un seuil de 300 la dernière fois ? Pourquoi est-ce le laboratoire qui vient demander cette modification ?

**Serge Kouzan, membre de la CT.**- La dernière fois, c'était en 2016. On ne faisait pas partie de la commission. C'était il y a cinq ans.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.**- C'est ce que je disais. Je n'ai toujours pas compris pourquoi il y a cinq ans on a choisi 300 et pourquoi tout d'un coup nous voudrions passer à 150.

**Serge Kouzan, membre de la CT.**- Personnellement, j'ai relu les minutes de la discussion, et je pense qu'un argument qui était important était de dire « oui, mais on ne comprend pas pourquoi des éosinophiles qui sont dans la tranche de valeur normale ont une activité délétère ». C'était un argument important dans la discussion. Ensuite, c'est vrai que l'EMA avait un libellé flou. C'est-à-dire qu'ils disaient « asthme résistant à éosinophiles ». Je pense

qu'après, ils ont affiné leur libellé avec le dupilumab, pour lequel ils ont repris en copié-collé les critères biologiques d'inclusion des patients, mais pas pour le NUCALA.

**Pierre Cochat, Président.-** Patrick ?

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Je voulais revenir sur la remarque d'Étienne. Si un taux d'éosinophiles de 150 est normal, pourquoi parle-t-on d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles ? Est-ce qu'il ne faut pas revenir à un asthme sévère réfractaire, tout simplement, sans parler des éosinophiles ?

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** En fait, c'est juste l'épidémiologie de la maladie qui montre que si l'on regarde les éosinophiles, abstraction faite de la question de savoir quelles sont les valeurs normales de la population, en dessous de 150 on a l'impression que ce sont des asthmes à médiation neutrophilique, où d'ailleurs le besoin est majeur parce que nous n'avons aucun médicament, mais au-dessus de 150 dans le sang ou au-dessus de 2 % dans les expectorations ou au-dessus de 20 ppb pour la fraction exhalée du NO<sub>x</sub>. Il est dans l'asthme à médiation TH2.

Il y a des asthmes où vous avez moins de 150 éosinophiles, où vous avez une fraction exhalée de NO à 30 ou 40, et que l'on étiquette TH2 parce que ce qui se passe dans le sang n'est pas nécessairement le reflet de ce qui se passe dans les tissus bronchiques. D'autre part, est-ce que l'éosinophile qui est dans les tissus bronchiques a la même capacité de se dégranuler qu'un éosinophile chez un sujet qui n'est pas asthmatique ? C'est une question à laquelle nous n'avons pas de réponse biologique, mais pragmatiquement, la catégorisation de l'asthme de type 2 est maintenant avec ces seuils à 150, abstraction faite de la norme de répartition chez les sujets non asthmatiques.

**Pierre Cochat, Président.-** Le chef de projet voulait répondre à la question d'Étienne.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Oui, j'ai regardé les chiffres. Je rectifie. Si le seuil est à 150, nous avons une estimation à 40 000 patients. Si c'est à 300, on est à 20 000 patients, c'est-à-dire environ la moitié.

Je fais un tout petit commentaire sur le fait de ne pas parler d'asthme à éosinophiles. Je fais une réponse uniquement réglementaire. C'est dans le libellé d'AMM.

**Pierre Cochat, Président.-** Ce qui m'ennuie un peu, c'est le fait que l'on ne s'aligne pas. Je suis sensible à tout ce qui vient d'être dit, mais est-ce que le chef de projet me confirme que DUPIXENT était à 150 ?

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Oui c'est cela, ou avec une fraction du FeNO supérieure à 25.

**Pierre Cochat, Président.-** Pourquoi ne transpose-t-on pas les mêmes critères ?

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** C'était dans leurs études et c'est dans le libellé d'AMM de dupilumab. Le libellé d'AMM est beaucoup plus large pour NUCALA. C'est « asthme sévère réfractaire à éosinophiles ».

**Serge Kouzan, membre de la CT.**- En fait, cela traduit un peu l'évolution des concepts à cinq ou six ans d'intervalle, d'autant plus que le FeNO ne faisait pas partie des critères d'inclusion dans le NUCALA.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.**- A 300, on est forcément supérieur à 150. On est aussi supérieur à 0. On pourrait prendre 0. Moi, je ne comprends pas l'argumentaire.

**Pierre Cochat, Président.**- Je propose que nous votions. Je propose que dans notre vote, nous disions « 150 » ou « 300 », puisque cela ne porte que là-dessus. Êtes-vous d'accord sur la modalité ?

**Sophie Kelley, pour la HAS.**- Oui, sous le contrôle du chef de projet, cela me paraît bien.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.**- Tout à fait. Après, ce sera pour le SMR, avec les conséquences sur la stratégie thérapeutique et la population cible. Cela permet de répondre à la question du laboratoire.

**Pierre Cochat, Président.**- Oui, mais nous n'allons pas revoter le SMR.

**Sophie Kelley, pour la HAS.**- Non, mais cela impactera le SMR et la place dans la stratégie thérapeutique.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.**- Le niveau de SMR reste ce qu'il est. C'est uniquement le critère du périmètre de remboursement.

**Sophie Kelley, pour la HAS.**- Vous voyez donc sur le niveau, donc 150, 300, ou l'abstention.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

**Sophie Kelley, pour la HAS.**- Il y avait 20 votants sur ce vote. Nous avons 13 voix en faveur du niveau de 150, 5 voix en faveur du niveau de 300, et 2 abstentions.

**Pierre Cochat, Président.**- Très bien, donc c'est 150. Merci. Veux-tu l'adopter sur table ?

**Un Chef de Projet, pour la HAS.**- Si vous voulez, oui.

**Pierre Cochat, Président.**- Ok.