



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 25 septembre 2024

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

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - DUPIXENT (BPCO)
(dupilumab) - (CT_AP-393)
Examen - Extension d'indication - DUPIXENT 300 mg
(bronchopneumopathie chronique) (dupilumab) - (CT-20966)

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.

Examen - Post-AMM - Première demande - DUPIXENT (BPCO) (dupilumab) - (CT AP-393)

Examen - Extension d'indication - DUPIXENT 300 mg (bronchopneumopathie chronique) (dupilumab) - (CT-20966)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à DUPIXENT, à la fois pour un accès précoce post-AMM et pour un droit commun. On aura la contribution de l'association Santé respiratoire France, ils sont physiquement là ou pas ?

Un intervenant.- Ils ne sont pas encore arrivés.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Pour ce dossier, Madame Mallat ne peut assister à l'examen de ces dossiers étant donné ses liens.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va attendre. Pour le droit commun, ce n'est qu'écrit, mais pour l'accès précoce, il devait y avoir une audition. On va voir, s'ils se connectent entre-temps, c'est vrai qu'on a un tout petit chouïa d'avance. Comme expert, on aura Serge Kouzan et Sylvie Chevret.

Un chef de projet pour la HAS.- Il s'agit d'une demande d'accès précoce post-AMM et d'une extension d'indication pour DUPIXENT, dupilumab. Cette extension d'indication et la demande d'accès précoce concernent l'indication chez les adultes en traitement de fond additionnel de la bronchopneumopathie chronique obstructive caractérisée par un taux élevé d'éosinophiles sanguins, non contrôlée par l'association corticoïdes inhalés, bêta-2-agoniste à longue durée d'action et antagoniste muscarinique de longue durée d'action ou par l'association LABA/LAMA si les corticoïdes inhalés ne sont pas adaptés. Cette extension d'indication a été accordée il y a trois mois environ.

Le laboratoire sollicite à la fois une demande d'accès précoce post-AMM et le droit commun. Dans le cadre du droit commun, le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique, un ISP et souhaite placer le produit en première intention.

Concernant les données disponibles, le laboratoire s'appuie sur deux études qui sont de méthodologies très similaires. Il s'agit d'études de supériorité, randomisées, en double aveugle, comparatives versus placebo chez des patients qui ont des éosinophiles supérieurs à 300, qui reçoivent un traitement de fond constitué par une triple thérapie LABA/LAMA corticoïdes inhalés ou une bithérapie LABA/LAMA s'il y a une contre-indication aux corticoïdes.

Dans le cadre de ces études, le critère de jugement principal était identique, c'est le taux annualisé ajusté d'exacerbations modérées ou sévères. Ces études ont un peu plus de 470 patients dans chacun des bras, ce taux annualisé d'exacerbation est dans une des études

dans le groupe dupilumab à 0,78, dans l'autre à 0,86, alors que dans le groupe placebo il est à 0,1 ou 0,2 ou 1,3. Ce qui correspond à un risque relatif de 0,70 au lieu de 0,66, une différence statistiquement significative.

Sur les critères de jugement secondaire qui ont été hiérarchisés, dans la première étude l'étude BOREAS, on a aussi observé une démonstration d'une amélioration de la fonction respiratoire sur le VEMS, de la qualité de vie sur le score qui est habituel dans cette pathologie, le SGRQ, et sur les symptômes respiratoires sur l'échelle E-RS. Dans l'étude NOTUS on a uniquement une amélioration de la fonction pulmonaire sur le VEMS, et dans un groupe de patients qui ont une fraction d'éjection de NO supérieure à 20. Dans l'étude BOREAS, il y a aussi une démonstration d'amélioration de la qualité de vie sur le score SGRQ.

En termes de tolérance, le profil de tolérance était cohérent avec le profil déjà connu de ce produit dans les autres indications sans nouveau signal particulier. A noter que la majorité des patients au cours des deux études ont été sans exacerbation dans chacun des deux groupes, et à noter que dans le groupe placebo notamment, on a un pourcentage de patients sans exacerbation de 55 ou 61 % dans respectivement chacune des études.

A noter également que le critère de jugement principal concerne les exacerbations modérées ou sévères. On n'a pas de mesure sur chacune des deux composantes, mais au vu des données, on sait tout de même qu'il y a 90 % des exacerbations qui sont des exacerbations modérées. Parmi les exacerbations modérées ou sévères c'est 90 % d'exacerbations modérées.

Voilà ce que je voulais vous dire rapidement. Comme l'a indiqué Pierre, Serge Kouzan et Sylvie Chevret sont rapporteurs sur ce dossier. On attend toujours l'association de patients.

M. Le Pr COCHAT, Président - On peut peut-être lire la contribution, et si l'association arrive, on les fera intervenir au moment où ils seront là.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- C'est moi qui vais la présenter. L'association pour la santé respiratoire, c'est une association agréée qui compte 4 898 adhérents. L'impact sur les patients de la BPCO : c'est une maladie chronique grave pulmonaire qui se caractérise par une inflammation et une obstruction lente et généralement progressive des bronches. La qualité de vie est altérée avec des symptômes dyspnée, essoufflement, mais aussi toux et expectorations qui génèrent une grande fragilité avec des difficultés à réaliser les diverses tâches de la vie quotidienne, sociale, amicale, familiale. Ça a un impact.

Les crises évidemment aggravent la maladie. Appelées exacerbations, même modérées, elles peuvent avoir un fort retentissement sur la qualité de vie des patients. Une vie professionnelle impactée avec 33 % de malades diagnostiqués de BPCO pendant leur vie active ont dû changer de métier ou arrêter de travailler. 29 % connaissent une évolution négative de leur situation financière depuis la détection de leur BPCO, donc un impact social de la maladie.

Les proches et les aidants : c'est un impact majeur pour la vie familiale et les aidants, parfois une incompréhension des conséquences de la maladie sur la vie quotidienne avec des difficultés de se faire comprendre pour le patient de sa grande fatigue par rapport à

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - DUPIXENT 300 mg
(bronchopneumopathie chronique) (dupilumab) - (CT-20966)
Examen - Extension d'indication - DUPIXENT 300 mg
(bronchopneumopathie chronique) (dupilumab) - (CT-20966)

l'entourage, que le repos physique ne suffit pas pour se régénérer, parfois une protection du patient pour ne pas l'essouffler, souvent une souffrance psychologique en miroir.

Aujourd'hui, les traitements disponibles pour la BPCO comprennent des bronchodilatateurs, les corticoïdes inhalés, la méthylxanthine, les antibiotiques, les anti-oxydants, la vaccination pour prévenir les infections respiratoires, le sevrage tabagique, la ventilation non invasive, l'oxygénothérapie et les valves endobronchiques, la chirurgie, les transplantations pulmonaires ainsi que la réadaptation respiratoire et l'activité physique. Toutefois, un grand nombre de patients demeurent non contrôlés, en impasse thérapeutique, c'est-à-dire dont les symptômes ou les épisodes d'infection aiguë persistent malgré leur prise en soins.

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que les traitements actuels proposés dans cette indication ne couvrent pas tous vos besoins ? Un grand nombre de patients demeurent non contrôlés en impasse thérapeutique, c'est-à-dire que des symptômes ou des épisodes d'infection aiguë persistent malgré leur prise en charge. Les patients, entre 30 000 et 60 000 en France, ne répondent pas aux traitements actuellement disponibles. Ce nouveau traitement, le dupilumab, représente pour eux un grand espoir.

Voilà ce que je voulais dire pour la contribution. Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président.-Parfait, merci, Serge.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Bonjour tout le monde. Je vous présente quelques diapositives sur le plan de la maladie. On a entendu le handicap que cela représente. C'est absolument indubitable. C'est une limitation à l'expiration du fait des problèmes de pression intrathoracique.

Ce qu'il faut savoir, c'est que le VEMS n'est pas un reflet fidèle du handicap, parce qu'il y a une rétention qui s'accroît lors de l'effort, et le VEMS au repos est un marqueur, mais pas un marqueur fidèle, et qu'effectivement, comme il a été dit juste avant, les exacerbations sont des événements clés qui sont cause de morbidité, de coûts importants, aussi bien personnels que sociétaux. On distingue les exacerbations modérées qui sont gérées en externe, qui ne nécessitent pas d'hospitalisation, des exacerbations sévères qui nécessitent une hospitalisation.

Ici, on ne parle pas de toutes les BPCO, mais simplement des BPCO qui s'accompagnent d'une éosinophilie, c'est-à-dire ici d'un nombre d'éosinophiles supérieur à 300. Quand j'étais petit, on m'avait appris que l'éosinophilie, c'était au-dessus de 400. Là, on parle d'un nombre d'éosinophiles supérieur à 300 parce qu'on s'est rendu compte qu'il y avait une modulation de la maladie en fonction du nombre d'éosinophiles circulant. Il y a quelques années, on pensait que l'éosinophilie était surtout importante dans l'asthme, mais on s'est rendu compte que l'éosinophilie jouait un rôle dans la BPCO. D'abord, on s'est rendu compte que c'est un marqueur de sensibilité à la corticothérapie inhalée.

Par exemple, maintenant, les recommandations disent que si l'éosinophilie sanguine est inférieure à 100, les corticoïdes inhalés n'ont pas d'efficacité, ont surtout les inconvénients

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - DUPIXENT 300 mg
(bronchopneumopathie chronique) (dupilumab) - (CT-20966)

Examen - Extension d'indication - DUPIXENT 300 mg
(bronchopneumopathie chronique) (dupilumab) - (CT-20966)

des pneumonies, de la majoration de la colonisation bactérienne et sont plutôt déconseillés. S'ils sont supérieurs à 300, il y a une présomption d'efficacité des corticoïdes inhalés. Entre ces deux marqueurs, 100 et 300, il y a une zone de flou.

Les éosinophiles ont-ils une valeur pronostique ? Pour le moment, ce n'est pas bien établi mais paradoxalement, la littérature récente serait plutôt en faveur d'un meilleur pronostic en ce qui concerne la mortalité, quand on a des éosinophiles supérieurs à 300. Jusqu'à présent, les traitements qui ont ciblé l'inflammation de type « asthmatique » standard, qu'on dit T2, ont trouvé des résultats mitigés pour les anti-IL5, par exemple. C'était non significatif dans le chaland de toutes les BPCO. Par contre, des analyses de sous-groupes post hoc montraient un certain effet si les éosinophiles à l'inclusion étaient supérieurs à 300. Tous les industriels ont des études en cours dans les anti-IL5.

Ici, on va discuter d'un dossier qui n'est pas un anti-IL5, mais qui cible également la même typologie d'inflammation, celle qu'on appelle TH2, qui est le dupilumab, qui est un anticorps qui cible à la fois l'interleukine 4 et l'interleukine 13, qu'on a déjà vu à plusieurs reprises. Il a une activité indiscutable, qui a été d'ailleurs valorisée dans l'asthme, mais également dans la dermatite atopique, dans la polypose nasale, et on l'a vu récemment dans l'œsophagite éosinophiles, où le résultat était plutôt mitigé.

On va entrer dans le détail de ces études. Je rappelle que ce sont des études qui ont ciblé une fraction des BPCO. Les patients qui étaient inclus avaient une BPCO modérée et sévère, qui avait normalement plus de deux exacerbations modérées ou une exacerbation dans l'année précédente, qui avait déjà un traitement par triple thérapie inhalée de plus de trois mois et qui avait à l'entrée des éosinophiles sanguins à plus de 300. Ceux qui étaient exclus, c'étaient les patients qui étaient asthmatiques et également étaient exclus des patients qui n'avaient pas eu de la réhabilitation respiratoire antérieure. Cela veut dire que, par exemple, dans le suivi de cette étude, on ne pouvait pas mettre en place de réhabilitation respiratoire. Le critère d'efficacité principal, c'étaient les exacerbations à la fois modérées et sévères. Il y avait deux critères hiérarchisés, le VEMS et la qualité de la vie.

Ce sont des études correctes sur le plan méthodologique, qui incluent 800 patients dans chaque étude. La typologie reflète le fait que, pour le moment encore, les conséquences du tabagisme sont majoritairement masculines. Il y avait encore un tiers de patients actifs sur le plan tabagique. Ils avaient eu deux exacerbations en moyenne dans l'année précédente, sachant que les deux tiers avaient eu deux exacerbations dans l'année précédente.

En ce qui concerne les résultats, ce qui est d'abord frappant, c'est que la majorité des patients qui ont été inclus, en dépit du fait que, rétrospectivement, ils avaient des exacerbations dans l'année précédente, la majorité n'ont eu aucune exacerbation. Est-ce étonnant ? La réponse est non, parce que la compliance des BPCO au traitement inhalé, quand elle est mesurée correctement, y compris après des exacerbations, est très mauvaise, voire catastrophique. Il y a des chiffres dans la littérature qui montrent que la compliance était aux alentours de 17 à 25 %, ce qui était très faible.

Ceci dit, il n'y a pas eu d'exacerbations pour la majorité, et il n'y a pas eu d'exacerbations, peut-être du fait qu'une partie de l'étude a été réalisée durant la période Covid. Il y avait peut-être un confinement qui a modifié également l'exposition au virus. Sachant que cette étude ne proposait pas d'incitation à l'arrêt du tabac et ne proposait pas de démarrage de l'administration du médicament activité physique.

Ici, on voit les résultats. Il y a quatre courbes. Les deux courbes supérieures montrent les événements cumulés. On voit qu'il y a un écartement des courbes qui est de -30 à -34%. Ceci dit, quand on regarde dans la partie inférieure les courbes de Kaplan-Meier, on voit qu'après un écartement initial, les courbes sont plutôt parallèles. Ceci est expliqué par le fait que la plupart des exacerbations vont être des exacerbations récidivantes et le pourcentage de patients qui est favorablement impacté ne peut être déduit des courbes supérieures, mais plutôt des courbes inférieures de Kaplan-Meier.

On voit par exemple dans le groupe placebo que le tiers des événements des exacerbations sont le fait de 5 % des patients, ceux qui font plus de quatre exacerbations dans la durée de l'essai. De la même manière, un certain nombre de patients font deux ou trois exacerbations, cela représente 12 à 17 % des patients. Ceux qui font des exacerbations uniques font 20 à 21 % des patients, sachant qu'il y avait 50 à 60 % des patients qui avaient zéro exacerbation.

En ce qui concerne les critères secondaires, il y a une augmentation du VEMS qui est de 60 à 80 millilitres, qui est un peu plus importante que celle qui est observée dans les études qui avaient évalué l'efficacité des triples thérapies inhalées. L'autre critère secondaire, c'était les exacerbations sévères. Malheureusement, dans cette étude, il n'y a eu que 4 à 7 % d'exacerbations sévères. Il y a une réduction, mais sur des petits chiffres comme cela, ce n'est absolument pas significatif.

Il y a également une sous-population d'exacerbations sévères récidivantes, mais on n'a pas de données du même genre que celles que j'ai détaillées juste au-dessus sur les exacerbations modérées sévères. On ne sait pas très bien comment se répartissent les exacerbations sévères. Par exemple, un patient aurait fait deux ou trois exacerbations sévères et d'autres zéros, on ne sait pas très bien.

En ce qui concerne la qualité de vie, la différence en moyenne n'atteint pas le seuil cliniquement significatif, cliniquement pertinent. Par contre, il y a tout de même une petite amélioration, puisque le pourcentage de gens qui ont une amélioration supérieure à 4 passe de 43 à 51 % dans une étude, et de 46 à 51 % de l'autre. On voit bien qu'il y a tout de même 40 à 46 % des patients qui ont une amélioration de la qualité de vie cliniquement pertinente dans le bras placebo. La sur-amélioration n'est pas très impressionnante.

Il y a eu également un sous-groupe pour lequel il y a une inflammation T2 plus importante, telle qu'analysée par le NO exhalé. L'effet sur les exacerbations est un peu meilleur, de même que le VEMS, mais on n'a pas la répartition de ces exacerbations récidivantes.

La tolérance du dupilumab est tout à fait correcte. Je ne vais pas m'appesantir là-dessus. Il y a une même fréquence d'événements indésirables. Ce dossier ne présente aucune problématique d'évaluation effets positifs versus effets indésirables.

Au total, il y a deux questions différentes, c'est l'accès précoce et, d'autre part, le droit commun. En ce qui concerne l'accès précoce, quand on voit que la majorité des patients inclus, en dépit des interrogatoires rétrospectifs, n'a pas eu d'exacerbation, on peut considérer que la population qui a été incluse n'est pas en besoin médical, au-delà de l'application correcte des traitements dont on dispose actuellement. Sachant en plus qu'il n'était pas possible de mettre en route une réhabilitation respiratoire, qui est le médicament activité physique, et qui est un des médicaments les plus efficaces qui sont à notre disposition dans cette maladie handicapante.

De même, la résistance au traitement inhalé triple est toute relative du fait qu'il n'y a pas eu d'exacerbation. Sachant aussi que dans un essai clinique, la compliance au traitement passe en général de hyper médiocre à excellente, puisque dans cet essai clinique, la compliance était de 80 %, me semble-t-il. C'est le premier point.

Le deuxième point, l'effet thérapeutique est réel, mais modéré, modeste, puisqu'on a un effet sur les exacerbations modérées, qui sont les exacerbations que l'on peut traiter en ville, mais il n'y a pas d'effet probant sur les exacerbations sévères du fait des faibles nombres d'exacerbations sévères dans ce chaland de patients.

Le troisième point, c'est que l'effet de la moyenne et l'effet cumulé, où on voit les courbes qui s'écartent, est tiré par un sous-groupe minoritaire de patients qui ont des événements récidivants.

Sur l'accès précoce, personnellement, je réponds non aux quatre critères de l'accès précoce. Est-ce une maladie grave ou invalidante ? La réponse est qu'il y a 5 à 6 % d'exacerbations sévères, la moitié des gens n'ont pas d'exacerbations, les patients s'améliorent avec le traitement standard. N'y a-t-il pas de traitement approprié ? Non, puisque l'arrêt du tabac n'a pas été promu, la réhabilitation respiratoire n'a pas été proposée et la délivrance du traitement inhalé a été optimisée du fait de la participation à un essai clinique. Ne peut-on pas différencier le traitement ? Oui, puisqu'il y a une non-survenue d'exacerbations dans le groupe placebo. Y a-t-il une présomption d'innovation ? L'effet est médiocre. Cet effet qui est réel est dans un sous-groupe où il y a des récives fréquentes qui tirent le résultat. C'est mon opinion pour l'accès précoce.

En ce qui concerne le droit commun, la quantité d'effets thérapeutiques me semble grosso modo du même ordre de grandeur que ce que l'on a vu dans les dossiers BPCO auparavant, c'est-à-dire que c'est un SMR de mon point de vue modéré. En ce qui concerne l'ASMR, par contre je pense que dans une fraction de ces patients qui ont un nombre d'éosinophiles supérieur à 300 et qui ont des exacerbations récidivantes, il y a une valeur ajoutée thérapeutique. C'est pour cela que je proposerais un modéré, IV.

J'ai terminé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup Serge. Sylvie, on va faire rentrer l'association parce qu'ils sont là et qu'ils attendent depuis un moment. Pour mémoire, c'est la même association que celle dont Catherine nous a exposé le rapport.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Juste une précision avant de les faire rentrer. J'ai dit qu'elle était agréée, elle est non agréée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. On fait rentrer Monsieur Le Guillou.

(Frédéric Le Guillou rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Le Guillou, merci de nous rejoindre. Désolé pour l'attente qu'on vous a imposée. On est en cours d'examen de DUPIXENT. On a eu une présentation par notre chef de projet côté HAS et on a déjà entendu un premier expert clinicien après vous avoir entendu, on écouterait un deuxième expert méthodologiste. On vous laisse la parole pour cinq minutes à peu près, et il y aura peut-être des questions par la suite.

M. LE GUILLOU.- Très bien. Ce que je vais vous apporter, c'est surtout une vision sociétale de la prise en charge de la BPCO et pas seulement une vision médicale ou médicamenteuse. Je crois que c'est ce qui est vraiment extrêmement important. Vous savez tous à la HAS le poids que représente la BPCO dans la société puisque le premier parcours qui a été révisé, c'est celui de la BPCO et que c'est aussi une priorité pour la CNAI.

Pour les patients, c'est aussi une priorité qu'ils puissent être écoutés, qu'ils puissent être pris en soin parce que dans le cadre de la BPCO il y a un poids évidemment individuel de la maladie avec un isolement social, avec une routine parfois au niveau de l'emploi et tout cela a des coûts énormes. Ce qu'il faut bien comprendre, puisque par rapport aux médicaments dont on parle, c'est pour des gens qui font des exacerbations fréquentes, c'est que l'exacerbation est à la BPCO ce que l'infarctus est à la maladie coronaire. C'est un événement grave et qui impacte le quotidien du patient. Il l'impacte d'une part parce qu'il va être davantage isolé, parce qu'il va être souvent hospitalisé, ce sont des hospitalisations longues, sept jours, qui peut nécessiter parfois une oxygénothérapie, soit transitoire, soit définitive, avec une perte d'autonomie colossale et souvent il faut plusieurs mois pour que le patient puisse complètement récupérer.

A ce coût d'hospitalisation, de médicaments, va s'ajouter le coût sociétal, d'une part pour le patient parce que s'il est hospitalisé, forcément il est en arrêt de travail, s'il est toujours en activité professionnelle et lorsqu'il revient à son domicile, il y a souvent un arrêt de travail ou s'il ne travaille plus, cela impacte la vie des aidants. Les aidants vont donc devoir avoir recours plus souvent aux patients, aller l'aider, etc. Là aussi, cela peut avoir un impact en termes d'emploi pour la personne aidante. On le voit, l'OCIRP a fait un rapport sur les aidants salariés, et cela a aussi un impact.

Parti de cela, vous savez tous dans la BPCO quelle est la prise en charge, puisque les parcours ont été faits avec vous. Le fait d'avoir un nouveau traitement, en tout cas dans la BPCO puisqu'il existe déjà dans l'asthme, a pour objectif de réduire les exacerbations chez le patient, de réduire les hospitalisations, que ce soit en nombre ou en durée, et de façon indirecte, d'avoir également une réduction des coûts sociaux. Dieu sait si en ce moment on en parle, à juste titre d'ailleurs, parce qu'on n'a plus le modèle social pour soutenir, et actuellement les comptes publics ne peuvent plus se permettre. Là, effectivement, il y a des choix à faire, des choix politiques et stratégiques.

Le fait d'avoir une thérapie innovante pour des patients qui permettent de réduire d'une part tout cela, mais aussi leur qualité de vie au quotidien et la qualité des aidants et la qualité de la société nous apparaît, en tant qu'association de patients, un bien supplémentaire. On prône, toujours en tant qu'association de patients, l'accès à l'innovation. Mais l'accès à l'innovation doit être assorti d'une innovation également organisationnelle.

Dans le rapport que je vous ai transmis, pour tous ces patients, on pourrait également mettre en place une télésurveillance, comme cela se fait pour l'oxygène et la ventilation non invasive à l'heure actuelle. Puisque ce sont des exacerbateurs fréquents qui peuvent faire des exacerbations soit en ambulatoire, car il y a tout de même beaucoup d'exacerbations qui sont traitées en ambulatoire, soit en hospitalisation, le fait de les télésurveiller, on a actuellement un certain nombre d'études qui nous permettent de prédire les exacerbations deux à trois jours à l'avance. Avec des plans d'action personnalisés pour ces patients qui, dans le cadre d'une innovation aussi organisationnelle, que ce soit avec des équipes de soins spécialisées, avec des IPA, avec un certain nombre de structures, là aussi, il faut changer la mentalité. L'innovation, les outils digitaux doivent faire partie également de la prise en soin thérapeutique du patient.

Voilà ce que je voulais vous dire. Maintenant, je suis à votre écoute.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci à vous. Y a-t-il des questions spécifiques pour Monsieur Le Guillou ? Je crois que vous avez été complètement complet et clair. On vous remercie de votre information. C'est important que vous nous ayez exprimé le fardeau de la maladie.

M. Le Pr GUILLOU.- C'est capital. Pour les patients au quotidien, leurs familles, leurs aidants. Il n'y a pas que le médicament, ça doit faire partie d'un tout.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. En tout cas, merci beaucoup et bonne journée.

(Frédéric Le Guillou quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On embraye sur Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir surtout sur le critère de jugement principal, comme l'a dit Serge. D'abord, c'est un critère composite, et comme tout critère composite, on a déjà demandé à ce qu'il y ait une estimation de l'effet sur chaque composante

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - DUPIXENT 300 mg
(bronchopneumopathie chronique) (dupilumab) - (CT-20966)

Examen - Extension d'indication - DUPIXENT 300 mg
(bronchopneumopathie chronique) (dupilumab) - (CT-20966)

du critère, ce qui n'est pas fait. Là, on a bien vu que la majorité des exacerbations présentées était modérée, mais c'est dommage de ne pas l'avoir quantifié.

La deuxième chose, je vous l'ai déjà dit, je trouve qu'estimer un taux qu'on appelle annualisé, alors que le suivi dans les études est d'un an dans BOREAS et de six mois dans NOTUS, puisque ce sont les résultats d'une analyse intermédiaire qui sont présentés, me semble un peu excessif, puisqu'au mieux, c'est l'estimation du taux d'exacerbation dans l'année. Mais vous imaginez bien que si on l'annualise, c'est qu'on va faire des extrapolations au-delà de la période d'observation.

Enfin, je voulais revenir aussi sur la variabilité de ces exacerbations dans la population ciblée. Dans le groupe placebo, on voit qu'on est passé de deux épisodes avant à un ou de un à trois, ce qui fait que je me suis demandé aussi la variabilité de présentation de cette population qui était incluse, et l'effet placebo pris en compte dans la prise en charge à travers un essai.

Enfin, comme l'a dit Serge, du fait du nombre de malades sans épisodes, l'utilisation d'un modèle binomial négatif qui compte effectivement le nombre d'occurrences, un peu comme la courbe du haut qu'a critiquée Serge, je voulais revenir sur les deux modélisations. Il y en a une qui compte le nombre total d'événements par patient et c'est un peu aussi ce que fait le modèle binomial négatif. C'est un modèle de dénombrement, contrairement au Kaplan-Meier qui lui vise à estimer l'intervalle libre sans exacerbation. Je pense que les deux sont complémentaires dans la mesure où, effectivement, ici le critère de jugement principal dans son *estimand* était quantifié de manière répétée pour chaque patient.

Je ne sais pas si j'ai été claire, mais je n'ai rien d'autre à dire à part le fait qu'effectivement, l'effet me semble modeste sur une population hétérogène.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Tout à fait. Merci à toi. On commence par Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT. - Oui, merci beaucoup pour vos différentes interventions, c'était très plaisant de vous entendre. D'abord, pour la métrique, pouvez-vous nous dire, en utilisant des choses qui sont un peu plus compréhensibles pour un clinicien et probablement aussi pour un patient, quand on utilise des *hazard ratios*, quelle est la quantité d'effets et le nombre de patients à traiter qu'on peut dériver ? Serge, tu as insisté sur le fait que les patients répondeurs étaient sur la période initiale, après qu'il y avait une stabilisation de la différence des courbes. C'est un effet important ? Faut-il traiter moins le patient pour qu'un individu puisse éventuellement éviter une exacerbation en moyenne ?

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT. - Personnellement, je ne sais pas calculer le NNT. Par contre, la seule réponse que je peux te donner, c'est que si on prend les patients du groupe placebo, un tiers des événements est concentré sur 5 % de patients, et il y a une diminution grosso modo de 25 à 40 % sur ces événements. En sachant que 95 % des événements sont des événements d'exacerbation modérée. C'est-à-dire qu'une exacerbation modérée, cela veut dire que tu craches, tu tousses un peu plus que d'habitude, tu es un peu plus essoufflé que

d'habitude, on te donne des antibiotiques et/ou des corticoïdes et les choses se règlent en deux ou trois jours.

Malheureusement, en ce qui concerne les exacerbations sévères, il y en a eu très peu dans cet essai. Il y a eu 5 % d'exacerbations sévères. Il y a une diminution des exacerbations sévères, mais elle n'atteint pas la pertinence statistique. Je réponds mal à ta question, mais je n'ai pas le NNT, par exemple.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- J'avais une deuxième question qui peut être répondue en un seul mot, qui est dérivé de ce que j'observe en pratique clinique autour des anti-diabétiques, ou les traitements contre la dyslipidémie, c'est que les patients sous traitement considèrent qu'ils sont protégés et qu'ils peuvent continuer des mauvaises pratique. Autrement dit, peut-on imaginer que des patients qui reçoivent du DUPIXENT avec l'ensemble de la conception d'un médicament coûteux, innovant, pourraient conduire en pratique clinique quotidienne à avoir un taux d'arrêt du tabac inférieur, et avoir un effet finalement plus délétère que les estimations dans les essais ? Je ne sais pas si vous voyez ce que je veux dire.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Personnellement, je ne sais pas répondre à cette question. Le problème de la BPCO ou du traitement de la BPCO est un fardeau très important dans la mesure où la compliance thérapeutique des gens est très mauvaise. Deuxièmement, l'arrêt du tabac survient dans moins de 10% des cas, le pourcentage de succès de l'arrêt du tabac est catastrophique. Troisièmement, le médicament activité physique, et là, je rejoins un peu ce que disait le représentant des patients, sur le plan sociétal, ce n'est pas développé de manière importante en France parce que moins de 10 % des patients ont accès à la réhabilitation respiratoire. On est déjà dans une maladie où appliquer correctement les traitements dont on sait qu'ils sont efficaces est déjà quasi mission impossible.

Dans cette optique, il va indiscutablement une petite fraction de ces patients pour lesquels il n'y a pas de facteur prédictif. C'est-à-dire que le fait d'avoir plus de 300 éosinophiles, ça ne suffit pas pour dire qu'on va refaire des exacerbations. Il y aura donc un petit chaland de patients pour lesquels le DUPIXENT qui sera administré en sous-cutané, c'est-à-dire avec une compliance correcte, aura une efficacité. Mais comment cela s'intègre dans le reste de la problématique thérapeutique, je ne sais pas répondre parce qu'en plus, l'essai clinique ici ne permettait pas de faire plus d'arrêts du tabac ou de mettre en route la réhabilitation respiratoire.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'ai deux commentaires pour Serge. Le premier, c'est que quand tu as énoncé les quatre critères de l'accès précoce, tu considères que c'est une maladie qui n'est pas invalidante et ça me choque un peu. Après avoir entendu l'association et pour l'idée que j'en ai, ce n'est peut-être pas une maladie invalidante au sens habituel des maladies graves dont on parle. Mais ne pas considérer que ce critère doit être retenu m'a un peu ennuyé.

Dans le même esprit, et c'est une question un peu globale que je me pose, et que je me pose d'ailleurs davantage depuis qu'on a vu le dossier au bureau, c'est que peut-être que ce médicament n'agit pas tellement sur les décompensations sévères, ça j'ai bien compris, mais ne doit-on pas tenir compte de l'efficacité sur les décompensations modérées d'une part ? D'autre part dans l'histoire naturelle de la maladie, n'y a-t-il pas une filiation entre les décompensations modérées et les sévères ? Le fait d'agir sur les modérées, mais on ne l'a pas dans l'étude, je suis tout à fait d'accord, n'est pas aussi une façon de se prévenir des décompensations plus sévères ?

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- En ce qui concerne le handicap, j'ai peut-être été trop maximaliste, c'est vrai que c'est une maladie invalidante. J'ai confondu le « ou » et le « et », je t'accorde que le non en premier devrait être un oui.

En ce qui concerne le fait qu'agir sur les exacerbations modérées prévient les exacerbations sévères, cela n'a jamais été montré. C'est tout ce que je peux dire aujourd'hui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Penses-tu malgré tout utile pour le confort des patients cette fois-ci, en termes de qualité de vie, d'avoir malgré tout une action qui est tout de même significative sur les modérées ?

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui, c'est pour cela que je propose une ASMR IV. Je ne dis pas que c'est un médicament qui n'apporte rien, ça apporte quelque chose dans une minorité de fractions minoritaires de patients pour lesquels on n'a pas de... Par exemple, si tu prends toutes les BPCO de plus de 300, sur lesquelles tu ne sauras pas sur lesquelles tu seras actif, et sur lesquelles tu ne seras pas actif, c'est vrai. Je ne dis pas que c'est un médicament qui n'apporte rien. Par contre, de mon point de vue, l'accès précoce ne se justifie pas parce que ce n'est pas une pathologie pour laquelle on est dénué de toutes thérapeutiques, même du fait du design de l'étude clinique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Merci. François Lacoïn.

M. Le Dr LACOÏN, membre de la CT.- Oui, merci. J'ai une question d'abord à Serge. Je voulais savoir quel était le pourcentage des BPCO avec éosinophilie pour savoir un peu ce que cela représentait en termes populationnels ? C'était ma première question.

La deuxième, c'est une remarque. Je suis très surpris tout de même dans ce qu'on nous présente qu'on mélange les BPCO modérés et sévères, parce que j'ai vraiment l'impression que ce sont deux choses et deux évolutions des types de patients qui n'ont tout de même pas grand-chose à voir. Nous, en médecine générale, des complications modérées, des BPCO modérés, on en voit beaucoup. Sévères, c'est tout de même beaucoup plus rare. Effectivement, celles-là sont vues par les pneumologues et elles vont à l'hôpital quand elles font les complications. Mais la plupart, tout de même, sont modérées. Du coup, le bénéfice, en termes modérés et en termes d'accès précoce, c'est pareil.

Je suis assez d'accord avec ce que dit Serge, c'est-à-dire que pour des BPCO modérés, le critère accès précoce sur le retentissement, ça ne me paraît pas une affection grave. C'est comme

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - DUPIXENT 300 mg
(bronchopneumopathie chronique) (dupilumab) - (CT-20966)

Examen - Extension d'indication - DUPIXENT 300 mg
(bronchopneumopathie chronique) (dupilumab) - (CT-20966)

beaucoup de pathologies, effectivement, ça a des effets indésirables et ça a des conséquences, mais pas plus que des tas d'autres pathologies qu'on ne va pas prendre en compte dans l'accès précoce comme critère de gravité. Je suis un peu surpris de ce mélange parce que ça ne correspond pas à la réalité des patients et qu'on mélange un peu les choux-fleurs et les carottes, j'exagère. En termes d'évaluation, ce n'est pas la même évaluation pour les deux retentissements.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'entends bien, mais avant que Serge te réponde, je ne suis tout de même pas d'accord. Parce que le fait de comparer une maladie par rapport à l'ensemble des maladies, ce n'est pas comme ça que je fonctionne. Je fonctionne par rapport à quelqu'un qui n'est pas malade. Le but de la qualité de vie, c'est tout de même de ramener les gens dans un registre de personnes qui ne sont pas malades et non pas qui sont malades d'une autre maladie.

M. Le Dr LACOIN, membre de la CT.- Oui, mais quand on dit maladie grave, le premier critère à l'accès précoce, sinon, on pourrait l'appliquer à toutes les maladies.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Grave, je suis d'accord. Je ne l'ai pas repris sur le grave, je l'ai repris sur invalidant.

M. Le Dr LACOIN, membre de la CT.- Toute maladie est invalidante pour le patient parce qu'il est gêné et parce qu'il va être gêné. C'est invalidant pour tous les patients.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT. François, je suis totalement en accord avec ce que tu dis parce que c'est vrai que dans la BPCO, il y a un spectre qui va de la personne qui crachouille parce qu'elle fume à des gens qui ont un handicap majeur et qui, à la moindre fièvre, vont être hospitalisés. C'est vrai, je suis tout à fait d'accord avec toi sur le fait qu'une exacerbation modérée où quelqu'un va voir un médecin traitant en disant « je crache un peu plus que d'habitude, c'est passé de blanc à vert », ce n'est pas du tout la même chose que quelqu'un qui va se présenter avec une polypnée, une hypercapnie et qui va être hospitalisé. C'est vrai que ce sont deux extrémités du spectre de gravité totalement différentes.

Malheureusement, toutes les études cliniques sur la BPCO, tous les traitements inhalés, y compris maintenant les biothérapies en sous-cutané, ont toujours mélangé les exacerbations sévères et les exacerbations modérées. Je suppose que ce sont pour des raisons statistiques, mais malheureusement ici, la quantité d'effets sur les exacerbations sévères n'est pas statistiquement significative. Je regrette beaucoup que ce ne soit pas le cas, parce que ce médicament a indiscutablement une place pour une fraction minoritaire de ces patients, mais qui est pour le moment difficile à apprécier.

Pour répondre à ta première question sur l'éosinophilie, c'est une bonne question et je te remercie de la poser, c'est pour dire que je ne sais pas bien répondre parce qu'il y a deux choses différentes. La première, c'est qu'il y a des patients qui vont avoir une fois 300, une fois 100, une éosinophilie fluctuante. Il y en a qui n'en auront jamais, qui seront toujours à 100-200. Et il y en aura d'autres qui seront systématiquement au-dessus de 300. Pour le

moment, on n'a pas de données épidémiologiques en béton armé sur ces différentes populations. Je dirais qu'une fois au-dessus de 300, c'est 20 à 30 % des patients BPCO, sachant qu'il y a aussi un point d'interrogation sur la valeur pronostique de l'éosinophilie.

Actuellement, les données montrent que c'est plutôt un meilleur pronostic en ce qui concerne la mortalité d'avoir des chiffres d'éosinophiles au-dessus de 300. C'est difficile, je pense que la quantification des patients qui peuvent bénéficier du dupilumab n'est actuellement pas impossible à établir, mais très difficile. D'ailleurs, l'industriel avait donné des chiffres complètement différents pour l'AP d'un côté, et le droit commun de l'autre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci, Albert, je suis désolé, on va passer au vote, parce qu'on a déjà pris du retard. Je propose qu'on vote en même temps le droit commun et l'accès précoce et qu'on revienne sur les quatre critères de l'accès précoce dans un deuxième temps, si c'est utile. En tout cas, côté bureau ont rejoint complètement la proposition de Serge, à savoir le refus d'AP et plutôt SMR modéré, ASMR IV. On voulait aussi souligner le fait, et c'est important d'un point de vue méthodologique, que la prise en charge des patients en amont était loin d'être optimale, notamment eu égard au tabac. Je propose qu'on passe au vote. Vous votez SMR, ASMR, ISP et accès précoce dans la foulée oui/non, et on reviendra dessus si c'est utile.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants concernant l'ISP, il y a 21 voix contre, nous avons 21 voix pour un SMR modéré, 17 voix pour une ASMR de niveau IV et 4 voix pour un niveau V, et 21 voix contre l'autorisation d'accès précoce.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. C'est modéré, IV, et on va revoter les 4 critères d'accès précoce.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Nous avons pour le premier critère 21 voix pour, 1 voix contre ; le deuxième critère, 22 voix contre ; le troisième critère, 22 voix contre ; le quatrième critère, 22 voix contre, c'est donc un refus d'organisation d'accès précoce.

Un chef de projet pour la HAS.- Juste une petite question, en traitement approprié, que peut-on indiquer ? La réhabilitation respiratoire et l'arrêt du tabac, c'est toujours mis en œuvre ?

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Non, justement, il y a moins de 10 % de gens qui ont la réhabilitation respiratoire.

Un chef de projet pour la HAS.- En études, oui.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Non, en France.

Un chef de projet pour la HAS.- Normalement, ça doit être pratiqué. Effectivement, en réalité, il y a peu de patients qui ont une réhabilitation respiratoire et l'arrêt du tabac, mais dans la stratégie thérapeutique, ça doit être mis en œuvre dès le début, l'arrêt du tabac.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui, mais, c'est ça, les traitements appropriés, ainsi que la triple thérapie inhalée. Je ne comprends pas bien la question.

Un chef de projet pour la HAS.- Là, on est chez les patients qui sont non contrôlés par la triple thérapie dans l'indication. Il doit y avoir également un arrêt du tabac et une réhabilitation respiratoire, de toute façon, à ce stade de la maladie, comme avant.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT. Les patients étaient soi-disant résistants aux traitements inhalés, sachant que la compliance dans le monde réel est catastrophique. Là, la compliance étant à 80 %, plus de la moitié des patients n'avait pas d'exacerbation, ni modérée, ni sévère. Le traitement approprié, c'est le traitement habituel, mais qui n'est pas appliqué dans la réalité.

Un chef de projet pour la HAS.- Je comprends, c'est par rapport aux données cliniques, mais le vote est dans l'indication de l'AMM. Et dans l'indication, ce sont des patients qui ne sont pas contrôlés par cette trithérapie ou bithérapie.

M^{me} MASIA, pour la HAS. Il y a la théorie et la pratique. En théorie, à ce niveau de la stratégie thérapeutique, y a-t-il des traitements appropriés ou non ? En théorie, il n'y en a pas, puisqu'on est censé avoir appliqué toute la stratégie. Mais en pratique, ce que dit Serge, c'est que les traitements ne sont pas vraiment bien appliqués. En pratique, on a toujours l'alternative de bien appliquer les traitements.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Exactement. D'ailleurs, dans l'asthme, c'est pareil. Par exemple, quand on voit un patient résistant, la première chose à voir, c'est si la technique des traitements inhalés est correcte.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec ton analyse, Serge. Je l'avais compris comme ça aussi. En laissant une large place aux traitements non médicamenteux, comme l'arrêt du tabac, etc.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- On propose de l'adopter sur table, Pierre, si c'est OK.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si ça vous va, c'est OK, adoption sur table. Merci.