



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 octobre 2022

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. Examen inscription : NUCALA 40 mg (asthme sévère à éosinophiles pour les enfants de 6 à 11 ans) (mépolizumab) (CT-19864) – Examen réévaluation SMR et ASMR NUCALA 100 mg (asthme) (mépolizumab) (CT-19863) – GLAXOSMITHKLINE

M. le Pr COCHAT, Président.– On passe à NUCALA.

M^{me} LUZIO.– Concernant les liens, Madame Mallat ne peut pas assister à l'examen de dossier compte tenu de ses liens. Dans le cadre de l'examen de cette spécialité et à titre exceptionnel, compte tenu de la rareté de la maladie concernée et de la recherche infructueuse à trouver d'autres spécialistes ayant moins de liens d'intérêt, la Commission a souhaité auditionner Monsieur le Professeur Jacques Brouard dans le cadre de la dérogation permise par la Charte de l'expertise sanitaire.

M. le Pr COCHAT, Président.– J'aimerais, avant que l'on commence, qu'on vérifie le quorum.

M^{me} LUZIO.– On serait 18 personnes.

M. le Pr COCHAT, Président.– Il faut que l'on soit 12.

Jacques, on va voir le dossier NUCALA qui va nous être présenté par la chef de projet. Ensuite, on t'écouterà, ainsi que Serge Kouzan comme expert interne. Il y a une contribution d'association de patients, la fondation Grégoire Pariente. Jacques et Serge, merci de ne pas parler plus de cinq minutes pour laisser la majorité aux questions.

Une chef de projet, pour la HAS. Bonjour à tous. Vous allez donc examiner la demande réévaluation de NUCALA mépolizumab 100 mg et la demande d'inscription de NUCALA mépolizumab 40 mg poudre pour solution injectable et solution injectable en seringue et stylo prérempli dans l'indication suivante : Chez l'adolescent et l'enfant âgés de 6 ans et plus en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles. Pour rappel, le mépolizumab est un anti-IL-5 qui s'administre en sous-cutané. Le contexte de la demande est une demande du laboratoire de la réévaluation du SMR, de l'ASMR, de la place dans la stratégie thérapeutique et de la population cible. En parallèle, l'inscription en ville et à l'hôpital du dosage 40 mg plutôt adapté aux enfants de 6 à 11 ans. L'AMM centralisée pour cette extension d'indication pédiatrique avait été obtenue le 27 août 2018.

Pour rappel, la Commission, dans son avis du 17 juillet 2019, avait octroyé un SMR important dans un périmètre restreint de l'indication, à savoir chez les adolescents et les enfants à partir de 6 ans ayant un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{L}$, c'est un critère qui a son importance parce que c'est celui sur lequel le laboratoire souhaite revenir. Ensuite, des critères qui avaient trait au nombre d'exacerbations et au recours à la corticothérapie orale.

En termes d'ASMR, la Commission avait octroyé une ASMR V, donc pas d'amélioration du service médical rendu compte tenu des données d'efficacité et de tolérance très limitées chez l'enfant et l'adolescent, qui reposaient quasi-exclusivement sur une extrapolation des résultats observés chez l'adulte.

Les revendications du laboratoire visent, comme chez l'adulte, comme ce que vous avez analysé le 29 juin dernier, à modifier un des critères d'éligibilité chez les enfants et adolescents pouvant recevoir du NUCALA dans le cadre de sa prise en charge, c'est-à-dire qu'ils souhaitent abaisser la valeur seuil du taux d'éosinophiles sanguins à partir de 150 cellules/ml pour être éligible au traitement par NUCALA. Les autres critères qui définissaient le périmètre de remboursement, c'est-à-dire le nombre d'exacerbations asthmatiques ou la durée sous corticothérapie orale, ne sont pas concernés par la présente demande.

En termes de SMR et d'ASMR, dans ce périmètre de restrictions déjà défini, le laboratoire revendique un service médical rendu important. Il demande une ASMR IV, donc mineure dans la stratégie thérapeutique. Ils ne revendiquent pas d'ISP.

Cette réévaluation repose sur les données cliniques suivantes, principalement sur l'étude MUPPITS-2, étude clinique de phase II multicentrique, randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo, étude académique réalisée par le *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*, aux États-Unis, chez des enfants asthmatiques sévères de 6 à 17 ans. C'est une population particulière puisque c'étaient des enfants issus de quartiers défavorisés de neuf grandes villes des États-Unis. Cela va présenter un point de discussion parce que par leurs conditions sanitaires, sociales et environnementales, on peut se poser la question de l'extrapolation des données à la population française. Nos experts l'évoqueront.

290 patients ont été inclus, randomisés selon un ratio 1/1 :

- soit pour rejoindre le groupe mépolizumab dosage de 40 ou 100 mg en fonction du poids en sous-cutané toutes les quatre semaines, donc en traitement additionnel du traitement standard de l'asthme,
- soit le groupe placebo.

Cette étude a duré 52 semaines. À noter que seulement 25 % des patients inclus dans cette étude avaient un taux d'éosinophiles compris entre 150 et 300 cellules/ml et le taux initial d'éosinophiles sanguins médians était de 430 cellules/ml. Là aussi, autre point de discussion qu'évoqueront nos experts.

Le critère de jugement principal évalué sur la population ITT modifiée était le nombre d'exacerbations sévères de l'asthme sur 52 semaines, qui a été défini par le recours aux corticoïdes par voie systémique ou par une hospitalisation en raison d'une exacerbation asthmatique. Ce nombre était de 0,96 dans le groupe mépolizumab versus intrants dans le groupe placebo, ce qui donnait un rate ratio de 0,73 avec un intervalle de confiance de 0,56 à 0,96 à savoir que ce rate ratio a bien été ajusté sur le centre, le taux d'éosinophiles, l'IMC et le dosage du mépolizumab.

Les critères de jugement secondaire étaient de nature exploratoire. Il n'y avait aucune différence suggérée entre les deux groupes de traitement sur l'évaluation d'un score sévérité de l'asthme, sur le délai avant la première exacerbation et sur l'évaluation de la fonction pulmonaire.

En termes de qualité de vie, il s'agissait là aussi de résultats exploratoires.

Au niveau de la tolérance, il n'y a pas eu de nouveau signal identifié. Le profil de tolérance du mépolizumab semble similaire à celui qui est déjà connu chez l'adulte dans le traitement de l'asthme sévère à éosinophiles.

Je laisse la parole à nos experts, le Professeur Jacques BROUARD, PUPH en pneumo-pédiatrie au CHU de Caen, que je remercie d'avoir accepté d'effectuer cette expertise, et le Docteur Serge Kouzan, membre de la Commission. Il y aura également une contribution de la Fondation Grégory Pariente.

Monsieur Brouard, je vous laisse la parole et je diffuse vos diapositives.

M. le Pr BROUARD.- Merci de cette introduction et désolée pour les problèmes techniques.

Depuis 2010, le diagnostic d'asthme sévère de l'enfant est sujet à un consensus. À partir d'autres cohortes européennes, on estime à peu près à 5 % la population d'enfants atteints d'asthmes sévères par rapport aux asthmatiques. Chez l'enfant, il y a un phénotype bien particulier, c'est le phénotype allergique avec des polysensibilisations et des comorbidités importantes. Les autres phénotypes sont moins présents, mais existent également chez l'enfant.

Le profil inflammatoire peut être particulier. En effet, on évoque l'éosinophilie avec l'augmentation de d'éosinophiles en parallèle avec la gravité de l'asthme sévère. Ce n'est pas toujours retrouvé. Surtout, c'est le muscle bronchiique qui est en cause dans ces asthmes sévères. Nous avons beaucoup d'articles qui le montrent. Il faut différencier l'asthme difficile de l'asthme sévère résistant aux traitements. Il faut donc une démarche de diagnostic rigoureuse pour avoir les bons clusters de traitement.

L'éosinophilie, c'est la question et la question centrale de cette étude, qui est de savoir comment interpréter l'éosinophilie. Il y a des études qui ont prouvé que l'éosinophilie était retrouvée dans les lavages broncho-alvéolaires dont les biopsies étaient significativement parfois reliées avec la gravité du terrain, mais surtout le terrain atopique. C'est sûr que l'IL5 joue un rôle clé dans la stimulation de cette prolifération, mais il y a des clusters qui montrent objectivement que le non-éosinophilique non-atopique donne des asthmes tout aussi sévères que l'atopique éosinophilie. On peut modérer l'importance de cette éosinophilie pour la gradation de la sévérité, parce que cette éosinophilie, alors que le potentiel agressif de l'éosinophilie est au niveau des interfaces, notamment l'interface bronchique. Celle-ci n'est pas facilement accessible à tous les enfants.

M. le Pr COCHAT, Président.- On ne t'entend plus. On t'entend de manière très hachée. On t'entend très mal. Jacques, on va passer sur ton rapport écrit et lire les conclusions. Reste en ligne pour d'éventuelles questions si tu peux nous répondre.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je vais lire les conclusions du rapport du Professeur Brouard.

Le risque d'exacerbation sévère était diminué de 27 % par rapport au placebo après 52 semaines de traitement. L'étude présentée est certes méthodologiquement peu sujette à critique, mais elle se déroule au sein d'une population américaine très particulière, associant des conditions économiques pauvres, un environnement urbain délétère et des

Commission de Transparence

Examen inscription : NUCALA 40 mg (asthme sévère à éosinophiles pour les enfants de 6 à 11 ans) (CT-19864) – Examen réévaluation SMR et ASMR : NUCALA 100 mg (Asthme) (CT-19863)

caractéristiques sociodémographiques très spécifiques. Par ailleurs, cette étude ne permet pas de répondre précisément sur le bien-fondé de l'élargissement du cut-off du taux d'éosinophiles à 150 cellules/ml par absence d'une analyse spécifique, puisque 25 % de la cohorte représentait un taux entre 150 et 300.

Concernant le besoin médical non couvert par les autres biothérapies, ce travail ne permet pas d'y répondre car dans cette population, plus de 95 % des enfants présentaient une sensibilisation et surtout une polysensibilisation, les rendant éligibles a priori à l'omazilumab. Cependant, la cohorte COBRA-PED portant sur la population française comparant asthme sévère et asthme modéré à léger, montre que 12 % des enfants âgés de 6 à 12 ans avec un asthme sévère non contrôlé avaient un taux d'éosinophile compris entre 150 et 300 cellules/ml.

Le mépolizumab est bien une alternative thérapeutique qui permet la prise en charge d'un asthme sévère réfractaire éosinophile. Il n'y a pas de consensus sur sa définition, mais le seuil d'éosinophiles sanguins a été récemment modifié par certaines sociétés savantes européennes et américaines. Auparavant, il était à 300 cellules/ml. Il se positionne maintenant à 150 cellules/ml, en sachant qu'une éosinophilie normale se situe à moins de 500 cellules/ml.

Voilà pour la conclusion du rapport du Professeur Brocard.

M. le Pr COCHAT, Président.- Serge.

M. le Dr KOUZAN.- Le mépolizumab a d'abord été autorisé et valorisé chez l'adulte. Le dossier pédiatrique de 2019 était assez mince. Il y avait quelques analyses PK/PD. Il y avait le fait que cela baissait les éosinophiles, c'est tout à fait normal et cela ne préjuge pas de l'activité. C'était surtout l'extrapolation adulte enfant qui avait été l'argument majeur, c'est pour cela que c'était une ASMR V.

Il y avait deux points : le conditionnement n'était pas adapté et il y avait une vigilance puisqu'on voulait savoir si l'antagonisation de l'IL-5 n'avait pas une incidence sur les infections ou les infestations.

L'industriel arrive avec de nouvelles données qui ne sont pas des données industrielles. C'est un essai académique. Aux États-Unis, le 93, ce n'est pas à l'extérieur, c'est à l'intérieur. C'est pour cela que s'appelle *inner cities*, les enfants de neuf villes américaines. Ce qui est intéressant, c'est qu'ils avaient un asthme résistant aux traitements. Ils ne pouvaient pas avoir du Xolair, mais cela pourrait être une option. 25 % des enfants avaient entre 150 et 300 cellules/ml. Ils avaient tous des IGE élevés. Ils avaient en médiane sept allergènes détectés par des IGE spécifiques par patient. C'était à 95 % des noirs ou des latinos, 11 % des blancs. Il y avait des fumeurs à domicile dans 30 % des cas, ce qui est un facteur de résistance au traitement. Un deuxième facteur de résistance au traitement, c'est que 37 % avaient un BMI $\geq 95^{\text{e}}$ percentile. L'obésité, on sait que c'est est un facteur de résistance majeur.

L'applicabilité peut être discutée. Néanmoins, ce sont des facteurs de résistance que l'on retrouve également en Europe, c'est-à-dire l'obésité, le tabagisme à domicile, même si ce ne

sont pas des blancs.

On a déjà parlé du critère primaire. Il y a une diminution de 27 % des exacerbations sévères. Il n'y a aucune modification des critères secondaires. La courbe de Kaplan Meier, c'est le délai de la survenue de la première exacerbation. Le score de contrôle de l'asthme baisse dans les deux bras de manière à peu près identique. C'est connu. Quand il y a une bonne prise en charge de l'asthme, avec en particulier un contrôle de la compliance et un contrôle de la technique d'inhalation absolument fondamentale, cela donne déjà un effet très positif et très médicalement pertinent.

Il y a deux analyses intéressantes., même si les méthodologistes doivent fermer les yeux. Il y a le fait que le mépolizumab a un effet d'amortissement des exacerbations automnales. La période crise où il y a une exacerbation secondaire aux viroses automnales et hivernales est bien atténuée par le mépolizumab. Le différentiel thérapeutique, en ce qui concerne les exacerbations, ploté en fonction du niveau d'éosinophiles, il y a quelque chose qui est contre-intuitif. Plus les éosinophilies montent, moins il y a de différentiel, je n'ai aucune explication. Par contre, dans la tranche 150-300, il y a un différentiel tout à fait correct entre les deux bras.

L'essai s'est déroulé pendant le Covid. Pendant le Covid, il y a eu une baisse de 58 % des exacerbations, mais le différentiel actif placebo a persisté.

Sur la dernière qui est aussi un truc complètement extra-réglementaire et extra-méthodologique, il y a eu des analyses du transcriptome inflammatoire nasal. Quatre modules ont été explorés :

- la fonction éosinophile ;
- la fonction épithéliale éosinophile ;
- les sécrétions muqueuses ;
- la fonction neutrophile.

Effet du mépolizumab :

- Il peut avoir une inhibition en particulier sur la fonction éosinophile.
- Il n'a pas d'effet sur la fonction épithéliale et éosinophile.
- Il active les fonctions épithéliales.
- Il n'a pas d'effet sur les fonctions neutrophiles.

Tout cela, ce n'est que de la biologie cellulaire. Cela n'a aucune ambition de renforcement des *end-points*. Par contre, cela peut ébaucher des explications sur le fait pourquoi est-ce que le mépolizumab peut avoir une limitation d'effets puisqu'il n'y a pas d'impact sur certaines fonctions éosinophiles. Il peut avoir, en miroir, une activation de phénomènes non-éosinophiles. Cela permet d'ébaucher des lignes de recherche sur le mode d'action du médicament et ses limitations éventuelles.

Sur la tolérance, il n'y a pas de problème. Ils ont donné la continuation de la petite étude PK/PD de 2019. Ce sont des blancs à 50 %. Ils ont fait une fréquence des exacerbations avant/après. Cela n'est pas nouveau.

Ce qui est intéressant, c'est qu'il n'y a pas de signal de sécurité, hormis les réactions d'injection, et il n'y a pas d'augmentation des infections ou des infestations. C'était une réponse intéressante aux questionnements de 2019. D'ailleurs, le risque infectieux putatif a été supprimé par le PRAQ européen en 2019.

En conclusion, c'était un essai bien réalisé sur des asthmatiques difficiles à traiter. La taille d'effets est moindre que chez l'adulte, mais est néanmoins pertinente de mon point de vue. En ce qui concerne l'alignement des seuils des éosinophiles, je reprends partiellement les arguments qui avaient été développés pour les adultes : l'évolution des concepts et le niveau des éosinophiles dans l'asthme, avec les guidelines d'un côté qui sont adaptés, le reflet des critères d'inclusion parce qu'ici, les critères d'inclusion commençaient à 150 éosinophiles au moment de l'inclusion ou dans les six mois auparavant. Les données de cet essai où l'on voit que le différentiel thérapeutique existe de manière tout à fait satisfaisante, est entre 150 et 300 éosinophiles.

Personnellement, je trouve que la demande d'aligner la valorisation sur l'adulte est tout à fait admissible, sachant que la place dans la stratégie ne change pas. C'est en dernière ligne, après avoir fait tout ce qu'il faut faire, ce que rappelait Monsieur Brocard au début.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci. Fatiha pour l'association.

Mme BARKA. - C'est la fondation Gregory Pariente, une fondation qui a pour mission d'informer et de prévenir les dangers de l'asthme chez l'enfant. En ce qui concerne l'impact de la maladie au quotidien des enfants, les difficultés respiratoires engendrent beaucoup de troubles du sommeil, donc de la fatigue, ce qui génère un fort taux d'absentéisme pour les enfants scolarisés.

Les parents déplorent les difficultés d'accès aux rendez-vous chez les pneumologues, puisque les délais pour obtenir un rendez-vous sont trop longs.

En ce qui concerne les enfants âgés de 6 à 11 ans, les médicaments de l'asthme sévère, c'est une biothérapie en addiction des corticoïdes à dose maximale commercialisée avec un anti-IgE efficace dans les asthmes sévères à profil allergique.

Pour les asthmes éosinophiliques, certes rares (15 %), rien n'est commercialisé à ce jour. Le mépolizumab a une indication thérapeutique, mais il est non utilisé en l'absence d'une forme adaptée à la posologie par rapport à la facilité d'usage du traitement, c'est-à-dire des seringues prêtes à l'emploi et auto-injectables. Cela fait partie d'une forte attente des parents pour la prise en charge de leurs enfants.

Pour les enfants âgés de 12 à 25 ans, par définition, les besoins et les attentes concernent plutôt les patients avec des taux d'éosinophiles entre 150 et 300. Aucune étude n'a été publiée. La demande d'une nouvelle alternative est faite par rapport à des parents qui signalent avoir des enfants qui ne répondent pas ou en échec au ZOLAIR après plus de six mois.

Les attentes des patients vis-à-vis d'une nouvelle thérapeutique seraient de disposer d'un maximum d'alternatives aux biothérapies disponibles qui à ce jour sont trop peu nombreuses.

Je cite un verbatim : « *Le XOLAIR, c'est très bien, mais quand cela ne fonctionne pas, qu'est-ce qu'on peut leur proposer ? À quand les nouveautés annoncées ?* ».

Ils indiquent également que la majorité des enfants atteints d'un asthme sévère de phénotype T2 sont considérés par leur pneumologue comme répondeurs aux biothérapies ciblées, donc plus de deux tiers des malades restent incomplets et non contrôlés. Environ 40 % des patients ont recours à de la corticothérapie orale. Les facteurs qui expliquent l'échec relatif de ces traitements méritent d'être mieux cernés pour améliorer le pronostic de l'asthme sévère.

En attendant, les patients sont dans l'attente de la mise à disposition du NUCALA en seringue prête à l'emploi à la dose pour les enfants âgés de 6 à 11 ans. C'est une forte attente importante car ils considèrent que la maladie est grave et invalidante.

M. le Pr COCHAT, Président. - Tu veux dire la dose de 40 mg ?

Mme BARKA. - C'est cela.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci. Est-ce que vous avez des questions ou des commentaires ?

J'en ai une que j'avais déjà posée. Serge, je pense que tu pourras nous répondre. Tu l'as dit un petit peu, c'est la pertinence clinique qu'il y a de passer de 300 à 150. Je parle bien de la pertinence clinique.

M. le Dr KOUZAN. - Il y a des asthmes sévères avec des éosinophiles dans le sang circulant inférieurs à 300. En l'occurrence, on voit bien que le quart de ces enfants asthmatiques sévères avait moins de 300. Le nombre d'éosinophiles dans le sang circulant n'est absolument pas le reflet de ce qui se passe au niveau des cellules cibles. Il y a une déconnexion complète entre le sang circulant et les cellules cibles. D'autre part, il est tout à fait probable que les éosinophiles chez les asthmatiques n'ont pas du tout le même profil métabolique et l'agressivité des gens qui n'ont pas d'asthme. On peut donner le contre-exemple inverse, qui est quand les gens ont une infestation parasitaire, ils peuvent avoir une hyper éosinophilie majeure sans pour autant ni avoir un asthme, ni même d'ailleurs avoir un problème myocardique, puisque parfois il y a une atteinte myocardique dans les syndromes hyper éosinophile chronique. Ces dix, quinze dernières années, on s'est rendu compte dans la communauté pneumologique que le nombre absolu d'éosinophiles circulant ne doit pas être lié à la même déterminée par les études de population.

M. le Pr COCHAT, Président. - Dans les essais, si je me souviens bien, la moyenne du nombre d'éosinophiles était supérieure à 400 ?

Une chef de projet, pour la HAS. - 430.

M. le Dr KOUZAN. - C'est la médiane. Le quart a moins de 300.

M. le Pr COCHAT, Président. - Il y en a combien qui ont moins de 150 ?

M. le Dr KOUZAN. - Le quart avait entre 150 et 300, c'est-à-dire le quart des patients sont dans

cette extension qu'ils demandent.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'était ce que je voulais savoir. Étienne.

M. le Dr LENGLINÉ, pour la HAS.- Le fait d'étendre entre 150 et 300, cela va augmenter de combien la population cible ? Si vous estimatez que c'est un mauvais biomarqueur, pourquoi continuer à l'utiliser ? On ne comprend pas. C'est extrêmement difficile de mettre un seuil. On va inclure des enfants qui ont des numérations formules sanguines normales. Est-ce que dedans, ce sont tous des asthmes ? Comment garantir que ce sont tous des asthmes hyperéosinophiliques ? Est-ce qu'il faut continuer à utiliser l'éosinophilie sanguine comme biomarqueur d'utilisation anti-IL5 ?

M. le Dr KOUZAN.- En l'occurrence, il y a d'abord l'ambiance pédiatrique où il y a des IGE qui sont également élevées, il y a la polysensibilisation. Je ne parle pas de cet essai, mais par exemple pour le dupilumab, il y a aussi la fraction exhalée du NO. Par exemple, dans les essais du dupilumab, on pouvait avoir un asthme sévère soit avec une éosinophilie au-dessus de 150 dans les 12 mois précédents et/ou une fraction exhalée supérieure à 25 ppm. Quand on regardait le dupilumab, quand on avait les deux, cela marchait mieux que quand on avait l'une ou l'autre. Quand on avait l'une ou l'autre, il y avait quand même un effet thérapeutique.

Je ne peux pas répondre clairement à ta question parce qu'on n'a pas de bons moyens d'évaluer l'infiltration éosinophilique périphérique. Néanmoins, le fait de dire : « J'ai 200 éosinophiles dans le sang circulant, ce n'est pas un asthme de type T2 » n'est plus adéquat. On le disait il y a 15 ans. Depuis, en fonction des critères d'inclusion de tous les essais de biothérapie qui ont été réalisés, on se rend compte que l'éosinophilie est un problème très complexe.

Par exemple, vers 2000, quand le NUCALA, les premiers essais qui ciblaient le VEMS ont été complètement négatifs, alors que le NUCALA supprimait les éosinophiles sanguins circulant. Le médicament était près d'être abandonné par l'industriel. Ce sont des investigateurs qui ont dit : « Non. Ce qu'il faut prendre, ce sont les exacerbations ». Depuis, il y a eu des changements d'optique en ce qui concerne les critères pertinents qu'il faut examiner – le critère majeur maintenant, c'est l'exacerbation – et le fait que l'asthme de type T2 ne se résume pas à une éosinophilie supérieure à 300, sachant qu'il y avait parfois des études où il y avait soit éosinophilie sanguine, soit éosinophilie dans les expectorations provoquées supérieures à 2 %. C'est une technique très difficile à mettre en œuvre et variable. L'éosinophilie est très variable au fil du temps. Elle est supprimée par la corticothérapie par voie générale. C'est un problème compliqué, mais on se rend compte qu'en mettant arbitrairement la barre à 300, on se met des œillères.

M. le Dr LENGLINÉ, pour la HAS.- Du coup, quelle est la population cible ?

M. le Dr KOUZAN.- C'est de la population pédiatrique, je ne sais pas répondre à la question.

Une chef de projet, pour la HAS.- On s'est servi de la cohorte COBRA-PED qui rapportait que 52 % des enfants âgés de 6 à 12 ans atteints d'asthme sévère non contrôlé avaient un taux d'éosinophiles supérieur ou égal à 150/ml, donc la moitié. On arrive à une population cible,

pour NUCALA, d'environ 950 patients par an.

M. le Dr LENGLINÉ, pour la HAS.- Cela faisait combien si on ne gardait que les supérieurs à 300 ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Si on ne gardait que les supérieurs à 300, il faut que je regarde dans l'autre avis. Je peux laisser Monsieur Bouvard, que j'ai au téléphone, répondre à cette question.

M. le Pr BROUARD.- Je suis tout à fait d'accord sur les interrogations, je l'avais exprimé sur les diaporamas : Est-ce que l'éosinophilie est quelque chose de pertinent ou non à entretenir ? C'est une décision que l'étude ne peut prouver. Je suis d'accord avec les commentaires de dire qu'*a priori*, ce n'est pas pertinent de mettre une barre particulière à l'éosinophilie mais c'est valable pour les trois biothérapies parce qu'on ne connaît pas très bien ce qui se passe entre le circulant et au niveau des bronches.

Les études ont bien prouvé que c'était dissocié. Je suis en accord avec cette discussion, mais est-ce qu'il y a besoin de mettre l'éosinophilie ? Parce que 300 c'est aussi une éosinophilie tout à fait normale chez l'enfant. Les enfants, quand ils sont hyper éosinophiles, c'est nettement supérieur. Je suis un petit peu gêné. Est-ce que cette étude donne un argument à 150 ou à 300 ? Je dirais non parce que je n'ai pas d'analyse spécifique de ce cluster. D'ailleurs, les 25 %, je ne les ai pas retrouvés dans l'article en anglais. C'était dans le dossier du laboratoire, mais dans l'article en anglais, je n'avais pas à savoir précisément le nombre d'enfants entre 150 et 300. Il faut le relire et peut-être qu'il est mis quelque part, mais j'avais une interrogation sur ce point. En effet, c'était dans le dossier du laboratoire qui disait 25 %, mais dans l'article lui-même, il n'y a pas une analyse particulière sur ce cluster.

C'est difficile de répondre à la question. Est-ce que c'est justifié ou non ? Je suis d'accord de dire que l'éosinophilie, au sens général, n'est pas un marqueur de gravité d'un asthme, surtout en pédiatrie. On a des asthmes graves avec des éosinophilies tout à fait normales. L'étude a prouvé que cela pouvait fonctionner. 27 % d'amélioration, ce n'est pas génial par rapport à d'autres résultats de biothérapie. Il manque le point de départ. Sur les tableaux, on voit le nombre de shoots de corticoïdes qu'ont eu les enfants avant le début de l'étude, mais ce n'est vraiment pas mis sur un graphique, cette évolution du risque d'exacerbation au cours du traitement. Cela aurait été bien de le voir de façon longitudinale.

Vous avez abordé la population. C'est une population tout à fait biaisée qui a bénéficié de ce traitement, heureusement pour eux, mais on sait bien que ces enfants aux États-Unis ne bénéficient pas du plus élémentaire traitement antiasthmatique. J'aurais un sentiment un peu mitigé de cette étude comme support des demandes, mais je suis d'accord. Nous avons besoin du 40 mg en dose unique chez l'enfant. On a besoin de cette disponibilité du mépolizumab pour les situations en impasse. Parfois, on a des résultats tout à fait positifs, il faut pouvoir garder cette solution.

Je ne suis pas à l'aise pour dire quelle ASMR il faut donner, mais il faut que ce soit dans notre panel de prescriptions. Le terme d'éosinophilie entre 150 et 300, c'est l'asthme grave qui est la porte d'entrée, ce n'est pas l'éosinophilie qui va être la porte d'entrée des prescriptions. Un

médecin qui pèse le bénéfice et les risques, c'est bien le côté asthme grave qu'il prend en compte et pas l'éosinophilie.

M. le Pr COCHAT, Président.- On est d'accord là-dessus. Est-ce qu'il y a d'autres questions ou commentaires ? Serge.

M. le Dr KOUZAN.- Je voulais juste rajouter que dans le papier du Lancet, dans le graphique du différentiel thérapeutique, on voit qu'entre 150 et 300, il y a un différentiel thérapeutique. D'ailleurs, c'est le gradient le plus élevé. Il y a des arguments non nuls pour une étude dans un domaine où en général, la pédiatrie, on ne fait que des extrapolations. Là, on a une étude des asthmes résistants pédiatriques. Certes, ils ne sont pas européens. Néanmoins, ils sont obèses. Il y a des fumeurs. C'est vrai qu'il y a un effet de prise en charge majeur qu'on voit très bien sur la courbe de score de contrôle de l'asthme dans les deux bras. Néanmoins, il y a un delta supplémentaire sur les exacerbations qui méritent, de mon point de vue, la valorisation.

M. le Pr COCHAT, Président.- Sylvie.

Mme le Dr CASTAIGNE, pour la HAS.- Pour la galénique qui a été évoquée par les associations, est-ce que c'est possible de le mettre en recommandation ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Dans nos recommandations, non. Le mettre à disposition, cela suffira pour répondre à leurs attentes, mais il faudra qu'on fasse deux votes. Il faudra que l'on fasse un vote sur le 100 et un nouveau vote sur le 40.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour répondre à Étienne, lorsque le seuil était à partir de 300 cellules/ml, la population cible avait été estimée entre 600 et 700 enfants puisque la cohorte COBRA-PED précisait que 40 % des enfants âgés de 6 ans et plus et atteints d'un asthme sévère non contrôlé avaient un taux d'éosinophilie supérieur à 300 cellules/ml. 12 % de plus ont ce seuil entre 150 et 300. Cela nous amène à 950.

M. le Pr COCHAT, Président.- On passe de 600 à 950.

M. le Dr LENGLINÉ, pour la HAS.- Un dernier point. On est d'accord que le laboratoire n'a pas fourni le rapport clinique d'études. C'est limite pour l'évaluation.

Une chef de projet, pour la HAS.- Il faut préciser que c'est une étude académique qu'eux-mêmes n'ont pas conduite. Ils ont demandé à avoir ce rapport clinique qu'ils n'ont pas pu obtenir. Ils ont donné le protocole. Il y avait certaines données qui précisait notamment la proportion de 25 % de patients compris entre 150 et 300. Effectivement, on n'a pas eu le rapport clinique. On s'est basé, comme le disait le Professeur Brouard, sur la publication.

M. le Dr LENGLINÉ, pour la HAS.- Je le dis pour la sténo. Quand on évalue, on aime bien avoir les données du CLCR et pas juste de la publication.

M. le Pr COCHAT, Président.- Jacques, on te remercie malgré les difficultés de communication. Merci de te déconnecter. On va voter.

Nous allons être obligés de faire deux votes, un vote sur le 100 mg pour lequel il faut que nous validions le seuil de 150, oui ou non, puis déterminer l'ASMR, en sachant que chez l'adulte, on avait mis une ASMR IV. Ce sera le premier vote.

Le deuxième vote pour le 40 mg, il faudra qu'on revote le SMR, cette fois-ci, l'ASMR et l'ISP. On pourra éventuellement faire par analogie adulte, mais on verra une fois qu'on aura voté le 100 mg chez l'enfant de plus de 6 ans et adolescents.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO. - 19 votants, 19 voix pour et une ASMR IV.

M. le Pr^r COCHAT, Président. - La deuxième partie du vote, c'est pour les 40 mg pour lesquels je vous propose un alignement sur ce que nous avions dit avant, un SMR important pour les 100 mg, mais on vient de voter l'ASMR IV. Il y avait une demande d'ISP. Non. On va voter alignement ou pas, ce qui veut dire important et une ASMR IV.

M^{me} KELLEY. - Dans le même périmètre que ce qu'on a voté précédemment.

M. le Pr^r COCHAT, Président. - Simplement avec le changement de dosage de 100 à 40 mg.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO. - À l'unanimité pour l'alignement, 19 voix.

M. le Pr^r COCHAT, Président. - Est-ce qu'on l'adopte sur table ?

M^{me} KELLEY. - On l'adopte.