



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 avril 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 – Extension d’indication

Pierre Cochat, Président.- Nous allons aborder le dossier NUCALA dans l’indication granulomatose éosinophilique avec polyangéite, ex-syndrome de Churg and Strass. L’expert est-il rentré ?

Élisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Non. Il n’y a pas de déport sur ce dossier. Concernant l’expert, Monsieur Néel, il n’a pas été identifié de lien susceptible de le placer en situation de conflit d’intérêts.

Pierre Cochat, Président.- Je pense qu’il est bien que nous disions cela quand l’expert est là, comme cela il entend s’il y a d’autres liens d’intérêt et il entend le fait qu’on dise que lui-même n’a pas de lien d’intérêt, ce qui n’est pas toujours le cas parce qu’il y a parfois des situations dérogatoires dans lesquelles un expert peut avoir des liens d’intérêt. Il est important qu’il entende que tout le monde le sait.

(Antoine Néel rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Monsieur Néel, bonjour. Merci de nous consacrer un peu de temps. Désolé du retard que nous vous avons imposé. Nous allons donc voir le produit NUCALA, qui va d’abord être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous allez nous présenter votre rapport. Nous avons aussi un rapporteur interne, qui est le Professeur Jean-Christophe Lega. Ensuite, il y a une contribution d’une association de patients, France Vascularites. Je laisse la parole au chef de projet.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez évaluer une extension d’indication pour la spécialité NUCALA, mépolizumab, poudre pour solution injectable et solution injectable en seringue et stylet pré-remplis. Cette extension d’indication porte sur l’inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans l’indication suivante : chez les patients âgés de 6 ans et plus en traitement additionnel des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite, la GEPA. Pour cette extension d’indication, l’AMM a été obtenue le 12 novembre dernier par procédure centralisée. Pour rappel, le mépolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1k qui est dirigé contre l’interleukine 5, qui est une cytokine qui est notamment impliquée dans l’activation, la différenciation et la croissance des éosinophiles.

Au niveau des revendications du laboratoire, pour cette extension d’indication, il revendique un service médical rendu important dans l’indication de l’AMM, une ASMR mineure et donc de niveau IV dans la stratégie thérapeutique, et un intérêt de santé publique.

Cette demande d’inscription repose sur une étude clinique de phase 3 de supériorité, l’étude MIRRA, étude randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo chez des patients qui avaient une GEPA en rechute ou réfractaire. Dans cette étude, 136 patients ont été randomisés pour recevoir soit du mépolizumab 300 milligrammes en sous-cutané toutes les 4 semaines, soit du placebo, ceci en traitement additionnel du traitement standard du GEPA, un corticoïde plus ou moins immunosuppresseur, pendant 52 semaines.

Il y avait deux cocritères de jugement principaux, la durée totale cumulée de rémission et la proportion de patients en rémission en semaines 36 et 48, en sachant que pour ces cocritères de jugement principaux, la rémission était définie par le pourcentage de patients ayant un score d'évaluation de la sévérité de la vascularite BVAS égale à 0, et une dose de corticoïdes oraux inférieure ou égale à 4 milligrammes par jour. Je ne détaille pas les critères puisque les experts vont nous faire une revue critique de cette étude.

Pour les cocritères de jugement principaux et les critères de jugement secondaires hiérarchisés, ils étaient statistiquement significatifs en faveur du groupe mépolizumab. En ce qui concerne la qualité de vie, les résultats n'ont pas pu être exploités pour évaluer l'efficacité du médicament en sachant qu'ils étaient de nature exploratoire. En ce qui concerne la tolérance, les résultats de l'étude MIRRA étaient complétés par un programme de suivi de la tolérance. C'est-à-dire que les patients de l'étude MIRRA étaient inclus soit selon les pays dans une étude, l'étude MEA 116841, soit dans un programme d'usage compassionnel. Ce programme de suivi de la tolérance n'a pas identifié de nouveau signal. Le profil de tolérance du mépolizumab était similaire à celui déjà connu dans le traitement de l'asthme sévère à éosinophiles dans lequel le produit est disponible depuis 2018.

Comme vous l'avez vu, l'étude MIRRA n'a inclus que des patients adultes. En ce qui concerne l'extrapolation pédiatrique, le laboratoire a précisé qu'il était difficile de réaliser une étude clinique randomisée compte tenu du caractère exceptionnel de cette pathologie chez l'enfant. L'EMA a donc validé l'extrapolation des données de l'étude MIRRA à l'enfant compte tenu :

- du fait que la présentation clinique de la GEPA était similaire chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans ;
- du fait que la stratégie de prise en charge thérapeutique de la GEPA était considérée comme étant identique chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans ;
- de l'absence de différence concernant les critères d'efficacité clinique et de sécurité qui étaient à recueillir chez les adultes et les enfants ayant une GEPA.

Toutefois, l'EMA a quand même recommandé la mise en place d'une étude dans la population pédiatrique en post-commercialisation en raison des différences apparentes dans l'évolution de la maladie chez les enfants, qui est quand même un peu plus mortelle. Nous avons fait appel aux experts suivants :

- le Docteur Antoine Néel, notre expert externe qui est médecin interniste au CHU de Nantes, qui va vous présenter son rapport ;
- notre membre référent qui est le Professeur Jean-Christophe Lega ;
- le Professeur Patrick Niaudet, qui nous a fait une petite synthèse sur l'extrapolation de la population pédiatrique également.

Il y a donc une contribution d'association de patients, France Vascularites.

Je vais céder la parole à notre expert, Antoine Néel, et je vais projeter ses diapositives.

Pierre Cochat, Président. - Monsieur Néel, c'est à vous.

Antoine Néel.- Je suis interniste au CHU de Nantes dans un centre non tertiaire. Pour vous dire deux mots sur la pathologie en introduction, la granulomatose éosinophilique avec polyangéite fait partie de la famille des vascularites à ANCA, mais c'est un peu le parent pauvre.

Pour vous donner une idée, dans notre centre, c'est un nouveau malade de vascularite à ANCA par mois en dehors du champ de cette maladie et le GEPA, c'est entre zéro et trois malades par an, avec des années étonnantes à cinq, mais c'est plutôt trois patients. C'est vraiment l'entité la plus rare. Comme elle se définit par définition par une vascularite, on a eu tendance historiquement à mettre un peu au second plan les manifestations respiratoires et l'asthme, parce que c'est considéré comme moins embêtant que d'avoir une multinévrite ou une atteinte cardiaque sévère.

Dans la littérature, jusqu'à très récemment, on mélangeait la GEPA avec les autres vascularites - et en général le Wegener était à part - en s'asseyant un peu sur ces problèmes respiratoires. Les essais cliniques qui étaient des essais cliniques académiques mélangeaient cette maladie avec une autre donc l'approche n'était pas très bonne, et même les outils dont on dispose ne sont pas très bien calibrés pour cette maladie-là.

C'est une maladie rare puisque c'est 1 sur 100 000. Il y a un risque vital puisqu'il y a l'atteinte cardiaque mais c'est souvent au diagnostic, et je trouve que ce n'est pas un énorme problème après, quand il n'y a pas eu d'atteinte cardiaque au départ ou quand c'est pris à temps, mais je n'ai pas une cohorte de 150 patients. Je dois suivre environ une vingtaine de patients, pour vous donner une idée donc mes impressions viennent de la littérature et de mes expériences personnelles limitées.

Il y a le handicap, avec les atteintes de nerf périphérique avec des séquelles de type douleurs neuropathiques, paralysie, etc. À peu près 50 % des malades ont une atteinte neurologique, périphérique mais il y a un certain nombre de malades chez qui cela récupère bien. Il y a l'asthme chronique et la gêne ORL qui fait que la prise en charge dérive du fait que nous avons beaucoup vu les malades par la vascularite. Au départ, si les gens ont une atteinte grave, en pratique une atteinte cardiaque, on met un traitement avec des corticoïdes et des immunosuppresseurs par cyclophosphamide avec un relais par des immunosuppresseurs en comprimés. Quand il n'y a pas d'atteinte grave, ce sont des corticoïdes seuls.

En général, cela ne pose pas trop de problèmes. Les malades sont remis en rémission dans au moins 90 % des cas. C'est après que les problèmes commencent. Il y a 30 % des malades qui vont rechuter avec des manifestations de vascularite, qui peuvent être simplement des myalgies du purpura, des paresthésies, mais qui peuvent être une atteinte cardiaque, une sévère atteinte cardiaque, une atteinte neurologique paralysante.

En fait, le problème principal est la corticodépendance notamment respiratoire qui n'est pas toujours problématique, parce qu'on a des patients qui sont à 5 milligrammes par jour, qu'on n'arrive pas à baisser mais qui à cette dose ne sont pas mal ou bien ont besoin une fois par an d'une petite majoration en corticoïdes transitoire qui n'est pas très toxique, mais en général, on est quand même bloqué à des seuils de corticodépendance au-delà de 5 milligrammes par jour, qui est considéré comme le seuil acceptable au très long cours.

Quand un patient de 55 ans est en préménopause, et a 7,5 milligrammes toute l'année et que trois fois par an il fait des majorations transitoires, soit pour des poussées ORL soit pour une poussée d'asthme, on arrive à des doses cumulées qui ne sont pas négligeables. Ce que je vous ai mis c'est que dans cette étude qui reprend les données de long terme d'un essai clinique académique français où on avait inclus des patients avec des atteintes non graves, il y a à peu près 10 % des patients qui font une fracture vertébrale, 10 % qui font un diabète sucré, 10 % avec une cataracte opérée, et plus les années passent, plus ce fardeau cortisonique augmente et les patients sont relativement jeunes puisque la médiane est de 50 ans. Les patients les plus jeunes que j'ai avec une vascularite à ANCA sont des patients qui ont une GEPA.

Sur la diapositive suivante, je vous ai mis les données de MIRRA. C'est quasiment la première étude où on s'est attaqué à la GEPA toute seule parce que jusque-là, c'était trop rare et il n'y avait pas les réseaux pour l'étudier de manière non mélangée aux autres vascularites. C'est un essai clinique qui comparait le mépolizumab à 300 milligrammes mensuels à un placebo, avec une population qui n'est pas la population standard de maladies nouvellement diagnostiquées puisque la maladie n'était pas récente. La moyenne de durée d'évolution avant l'inclusion était de 5 ans. 75 % des malades avaient eu un immunosuppresseur. Sur cela, je n'ai pas de remarque particulière. Par contre, il y a seulement 20 % des malades qui avaient des ANCA et les patients qui avaient une atteinte grave récente étaient exclus. On a vraiment l'impression que c'est une étude qui a inclus essentiellement des patients dans la deuxième phase dont je vous parlais plus tôt, ce qui est pertinent puisque c'est la phase qui nous pose problème, de corticodépendance.

Pour ce qui est des résultats, parmi les critères de jugement il y avait le nombre de semaines passées en rémission et la rémission soutenue en fin d'étude. L'étude est positive en termes de significativité statistique. Moi, ma première impression au début, et comme plusieurs autres personnes je pense en lisant l'étude, c'est de la déception. On a le biais de se dire que dans une biothérapie, on a la mémoire des anti-TNF, du rituximab dans les vascularites à ANCA, et on veut 80 % de gens qui aillent très bien. En fait, c'est une lecture probablement un peu rapide de l'étude. Notamment, cette courbe donne cette impression. Si on dit qu'il n'y a que 40 % des malades qui vont bien, ce sont quand même des traitements contraignants et potentiellement chers pour 60 % des patients qui ne vont pas bien.

Le problème est que c'est la première fois que l'on s'est heurté au problème de savoir comment mesurer l'activité de la maladie dans cette maladie-là. À l'inverse, il est assez rare pour nous d'avoir une étude où, sous placebo, il y a un effet si faible.

En fait, je pense que l'un des problèmes avec la mesure de l'activité est que le score qui est utilisé est le seul score que l'on ait, mais qui a été fait pour toutes les vascularites. Je renvoie à mes remarques préliminaires. Il s'agit du score BVAS. C'est un score dans lequel on doit évaluer si le malade a des signes qui reflètent une activité inflammatoire de la maladie et si c'est le cas, on coche les signes qui correspondent et cela vous donne un score. Là, le critère pour être actif était d'avoir un BVAS à 1. Sur la diapositive suivante, vous voyez le degré de non-précision de cette mesure pour les manifestations respiratoires.

Sur cette diapositive, vous trouvez un glossaire qui mélange des choses qui sont pertinentes dans cette maladie ou absolument pas pertinentes parce qu'elles ne se voient que dans la

malade de Wegener, par exemple, comme les sténoses endobronchiques, etc. C'est assez peu explicite. C'est-à-dire que si vous avez un malade qui a des sibilants, vous cochez la case. S'il a des sibilants de façon chronique, il a 1, donc il est actif. En revanche, par exemple, pour les signaux ORL, c'est très mauvais parce que les malades n'ont pas de croûte. Pour poser le problème, puisque j'ai participé aux essais cliniques, le fait de dire qu'il y a une différence entre un malade qui a un BVAS à 1 et un BVAS à 0 dépend vraiment de l'arrière-pensée de la personne qui le score et même avec les trainings des études, c'est très compliqué.

Je pense qu'il y a des gens qui sont considérés comme actifs et qui ont quand même un bénéfice clinique probablement du traitement. Ce qui est rassurant, c'est ce qui est donné en données supplémentaires, à savoir l'efficacité sur les scores qui sont faits pour évaluer l'activité respiratoire, le score ORL et le score d'asthme, et qui a priori atteignait le changement cliniquement significatif. Plus concrètement, l'un des meilleurs effets de l'état clinique d'un patient est sa consommation en corticoïdes et les données sur l'effet d'épargne cortisonique sont assez claires. Ce sont des données qui étaient en données supplémentaires et qui montrent que sous placebo, les patients étaient effectivement bien corticodépendants à des doses qui sont absolument inacceptables, puisqu'une médiane de 10 c'est trop, et on voit que sous traitement il y a vraiment une diminution de la médiane.

Nous aimerions avoir des détails pour savoir à quel point les gens sont en rémission à un mois et ne le sont plus à trois mois. À quoi est-ce que cela tient ? Est-ce que c'est une différence de 1 ou 2 points de BVAS, etc. ? J'imagine assez bien que ce soit ce genre de problème. Nous n'avons aucun point de comparaison puisque c'est la première fois qu'il y a une étude qui essaie de capturer les deux versants de la maladie et qui ne s'intéresse qu'à la GEPA sans noyer le problème dans les autres maladies.

L'autre petite déception était le peu de données présentées dans la publication sur la qualité de vie, mais elles sont peu fournies dans les données supplémentaires du dossier.

En conclusion, l'étude et la molécule se placent vraiment dans un besoin thérapeutique absolument pas couvert aujourd'hui et qui est le problème principal aujourd'hui dans cette maladie, à savoir la corticodépendance. Même si au début l'étude peut paraître décevante, et je me dis qu'il y a probablement un côté artificiel, c'est la première fois qu'on essaie de bien capturer les choses et cet effet d'épargne cortisonique et d'amélioration des manifestations cliniques des patients me semble significatif et pertinent, avec probablement une amélioration de la qualité de vie si on se fie au moins au score d'activité ORL et pulmonaire.

Je ne sais pas s'il faudra attendre quelque chose, en termes de survie. Ce que nous pouvons espérer, c'est une amélioration de la iatrogénie des corticoïdes même si pour l'instant dans l'étude, ce qui est logique avec un suivi d'un an, il n'y a pas de données montrant moins d'événements indésirables chez les patients sous mépolizumab par rapport aux corticoïdes. Pour cela, il faudra certainement des années avant de voir une différence chez les patients.

La limite, c'est que cette population particulière exclut les malades avec atteinte grave récente et on ne sait pas, chez ces patients récemment diagnostiqués avec des manifestations vascularitiques, quelle pourrait-être la place de la molécule. Il y a des études qui devraient déterminer cela dans les mois à venir.

Je suis prêt à répondre à vos questions.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Auparavant, nous allons écouter Jean-Christophe Lega et Patrick Niaudet.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Merci de me donner la parole pour une lecture qui va peut-être être un peu plus aride que l'exposé de mon prédécesseur. Ce que l'on apprécie dans cette étude, c'est la validité externe. Nous avons déjà vu précédemment dans les syndromes hyperéosinophiliques, dans l'asthme, la polypose nasale, que dans les maladies éosinophiles, cela fonctionne. On n'a donc pas trouvé ces effets par hasard. Il y avait aussi des données observationnelles dans les vascularites avant cet essai qui montraient aussi un effet putatif.

Pour la quantité d'effet, cela dépend de l'estimateur. C'est un peu la difficulté. Cela va de très important à important. J'ai préféré prendre ce qui me paraît être le plus pertinent cliniquement, même si c'est un critère secondaire exploratoire, à savoir le nombre de patients en rémission à 52 semaines. Cela fait 46 patients dans le bras mépolizumab versus 18 patients. Cela fait un nombre de patients à traiter à 4 environ. En pharmacologie générale, ce n'est pas mal.

Il y a un effet d'épargne que nous avons déjà évoqué. Il y a une tolérance qui est satisfaisante. Il n'y avait pas de surrisque d'événement infectieux grave et notamment d'infection opportuniste préoccupante. On est content de cela.

Les analyses de sensibilité sont robustes et on peut faire ce reproche à l'industriel, à savoir que finalement, il mesure à peu près la même chose dans l'analyse hiérarchique, la durée totale de rémission de patients sans rechute, la première rechute, la proportion entre S36 et S48. À chaque fois, on voit une différence significativement différente par rapport au bras placebo. Il y a peu de données manquantes et ils ont fait un remplacement qui est satisfaisant et qui montre que pour tous les scénarios on trouve toujours une quantité d'effet différente de zéro.

Pour la validité externe, on l'a déjà vu, il y a une proportion de patients avec des ANCA qui est inférieure à celle que l'on voit habituellement. Je ne suis pas complètement sûr que cela change les résultats de cette étude, mais tout de même. Je suis un peu chagriné par le fait que le calcul d'effectif ait été pris par-dessus la jambe. Je pense qu'ils auraient pu le faire beaucoup mieux. Ils ont dit, en gros, « il faut 25 % pour que ce soit cliniquement pertinent, on prend 25 % de différence d'effet ». C'est dommage.

La définition des formes réfractaires n'est pas vraiment ce que l'on pourrait attendre cliniquement au sens où tous les patients n'étaient pas réfractaires à tous les traitements immunosuppresseurs conventionnels de type cyclophosphamide et/ou azathioprine et/ou méthotrexate, et qu'il n'y avait finalement que 50 % des patients avec des formes réfractaires qui étaient inclus. Je pense que ces patients qui ne répondent pas à une stratégie sont la vraie cible, au sens où quand les patients rechutent on pourrait parfaitement les réinduire avec le traitement qui avait marché préalablement, s'il était bien toléré. Habituellement, quand il est bien toléré sur une première ligne, il est bien toléré sur une seconde ligne.

Concernant le sevrage aux corticoïdes, c'est vrai mais ce n'est pas si fréquent que cela. Si on reprend une autre statistique, les gens qui n'ont plus de corticoïdes du tout, cela fait à la fin du suivi 18 % sous mépolizumab et 3 % dans le bras contrôle. Cela veut dire qu'on a du mal à les sevrer complètement, probablement sur la maladie asthmatique et/ou rhinosinusienne.

Là où je suis beaucoup plus chagriné, c'est que le standard of care n'est pas un vrai standard of care, en tout cas pour des standards français. En France, les données du PNDS donnent une durée de corticothérapie cible à 20 milligrammes à 3 mois. Dans l'essai, c'est 12,5 milligrammes. La durée totale chez les patients qui souffrent de vascularite est de 18 à 24 mois. Là, c'est 6 mois dans l'essai. C'est aussi les usages américains, mais on a l'impression qu'ils ont vraiment voulu réduire la durée de corticothérapie dans le bras contrôle pour maximiser la différence d'essai. C'est ce que nous connaissons malheureusement bien en méthodologie.

Par ailleurs, il n'y avait pas de standardisation du traitement d'épargne. Antoine vous a montré la stratification qui est assez française, mais qui est maintenant de plus en plus entendue de par le monde sur le FFS, le Five Factor Score. Eux ne sont pas partis dessus. Il y a une étude académique qui va partir et qui va répondre à cette question, ce qui fait aussi qu'on n'arrive pas à stratifier et à placer cette molécule par rapport à des stratégies plus conventionnelles.

Les formes graves ont été exclues, Antoine vous l'a largement dit. Nous avons très peu de données sur ces rechutes sur la vascularite. Comment étaient comptées les manifestations asthmatiques et/ou sinusiennes ? Est-ce que c'était pour la plupart du BVAS ou une sous-fraction extrêmement relative ?

C'est un médicament qui est probablement suspensif, comme un certain nombre de biothérapies. Vous avez vu la fin de la courbe de survie. Souvenez-vous de la courbe de Kaplan-Meier qui était montrée par Antoine. À la fin du suivi, on voit qu'il y a une chute du nombre de patients en rémission au moment où le mépolizumab est interrompu à 48 semaines. Très probablement que quand on arrête le traitement, les patients rechutent. Ce n'est pas très grave, mais cela veut dire que c'est très probablement un traitement qui est suspensif, donc il n'y a pas de guérison. Il y a une rémission sous traitement.

Il y a la question du critère de rechute, qui est un critère composite. Pour autant, je pense que nous pouvons être rassurés sur la réduction en fonction des trois composantes, sur la vascularite, l'asthme et les manifestations ORL, dans le sens où le risque relatif est constant si on considère que c'est un composite. Les critères de rechute étaient la vascularite, les manifestations ORL et l'asthme actif.

Il n'y a pas de modification de ce que l'on appelle le VDI, le Vasculitis Damage Index. Autrement dit, quelle que soit la stratégie, les patients ont autant de séquelles dans les deux bras. C'est aussi à noter, notamment pour l'intérêt de santé publique. Vous avez vu que sur la qualité de vie était totalement exploratoire. Je pense qu'on peut le regretter. Au lieu de mesurer à chaque fois sur une métrique différente le même effet, ils auraient pu mettre dans la hiérarchie quelque chose autour de la qualité de vie. Je pense que cela aurait été tout à fait pertinent. Avec la quantité d'effet et ce qu'on connaissait de la molécule, on pouvait générer des hypothèses par rapport à cela.

Vous le savez, il y a des mots à la mode comme intelligence artificielle, innovation. Là où je suis vraiment très embêté, c'est sur le fait qu'ils avaient tout à fait de quoi faire de la médecine dite de précision, puisque vous voyez que dans cette analyse en sous-groupes ils montrent des différences d'effet qui sont majeures en fonction de certaines caractéristiques. Vous voyez que le premier sous-groupe, c'est « baseline blood eosinophil count », et il y a un effet qui est centré chez les patients qui n'ont pas d'hyperéosinophilie à l'inclusion, et une quantité d'effet qui est très importante s'il y a une hyperéosinophilie. Cela a été évidemment discuté, pas trop dans l'article du New England mais dans le dossier complet, mais en mettant cela sous le tapis.

De la même manière, les patients qui reçoivent une corticothérapie « forte » à plus de 20 milligrammes par jour n'ont pas de bénéfice, en tout cas sur l'estimation ponctuelle avec une très grosse incertitude du mépolizumab, alors qu'il y a un bénéfice chez les gens qui ont une corticothérapie plus faible. On ne sait pas bien. Il y a évidemment une corrélation. Les patients qui ont une hyperéosinophilie ont des corticoïdes puisque quasiment toute hyperéosinophilie est nettoyée par de fortes doses de corticoïdes. Est-ce que c'était des patients qui avaient très peu de vascularites et qui recevaient donc peu de corticoïdes pour les manifestations asthmatiques ? On ne s'en sort pas. Il n'y a que le laboratoire qui peut répondre à cette question.

En gros, ils finissent leur analyse dans la conclusion en disant qu'une compréhension statistique plus large est nécessaire, mais sort du scope de l'évaluation, mais il n'y a qu'eux qui ont les data. C'est un essai fait en 2017 et ils ne le produiront jamais. Est-ce qu'une étude académique permettra d'y répondre ? On pourra quand même imaginer une collaboration entre le laboratoire et l'étude académique française pour personnaliser le traitement. Je pense qu'on en a tous besoin, cliniciens comme patients.

Je vais finir en disant que je pense que le SMR important et l'ASMR IV se justifient. Pourquoi seulement une ASMR de niveau IV ? C'était la recommandation des laboratoires, mais il y a une quantité d'effet qui n'est pas parfaite. On a du mal à le comparer aux autres traitements, dans le cadre de l'ASMR, et il y a cette histoire de sous-groupe qui n'est pas traité donc il y a des patients qui vont, dans les limites du sous-groupe, en tirer un bénéfice, d'autres pas beaucoup, d'autres pas du tout. Le laboratoire n'a pas fourni les données par rapport à cela.

L'ISP, c'est vraiment très compliqué. Vous avez vu que c'était un peu de la croyance puisqu'il n'y a pas de démonstration sur la qualité de vie, sur le parcours patient et sur la mortalité, donc je propose une absence d'ISP, mais c'est sujet à débat. Merci à vous.

Pierre Cochat, Président. - Merci. Patrick ?

Patrick Niaudet, membre de la CT. - La GEPA est une maladie exceptionnelle chez l'enfant dans la mesure où entre 1951 et 2020, il y a eu seulement une centaine de cas rapportés dans la littérature. Cela explique largement qu'il soit impossible de réaliser une étude clinique avec ce traitement chez les enfants, et c'est la raison pour laquelle l'extrapolation des données, en termes d'efficacité et de tolérance de l'essai qui a été réalisé et qui vient d'être rapporté, a été proposée et acceptée par l'EMA.

Les manifestations de la maladie, d'après les cas publiés, sont identiques chez l'enfant et chez l'adulte avec cependant une fréquence probablement plus importante d'atteintes cardiaques,

évaluée à 49 % chez l'enfant contre 26 % chez l'adulte, ce qui explique peut-être une mortalité plus importante chez l'enfant, encore que beaucoup des cas publiés remontent à des années où il n'y avait pas les mêmes traitements que ceux disponibles actuellement.

Le traitement de la GEPA chez l'enfant est identique à celui chez l'adulte, avec une corticothérapie éventuellement associée aux agents cytotoxiques dans les formes sévères, mais comme pour l'adulte cette corticothérapie expose à de nombreuses complications. L'un des points importants en pédiatrie est le retard de croissance staturale, la prise de poids, la dépression, etc.

L'extrapolation aux enfants des données d'efficacité de l'étude MIRRA est justifiée par les manifestations cliniques identifiées chez l'enfant et l'adulte et les critères de jugement principaux et secondaires, valables également dans la population pédiatrique. L'extrapolation en termes de tolérance est justifiée par le profil bénéfice/risque favorable chez l'adulte, le profil de tolérance chez l'enfant atteint d'asthme sévère qui est favorable et l'absence de signal de tolérance dans les essais chez les enfants atteints d'asthme sévère, d'œsophagite à éosinophiles et de syndrome hyperéosinophilique.

Pour répondre à la question qui a été posée quant à savoir quelles pourraient être les indications du mépolizumab chez l'enfant, ce serait les formes résistantes au traitement conventionnel, les formes corticodépendantes avec signe d'intoxication stéroïdienne et en particulier un ralentissement de la croissance staturale et les formes avec rechute.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Il y a l'association de patients. Je ne sais pas qui présente.

Fatiha Barka, membre de la CT.- C'est la contribution de l'association France Vascularites, qui est agréée au niveau national et qui recense 368 adhérents en 2020 dont 56 bienfaiteurs et 19 accompagnants.

En ce qui concerne l'impact de la maladie sur la vie quotidienne, il y a des difficultés respiratoires dues à l'asthme, un stress important lié à l'oppression en relation avec l'asthme, un impact professionnel avec une grande fatigabilité et parfois un impact social, ce qui génère une perte d'autonomie dans les tâches de la vie courante.

L'entourage exprime donc de l'angoisse, du stress, à ne pas savoir comment accompagner les patients, et l'impact des effets secondaires des corticoïdes qui génèrent chez les patients de l'irritabilité et un trouble du comportement.

Les attentes des patients en ce qui concerne cette nouvelle thérapeutique sont de mieux gérer l'asthme et de limiter son impact au quotidien, et de diminuer voire arrêter les corticoïdes. D'après leur expérience en ce qui concerne le traitement, ils indiquent que l'épargne cortisonique et donc une diminution importante des effets secondaires liés aux corticoïdes est un élément important pour eux.

L'entourage est soulagé et rassuré par rapport à l'irritabilité et aux troubles du comportement du patient. Les patients ne se sentent pas pénalisés par le mode d'administration du médicament. Certains retrouvent une autonomie dans la vie de tous les jours ainsi qu'un bien

au niveau social et professionnel. Le seul point qui est parfois discuté est la nécessité de surveillance après l'injection, mais elle est relativement bien acceptée par les patients au regard du bénéfice sur leur santé.

Les patients qui ont été interrogés ont exprimé quelques termes que je vais vous relater. Pour eux, ce traitement est « miraculeux ». Ce traitement « change la vie », est « moins lourd à organiser », il « permet une autonomie retrouvée et l'arrêt des corticoïdes ».

En conclusion, je peux ajouter qu'ils indiquent que l'impact positif est important sur le moral des patients. Par conséquent, un meilleur suivi de leur prise en charge personnelle en a constaté.

Pierre Cochat, Président. - Merci. Nous passons aux questions et commentaires. Julien Peron ?

Julien Peron, membre de la CT. - J'aurais une question pour être sûr de bien comprendre. Dans les critères d'inclusion, j'imagine qu'il y avait un taux d'éosinophilie minimum pour pouvoir être inclus. C'est pour comprendre l'analyse en sous-groupes qui est très illustrative, où il y a une grande différence entre présence et absence d'éosinophilie. Ma question est donc la suivante. Est-ce que dans l'inclusion de l'étude il fallait avoir un taux minimum d'éosinophilie pour affirmer le diagnostic ou que sais-je ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT. - Veux-tu répondre, Antoine ?

Antoine Néel. - Pour vérifier le diagnostic de GEPA, il y a un cut-off d'éosinophilie, mais qui est un cut-off au dossier, historique. Le patient pouvait avoir eu 20 000 éosinophiles au départ, et là vous l'incluez après 4 ans d'évolution de la maladie. Il pouvait être inclus avec zéro éosinophile circulant au moment où il a été inclus.

En fait, les éosinophiles sont un marqueur imparfait de l'évolution de l'activité de la maladie. Nous avons des patients qui ont les éosinophiles qui montent, cela nous stresse, nous les appelons et ils vont très bien. Nous avons des patients avec des éosinophiles normaux qui tombent et qui font une poussée. Nous avons plus souvent des gens qui gardent une éosinophilie que des gens qui vont mal avec des éosinophiles normaux, mais en tout cas dans l'étude il n'y avait pas d'exigence de taux d'éosinophiles à l'inclusion. Ils avaient tous un passé éosinophilique parce que c'est 100 % dans cette maladie.

Julien Peron, membre de la CT. - J'ai peut-être une question en follow-up. Je parle du mécanisme biologique de la maladie et du traitement. Était-il attendu que les patients qui n'ont pas d'éosinophilie au moment du début du traitement ne bénéficient pas du traitement ? Cela correspond-il à un mécanisme physiopathologique attendu ?

Antoine Néel. - C'est peut-être une maladie avec différentes voies immunologiques. Il y a peut-être des malades qui sont interleukines-5 dépendants et d'autres qui sont dépendants d'autres voies. Peut-être que l'éosinophilie sera le reflet de cela, mais il est difficile de savoir le lien entre cela et le fait que l'éosinophilie est très impactée par la dose de corticoïdes reçue. Franchement, c'est très difficile pour la première étude où l'on se pose ce genre de questions.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT. - Je suis en train de vérifier, mais il y avait une publication de Chloé Comarmond avec le centre de référence qui avait montré que le taux

d'éosinophiles était associé à la rechute. Ceux qui avaient un plus faible taux rechutaient moins. Il y avait un effet traitement qui était plus important chez ceux qui avaient un taux d'éosinophiles plus haut, et très probablement que l'on pouvait intuitivement le fait que ce critère-là pouvait modifier l'effet traitement sur le risque de base. Cela ne paraît pas complètement fou et il est un peu étonnant que cela ait été mis un peu de côté.

Pour répondre à ta première question, on a l'impression que ce sont probablement des patients qui étaient extrêmement hétérogènes. Il y avait probablement des patients qui étaient très pneumologiques, si vous me passez l'expression, qui étaient très asthmatiques, avec la polypose et quelques manifestations vascularitiques que l'on a parfois du mal à séparer d'autres manifestations d'un asthme sévère, des douleurs articulaires et musculaires, et d'autres qui étaient probablement des grosses vascularites. Il y avait des multinévrites et des choses comme cela.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. S'il n'y a pas d'autres questions ou commentaires, nous vous remercions beaucoup, Monsieur Néel. Nous allons rediscuter un peu et voter.

(Antoine Néel quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Avez-vous d'autres questions ou commentaires ? Il n'y avait pas grand-chose à ajouter. Les propositions vont un peu toutes dans le même sens. Nous étions pour un SMR important et une ASMR IV. Jean-Christophe a posé à juste titre le problème de l'ISP. Nous n'étions pas favorables à un ISP. Nous reprenons les critères.

Nous sommes dans le cadre d'un besoin partiellement couvert à prévalence faible. Il nous faudra un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et une amélioration importante dans le parcours de santé et de vie. C'est discutable. L'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité nous l'avons, et concernant l'amélioration importante dans le parcours de santé ou de vie, je trouve que l'épargne cortisonique est un élément important dans ce sens.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Ce qui est dommage, Pierre, c'est qu'ils n'aient pas produit un score qu'ils auraient pu utiliser et qui s'appelle le GTI, Glucocorticoid Toxicity Index. A priori, on a la capacité de le mesurer. On sait qu'ils prennent moins de corticoïdes, mais est-ce que cela a vraiment des conséquences cliniques pour le patient ? Je suis embêté, on fait beaucoup d'imputabilité.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord, c'est pour cela que je suis prudent. En plus j'ai revu ce score d'impregnation cortisonique pour d'autres raisons récemment, il n'est pas admis par tous. Je ne sais pas où en sont les internistes, mais il est extrêmement controversé. Êtes-vous d'accord ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Sylvie m'interroge sur le seuil de 4 milligrammes. Pour finir sur le GTI, les scores sont compliqués. Comment valider complètement un score ? Sur quoi le calibre-t-on ? Pour le BVAS, c'est pareil. Quand on voit les papiers princesps cela paraît bien, mais on ne sait pas complètement ce qu'on mesure. Faire une rechute sur une multinévrite, ce n'est pas beaucoup plus grave que d'avoir une pleurésie dans le sens où après, il faut 12 à 24 mois de rééducation pour pouvoir relever le radial ou le pied. En tout cas, cela a le mérite d'être un peu plus objectif.

Sinon, il y a le Serious Adverse Events, associé aux corticoïdes. Les grades 3 et plus ont déjà été utilisés, et c'est un critère peut-être un peu plus clinique au sens où c'est discrétisé, c'est 0 ou 1. C'est sûr qu'en dessous de 4 milligrammes, la quantité d'effets indésirables au rapport doit être relativement faible, pour ne pas dire inexistante.

En fait, l'absorption des corticoïdes est variable. On ne sait pas d'un individu à l'autre quel est le passage systémique et on n'a jamais pondéré cela sur le poids. 4 milligrammes chez quelqu'un qui fait 90 kilogrammes versus 40 kilogrammes, on le voit en pratique quotidienne cela fait deux fois plus de dose. Même sur les traitements bronchoinhalés on voit des gens qui ont un purpura de Bateman sur les bras et d'autres rien du tout. C'est très dur, à dose égale, de juger de l'imprégnation et des effets indésirables, donc super joker.

Pierre Cochat, Président.- En tout cas, l'ISP est quand même très discutable. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'avais une question. Est-ce que pour l'effet d'épargne corticoïde dans l'asthme, que ce soit pour le NUCALA ou le DUPIXENT, nous avons attribué un ISP ? Non ?

Pierre Cochat, Président.- Je ne me souviens pas.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est vrai que moi aussi, je serais assez tenté de dire que ce n'est pas loin de l'ISP, vue l'influence sur les symptômes et l'épargne en corticoïdes, si on reste cohérent.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Ils ont quand même sous-exposé les patients dans le bras contrôle. C'est-à-dire qu'ils ont favorisé la taille d'effet.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Je voulais juste apporter une petite précision. Nous sommes sur l'autre case du besoin non couvert, donc nous avons deux possibilités, deux cas. Le cas numéro 1, vous venez de le discuter, c'est l'impact supplémentaire sur la morbidité et l'absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie.

Le cas numéro 2 est l'amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbidité. Il est à noter que la qualité de vie était exploratoire. Pour répondre à Serge sur le NUCALA, que vous avez vu il y a peu de temps et que nous allons revoir aujourd'hui, il n'y avait pas d'ISP.

Pierre Cochat, Président.- Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Sur les critères d'appréciation de l'ISP, il ne me paraît pas logique d'utiliser un critère à la fois dans le critère d'efficacité et dans le critère de parcours de soins. Il me semble que l'épargne corticoïde faisait justement partie des critères d'efficacité de l'étude, et il ne me paraît pas logique de le compter deux fois, en quelque sorte.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord avec toi. Nous ne sommes pas hyper favorables à l'ISP, mais nous allons voter sur l'ISP, le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote.)

Élisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Le vote relatif à l'ISP recueille 21 voix défavorables. Le vote relatif à un SMR important recueille 21 voix favorables. Le vote relatif à une ASMR IV recueille 21 voix favorables.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- C'est donc une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR IV.

Souhaitez-vous adopter sur table ?

Pierre Cochat, Président.- Sans problème. Nous passons au dossier suivant.

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