



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 juillet 2020

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. DUPIXENT 300 mg — Examen — Extension d'indication

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier.

(Les experts rejoignent la visioconférence.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons faire le rappel du dossier en attendant que le deuxième expert arrive.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Tout à fait.

[REDACTED], pour la HAS.- Bonjour à toutes et tous. Dupixent, à base de dupilumab, aux corticoïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polyposse nasosinusienne sévère, incessamment contrôlée par les corticoïdes systémiques et la chirurgie. Le laboratoire sollicite l'inscription dans une sous-population de l'AMM, à savoir chez les patients insuffisamment contrôlés par les corticoïdes systémiques et la chirurgie.

L'efficacité et la tolérance du dupilumab en association aux corticoïdes ont été évaluées dans deux études randomisées en double aveugle versus placebo d'une durée de 24 et 52 semaines. J'ai sollicité l'avis de deux experts ORL M^{me} Béquignon et M. Sterkers. M. Kouzan est membre référent pour ce dossier également.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Merci de nous avoir rejoints. Vous avez la parole.

M^{me} le D^r BÉQUIGNON.- Bonjour à tous. Merci de m'avoir choisie comme expert. Je suis praticien hospitalier ORL au centre hospitalier intercommunal de Créteil. Nous sommes un centre de rhinologie spécialisé dans la polyposse nasosinusienne et j'ai fait ma thèse de science sur la physiopathologie de la polyposse nasosinusienne.

Pour recentrer le débat, il y a un continuum entre la maladie asthmatique et la polyposse nasosinusienne. Nous sommes un peu en retard sur les travaux sur la physiopathologie et les nouvelles thérapeutiques.

C'est une maladie bénigne, mais fréquente et invalidante. Cette nouvelle thérapie, le dupilumab, qui inhibe les récepteurs de deux interleukines majeurs, IL-4 et IL-13, agit sur un acteur clé de la physiopathologie de la polyposse nasosinusienne. Dans les deux études présentées que j'ai lues attentivement, il y a un effet très favorable, à la fois sur le score endoscopiste, la taille des polypes, mais également sur le score de congestion nasale, d'obstruction nasale, symptôme le plus gênant pour les patients, et un très bon résultat avec une diminution significative par rapport à l'olfaction, une amélioration du score olfactif et sur le score scanographique de polype.

Le dupilumab offre un traitement symptomatique, mais pas curatif. Il faut bien placer sa position dans l'algorithme décisionnel. L'étude est bien faite, randomisée en double avec un nombre suffisant de patients. La population qui a été incluse correspondrait bien aux populations traitées,

une prédominance d'hommes, 60 % d'asthmatiques associés, 10 % de Vidal. Il y a une bonne représentativité de la population que l'on traite. Il est important de préciser la place de dupilumab dans l'algorithme décisionnel.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Je vous interromps pour accueillir le professeur Sterkers qui s'est connecté. Bonjour, Olivier. Nous écoutons M^{me} Béquignon et nous te donnons la parole.

M. le P^r STERKERS.- Merci. Bonjour à tous.

M^{me} le D^r BÉQUIGNON.- Sur l'efficacité, l'étude est bien faite avec des résultats prometteurs. Il y a quelques points en suspens. Tout d'abord, nous avons l'impression que l'efficacité apparaît dès la première observation à quatre semaines, poursuivie dans le temps, mais il y a une réascension des scores, une fois que nous avons arrêté le traitement. Cela laisse suggérer qu'il faut continuer le traitement au long cours. La durée de traitement n'est pas précisée.

D'autre part, il y a un phénotype de patients plus graves, c'est le syndrome de Vidal, avec polyposes, asthme et allergie à l'aspirine. Cette sous-population avec forme sévère, récurrente, n'est pas analysée de manière particulière, mais elle est incluse dans l'étude.

La population cible est peut-être un peu sous-estimée. Le pourcentage de récidives après chirurgie est plus important. C'est 5 % de récidives après chirurgie. C'est de 5 % à 40 %, soit une augmentation de la taille de la population cible.

En revanche, dans l'étude PMSI, ils ont sélectionné le nombre d'ethmoïdectomies qui est fait chaque année, et on en réalise, mais pas forcément pour une polypose nasosinusienne. Ils ont surestimé le nombre d'ethmoïdectomies.

Pour l'AMM qu'ils proposent, qui est une polypose nasosinusienne sévère avec nécessité de corticoïdes oraux et un traitement chirurgical, je suis favorable à cette indication. Si j'explique la stratégie thérapeutique actuelle, il est reconnu la corticothérapie locale au long cours. C'est bien établi. On accepte de faire au maximum quatre cures de corticoïdes oraux un an. Quand les symptômes sont insuffisamment soulagés ou qu'il y a une cortico-dépendance, nous proposons le traitement chirurgical.

C'est quand même une technique est éprouvée, soit polypectomie versus ethmoïdectomie. Ce sont des chirurgies qui sont faites par les voies naturelles, avec très peu de complications et une efficacité prouvée. Le problème, c'est la récurrence. Nous avons une impasse thérapeutique actuellement. Les thérapies ciblées ont toute leur place dans cette impasse où le patient a eu plusieurs cures de corticoïdes, il a été opéré. Là, il fait des formes récidivantes. Les biothérapies peuvent amener une plus-value.

Les effets indésirables qu'ils notent et qui ont déjà été utilisés, que ce soit dans la dermatite atopique, il y a peu d'effets indésirables, d'ailleurs, il y en a plus dans le groupe placebo. Pour moi, le SMR est très favorable.

M. le P^r CLANET.- Merci, nous écoutons le professeur Sterkers.

M. le P^r STERKERS.- Bonjour. Je ne suis pas rhinologiste. J'aurai un œil d'oto-rhino-laryngologiste sur un problème très spécifique.

Si nous prenons le dossier, apparemment, tous les patients inclus sont à peu près les mêmes avec une polypose nasosinusienne considéré comme sévère avec un traitement chirurgical qui aurait eu lieu 5 ans avant, mais avec une variabilité d'1 à 11 actes chirurgicaux. Dans les deux ans, ils auraient eu un traitement systémique de corticoïdes.

Je suis gêné par les études qui ont inclus des patients venant d'espaces différents. Dans la première étude, ce sont des patients provenant de la communauté européenne, 10 pays sur 13. Dans la deuxième étude, sur un an, c'est 14 pays, mais seuls quatre viennent de la communauté européenne. Est-ce que l'on peut comparer les patients ? Je ne sais pas.

Le deuxième élément qui me gêne, mais je ne suis pas rhinologiste, c'est que tous les paramètres donnés pour évaluer cette maladie, et il y en a une kyrielle, c'est que je me demande s'ils sont dépendants les uns des autres ? Quand on mesure par voie endoscopique un polype, la gêne occasionnée, l'obstruction nasale n'est-elle pas dépendante de cela ? Nous amenons une kyrielle de paramètres qui peuvent impressionner. S'ils sont tous dépendants les uns des autres, ou en partie, on serait moins impressionné.

Sur les deux schémas thérapeutiques utilisés, pour la première étude sur 24 semaines, il y a un effet manifeste, sur tous les paramètres, en particulier les plus importants, c'est-à-dire l'obstruction nasale et d'autre part, la récupération d'un certain odorat. Manifestement, il y a une reprise évolutive qui est 50 % de l'effet supprimé en 10 semaines et plus après. Nous voyons que 24 semaines et une injection toutes les deux semaines ne sera pas suffisant.

Si nous nous reportons au schéma suivant, page 71, nous voyons que nous obtenons le même effet après 24 semaines par une injection toutes les deux semaines. Cet effet est prolongé, peut-être même amélioré, si nous injectons toutes les deux semaines ou toutes les quatre semaines. Cela pose la question du traitement d'entretien qui n'est pas résolu, car dans cette deuxième étude, il n'y a pas de run-out. Nous ne savons pas ce qui se passe après. Nous sommes dans l'incertitude. Combien de temps faudra-t-il traiter ces gens ? Nous ne savons pas.

Il est manifeste qu'il y ait un effet. Est-il additionnel aux corticoïdes par voie locale ? Nous pouvons nous poser la question de savoir si nous avons besoin de mettre des corticoïdes, puisque c'étaient des gens en polypose nasosinusienne avec ce traitement, mais équilibrés, puisqu'avec des gènes maximums. C'est ma réserve sur cela.

L'AMM est justifiée. On peut même se demander une supériorité du dupilumab sur les corticoïdes par voie nasale, traitement de base qui est utilisé depuis des décennies. Nous ne savons pas, à partir de 24 semaines, s'il faut continuer sur le même rythme et jusqu'à quand. Si nous sommes un peu critiques, nous pouvons même poser la question : n'aurions-nous pas eu le même effet à 24 semaines avec une injection toutes les quatre semaines ?

Le bénéfice est certain. Cela joue sur tous les paramètres, toutes les comorbidités. Il y a moins de reprises chirurgicales, moins de traitements corticoïdes systémiques. C'est clairement dans une population bien ciblée, un traitement qui a un effet. Il reste une incertitude sur la posologie. Il y a un débat que j'aimerais lever. Quand nous parlons de chirurgie des sinus, et on pourrait faire la comparaison avec la maladie inflammatoire du côlon, faut-il penser à uniquement l'exérèse d'un polype ou une colectomie ? Ce n'est pas pareil.

M. le P^r CLANET.- Nous écoutons l'avis de Serge Kouzan, rapporteur interne de la Commission. Ensuite, nous vous poserons des questions.

M. le D^r KOUZAN.- Bonjour aux experts externes. Je suis pneumologue, pour préciser.

C'est un dossier bien bâti et solide. Cela n'a rien à voir avec les dossiers de cancérologie vus récemment. Je ne reprends pas les N-points, mais la population recrutée, ce sont des gens qui ont une sinusite chronique invalidante. Les N-points qui ont été pris, il y a un score d'obstruction endoscopique évalué par vidéo-fibroscopie avec les lectures centralisées par deux référents. Il y a un score de congestion nasale avec une évaluation personnelle et une kyrielle d'autres scores, dont certains liés au précédent. Il y a l'odorat, par exemple, et la qualité de vie, qui sont sévèrement impactés.

L'amélioration est indiscutable. Il y a une interruption du traitement à six mois dans une étude. Nous voyons une détérioration, mais c'est un peu pareil que ce que l'on voit dans l'asthme et dans tous ces traitements qui ne suppriment pas la maladie, mais qui sont moins symptomatiques. Quand on interrompt le traitement, le processus revient. Dans la deuxième étude de 52 semaines, il n'y a pas de tachyphylaxie. L'amélioration se poursuit jusqu'à la 52^e semaine.

Dans la deuxième étude, il y avait une comparaison entre une injection toutes les deux semaines et toutes les quatre semaines. Quand nous regardons le graphique des scores d'obstruction nasale, le traitement toutes les quatre semaines fait un peu moins bien, mais probablement, dans la vraie vie, il y aura un ajustement thérapeutique pour rechercher la fréquence de traitements minimaux efficaces.

En ce qui concerne les autres analyses complémentaires, il y en a une qui me semble importante, c'est les traitements de secours, c'est-à-dire, soit le recours à la corticothérapie par voie générale, soit la chirurgie. Là, il y a une diminution où il n'y a pas photo. Il y a une diminution des trois quarts, moins 74 % des recours à la corticothérapie par voie générale et moins 83 % à la nécessité des gestes chirurgicaux sur les 52 semaines des observations.

Il y a un paramètre intéressant. Sur le chaland de patients avec un asthme associé, le VEMS s'améliore et l'asthme passe de mal contrôlé à bien contrôlé. Il y a une amélioration globale. Ce n'est pas étonnant, puisqu'il y a une communauté physiopathologique et une communauté de cibles sur le dupilumab.

Je pense que c'est un dossier recevable. De mon point de vue, le SMR est important. La seule discussion, c'est que je ne comprends pas la restriction du périmètre de l'industriel. L'AMM ne faisait pas mention d'un préalable de chirurgie. Là, nous sommes devant une pathologie qui va modifier l'histoire naturelle de la maladie.

Certes, la chirurgie de la polypose n'entraîne pas une iatrogénie catastrophique, mais il y a un petit risque entre 0 et 1 % de complications méningées. Je ne vois pas pourquoi restreindre le médicament à des gens qui ont déjà eu la chirurgie. C'est comme à l'arrivée de la cimétidine, si on disait qu'on ne la prescrivait qu'après vagotomie.

M. le P^r CLANET.- Merci, Serge. Je demande au docteur Béquignon si elle peut répondre à la critique concernant la dépendance des critères secondaires les uns par rapport aux autres, faite par le professeur Sterkers. Les critères secondaires sont-ils dépendants les uns des autres ?

M^{me} le D^r BÉQUIGNON.- Dans la littérature, il n'y a pas toujours de corrélation entre le score de la taille des polypes et les scores symptomatiques. Nous pouvons avoir une petite polypose et une crosse obstruction nasale et aussi des tout petits polypes et un déficit olfactif important. Le fait que tous les N-points vont dans le même sens, c'est important, et qu'ils soient tous étudiés. La taille des polypes endoscopiques ne suffit pas.

Comme nous savons que cela agit sur la qualité de vie, le score SNOT 22 montre une amélioration. Il est important qu'il soit positif.

M. le P^r CLANET.- Le point le plus important a été soulevé par le docteur Kouzan concernant la stratégie thérapeutique, notamment de savoir à quel niveau. Vous avez dit quelle était la stratégie thérapeutique actuelle. Par rapport à ce qu'a dit le docteur Kouzan, quel est votre sentiment ?

M^{me} le D^r BÉQUIGNON.- La polypose nasosinusienne, c'est une maladie fréquente, 2 à 4 % de la population. Des patients sont transformés uniquement par une corticothérapie locale au long cours. Nous n'avons pas besoin de les opérer. Il y a des patients opérés, c'est une chirurgie par voie naturelle, 1 h 30 d'intervention, avec des complications avec balise chirurgicale scanographique qui sont extrêmement exceptionnelles. Nous insistons sur ce caractère des complications les plus rares. Il y a des patients opérés une fois et suivis cinq ans, 10 ans, 15 ans, la polypose ne récidive pas.

Manifestement, il y a des maladies différentes comme les phénotypes que l'on a dans l'asthme. Nous ne traitons pas tous les mêmes patients. Certains sont opérés et vont rester stables. À ces patients, si nous leur proposons une biothérapie, nous ne savons pas combien de temps il faudra utiliser, combien d'années, avec une contrainte. Il faut rappeler les limitations des biothérapies ; le risque d'anaphylaxie, l'injection sous-cutanée, l'injection tous les 15 jours. C'est une contrainte par rapport à une chirurgie unique qui les stabilisera pendant de très très nombreuses années.

La restriction est importante, dans un premier temps, sinon, c'est proposer un traitement qui a un certain coût, qui très élevé, offert à un très grand nombre de patients, alors qu'une chirurgie unique permettrait de les stabiliser 20 ans.

Cette maladie est multifactorielle. Elle s'exprime différemment avec des phénotypes. Nous en sommes là, à phénotyper les patients, avec des profils biologiques différents. Sur cela, je pense que c'est une restriction importante.

Par ailleurs, il n'y a pas eu d'étude comparant l'efficacité de la chirurgie versus la biothérapie, il n'y en a qu'une seule. Elle est avec un très petit effectif : 24 versus 13 patients. Elle n'est même pas en double aveugle. On a tendance à dire que la biothérapie ferait mieux que la chirurgie, mais sur 30 patients, ce n'est pas une étude suffisante pour dire que l'on peut recommander la biothérapie à la place de la chirurgie.

M. le P^r CLANET.- Merci.

M^{me} le D^r BÉQUIGNON.- C'est économiquement dangereux et un traitement contraint, alors qu'une chirurgie permet de stabiliser des années. Cette maladie est différente.

M. le P^r CLANET.- La réponse est très claire. Nous avons une contribution de patients. Catherine Simonin.

M^{me} SIMONIN.- Bonjour à ceux que je n'ai pas encore vus. C'est une Association des asthmatiques sévères de Rezé dans le 44, non agréée. Elle a contribué avec un questionnaire qui a synthétisé les réponses. Aucune réponse extérieure à part les adhérents. Ils nous parlent du fardeau de la maladie qui est souvent lié à l'asthme. C'est très fréquent dans cette pathologie. Cela génère des infections aiguës des sinus avec un impact sur la vie personnelle et professionnelle, amenant à un conflit pour les patients concernés.

La personne atteinte de polypose peut perdre l'odorat avec d'énormes gênes dans le quotidien.

(Suite de l'intervention inaudible, coupure du son)

Actuellement, les personnes ont eu recours à la chirurgie au moins une fois. C'est un acte lourd qui amène à une hospitalisation et un arrêt de travail. Malheureusement, cela ne semble pas durable. Ce sont les retours.

Il y a des sprays nasaux de cortisone inhalée, amenant une sécheresse des muqueuses nasales. Il y a des lavements des sinus au quotidien difficiles à maîtriser. Les cures thermales sont évoquées, mais le résultat ne semble pas durable. Le traitement souhaité, c'est de traiter les polyposes sans avoir recours à la chirurgie ni aux traitements locaux, parfois mal suivis, et avec une observance qui n'est pas vraiment des plus optimales. Ils n'ont pas l'expérience avec la biothérapie qui a été discutée.

En conclusion, ces polyposes sont liées souvent à l'asthme sévère. Il y a une mauvaise observance des traitements proposés. Ils souhaitent un traitement plus efficace, et avoir recours à diminuer la chirurgie.

M. le D^r VANIER.- Bonjour. Merci pour votre expertise, très claire. À la lecture du dossier, je n'ai pas de doute de la présence d'un effet. Les études soumises sont de très bonne qualité.

Je voulais juste une précision. J'ai du mal à envisager la taille de l'effet. Les analyses étant hiérarchiques, les critères qui sortent sont des confirmations de l'existence d'un effet. Pour le patient, parmi les scores mesurés, lequel est le plus pertinent ? Et la différence d'effet entre les deux groupes est-elle modérée, minime, majeure ? Je n'estime pas la taille de l'effet observé.

M^{me} le D^r BÉQUIGNON.- C'est une question que nous pouvons nous poser, surtout que les caractéristiques initiales des patients sont bien précisées en score de polype initial, la qualité de vie initiale avec le SNOT 22. À la fin, ils présentent les résultats uniquement en différence significatives relatives. Ils ne donnent pas le score final. Cela laisse suggérer, même si l'amélioration est significative, qu'ils restent avec des scores importants. L'analyse peut manquer.

Comme l'a dit le témoignage, les patients, ce qui les gêne le plus, c'est l'obstruction nasale. Ils ont une respiration buccale, une mauvaise qualité de sommeil, et les troubles de l'odorat gênant sur le plan social et on ne sent pas l'odeur du dîner cramé. Cela peut être dangereux. Les signes d'alerte par rapport au feu sont importants. C'est invalidant. Il y a des troubles de la concentration. Ce sont les symptômes sur l'obstruction nasale et l'olfaction qui sont majeurs pour les patients.

M^{me} DEGOS, Présidente.- L'industriel demande à ce que ce médicament soit pris en charge dans les maladies insuffisamment contrôlées par stéré et/ou la chirurgie.

Vous dites que des patients sont contrôlés par la chirurgie. Avez-vous des facteurs prédictifs de ce groupe de patients ? Deuxièmement, si nous n'avons pas cet élément pour essayer de limiter le groupe de patients susceptibles de recevoir Dupixent, le mettriez-vous à la place de la chirurgie ou après ?

M^{me} le D^r BÉQUIGNON.- Nous n'avons pas de marqueur de réponse au traitement. Il y a un phénotype de patients sévères, avec récurrence. La chirurgie, il y a souvent plusieurs chirurgies. C'est le syndrome de Vidal. Pour les autres, nous ne pouvons pas prédire s'ils récidiveront ou pas après la chirurgie. Pour l'instant, c'est compliqué.

En revanche, une extension intéressante, c'est, après la chirurgie, donner le traitement pour voir s'il y a une diminution de la récurrence, c'est-à-dire un groupe chirurgie versus chirurgie plus Dupixent, pour voir si les patients ne récidivent pas. Ce serait un accompagnement, un traitement concomitant. C'est intéressant en extension de l'AMM à étudier. Il faudrait faire une étude ultérieure pour préciser cela.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Olivier, qu'en penses-tu ?

M. le P^r STERKERS.- La question est bien posée. Devons-nous donner le traitement lorsqu'il y a une récurrence ? Quelque chose s'est passé et les gens souffrent à nouveau. Ou faut-il le donner de façon préventive d'une récurrence ? C'est un premier point que je me pose.

Deuxièmement, manifestement, la façon dont c'est donné provient d'une autre indication. Il est clair que toutes les quatre semaines, cela marche aussi bien après six mois. Il n'y a pas de différence. Cela m'interpelle.

M^{me} le D^r BÉQUIGNON.- Je précise aussi que l'on dit beaucoup dans la littérature que c'est une maladie chronique. C'est difficile à comprendre. C'est comme l'hypertension. C'est un traitement au long cours. Il y a un problème d'observance du traitement des corticoïdes locaux, comme c'était dit dans le témoignage. Mais il y a aussi le problème de l'observance pour le Dupixent qui peut se poser. Il faut faire attention à cela.

M. le P^r CLANET.- Merci beaucoup. Nous allons donc vous remercier de votre contribution qui nous a bien éclairés sur le sujet. Nous allons maintenant débattre entre nous, pour savoir ce que nous envisageons pour ce médicament. Merci beaucoup.

M^{me} le D^r BÉQUIGNON.- Merci à vous.

M. le P^r STERKERS.- Merci et au revoir.

(Les experts quittent la visioconférence.)

M. le P^r CLANET.- J'ai compris de façon simple que c'était un médicament intéressant, avec des résultats bien démontrés avec des études bien faites. Nous avons un problème de périmètre d'utilisation. Nous avons entendu la stratégie. Nous avons une étude faite chez des patients contrôlés par les corticostéroïdes et/ou la chirurgie, et c'est ce que donne l'AMM.

On nous demande de choisir une population plus restreinte dans laquelle il y a des patients qui ont déjà été opérés. C'est en échec de la chirurgie, alors que dans cette population, nous n'avons pas de données robustes, puisque les données qui sont proposées par la firme sont issues d'une analyse en post hoc, montrant une efficacité comparable, mais portant sur uniquement 40 %, on me le confirmera, des patients inclus dans l'essai. Nous avons là un problème à résoudre. Je ne sais pas ce qu'en pense Serge. La chirurgie peut être curative chez des patients, alors que ce traitement pose le problème de savoir ce qu'il faut faire au long cours, si nous l'utilisons, et cette biothérapie.

Voilà les points sur lesquels nous avons à nous décider.

M. le D^r KOUZAN.- La rhinite chronique avec polype, ce n'est pas une maladie mortelle, mais elle impacte significativement la qualité de vie. On a l'impression que ce n'est trois fois rien, mais le fardeau est majeur.

Pour répondre à Antoine, les différences mises en évidence en termes de taille d'effet sont significatives. Sur le score endoscopique, la majorité des gens sont passés d'obstruction sévère à obstruction partielle. Je relève aussi une récupération de l'odorat. Le nombre de gens qui ont récupéré de l'odorat, qui étaient anosmiques, c'est passé de 74 % à 24 %. L'amélioration en

termes de qualité de vie, c'est de moins 21, alors que la différence minimale pertinente est 12. Nous sommes vraiment devant une taille d'effet importante.

Pour moi, le plus significatif, c'est le fait qu'il y a une diminution des 8/10e du recours à la chirurgie et corticothérapie par voie générale.

Les deux écueils entre lesquels naviguent ces patients, c'est la chirurgie et la corticothérapie par voie générale avec l'iatrogénie associée. Si la chirurgie était un one-shot qui guérissait, le médicament n'aurait pas été développé dans cette indication.

La chirurgie est une chirurgie qui, malheureusement, n'est pas bien codifiée. D'ailleurs, j'ai relu les guidelines d'EPOS, la société européenne d'ORL. On dit que pour la chirurgie les périmètres sont flous. Les risques de récurrence sont importants. Il y a d'autres guidelines, il y a le Forum européen des problématiques ORL et allergiques, dans lequel ce médicament peut être positionné en dehors de la chirurgie.

Je ne pense pas qu'il faille faire un dilemme entre « je dois faire la chirurgie » ou « je dois faire le dupilumab ». Je pense que c'est incohérent, quand nous démontrons un bénéfice d'évitement de la chirurgie, de dire que nous allons le restreindre à ceux qui doivent d'abord passer par la chirurgie. Si nous l'évitons, c'est un bénéfice majeur, sans parler de celui de la qualité de vie observé dans ces essais.

Je ne comprends pas pourquoi limiter ce bénéfice à des gens qui doivent faire une chirurgie qui est un peu floue, d'après même les propres guidelines des ORL européens, qui disent que la chirurgie n'est pas pour guérir, mais pour favoriser l'accès au traitement local ». J'ai relevé le verbatim. Je ne comprends pas la restriction.

M. le Pr CLANET. - Il y a des questions.

M. le Dr BLONDON. - Serge a déjà répondu à ma question partiellement. Je précise quelque chose. Je me pose la question du niveau de SMR. Finalement, on nous présente un produit dans une maladie qui n'est pas une maladie grave. Nous avons compris qu'elle avait un retentissement important sur la qualité de vie. Mais ce n'est pas une maladie grave. C'est un traitement non curatif. Je dirais que c'est un super décongestionnant nasal, pour être caricatural. Le niveau de SMR doit-il être important comme le suggère Serge ?

M. le Dr KOUZAN. - Je peux répondre que le traitement ne s'adresse pas à des gens qui prennent des décongestionnants nasaux. Quand on prend trois ou quatre fois de la corticothérapie par voie générale par an, puisqu'on limite à quatre cures, ce n'est pas un traitement de confort. Il y a un chaland de patients pour lesquels la sinusite chronique avec polype, c'est une pathologie lourde. J'aimerais que l'on comprenne bien que ce n'est pas du tout le rhume des foins. C'est une sous-population.

Si les gens acceptent de prendre quatre fois par an de la corticothérapie par voie générale avec iatrogénie associée, ce n'est pas pour rien.

M. le P^r CLANET.- Nous prenons la question de Bernard et nous délibérons.

M. le P^r GUILLOT.- Il y a une ambiguïté. L'AMM est large. C'est et/ou, alors que le laboratoire demande « et ». Ce n'est pas pareil et cela conditionne le SMR. Sur et/ou, il n'y a pas de comparaison avec la chirurgie, et nous sommes sur du IV. Si nous sommes après recours à la chirurgie, c'est épuisé et le III n'est pas illogique.

Dans les études, les patients ont eu pas mal de chirurgie. 11 % des patients, et 33 % plus de trois cures chirurgicales. Ce sont des gens qui ont épuisé pas mal de choses. Dans l'étude Sinus 52, c'est plus faible. 58 % des gens ont eu de la chirurgie. La demande du laboratoire est validée à une ASMR III, mais si nous regardions l'AMM, c'est le IV qui serait logique.

M. le P^r CLANET.- Ce qui me gêne dans ta présentation, c'est que si nous demandons une ASMR III dans la population demandée par le laboratoire, l'analyse est post hoc. Elle est faite uniquement sur les 30 ou 40 % de patients qui ont été opérés, parce que les études sont à la fois des patients qui ont eu de la chirurgie et des patients qui n'ont pas eu de la chirurgie.

M. le P^r GUILLOT.- 75 % des patients ont eu de la chirurgie. Les deux tiers, et un tiers des patients a eu plus de trois chirurgies. Dans Sinus 24, ce sont les chiffres. Il y a une grande majorité de patients avec chirurgie. Je ne trouve pas cela très choquant. Après, dans l'asthme, il a eu IV et la rhinite atopique, III, parce qu'en dernière ligne. Faut-il aller plus loin que ce que demande le laboratoire ? Je ne sais pas. En tout cas, modifier le périmètre.

M. le P^r CLANET.- Nous pouvons le restreindre, mais pas l'augmenter.

M. le P^r GUILLOT.- Se fixer sur l'AMM du laboratoire.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Je peux apporter une précision réglementaire. Nous sommes dans le cadre d'une extension d'indication. Nous ne pouvons pas nous prononcer au-delà du périmètre demandé par le laboratoire. C'est « et » non pas « et/ou ». En revanche, vous pouvez inscrire dans les recommandations que vous regrettez que la demande ne porte pas sur la population incluse dans l'étude et qu'il y avait un intérêt dans la population.

M^{me} DEGOS, Présidente.- À ce titre, nous pourrions demander l'étude suggérée par M^{me} Béquignon, la comparaison de la chirurgie versus suivi du traitement.

M. le P^r CLANET.- Françoise, tu reprends la main pour le vote.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous y voyons clair. Nous demandons tout d'abord le SMR. Le laboratoire demande un SMR important et un ISP. Nous commençons par ISP, puis SMR, et pouvons-nous voter les trois dans la foulée ?

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Je pense que oui.

M^{me} DEGOS, Présidente.- ISP, SMR et ASMR.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Dans la population qu'ils demandent.

M. le P^r CLANET.- Dans celle de la demande d'inscription, en échec de la chirurgie.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Et des corticoïdes systémiques.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous y allons.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pas d'ISP : 17 voix

SMR important : 17 voix

ASMR IV : 12 voix

ASMR III : 5 voix

SMR important, ASMR de niveau IV.

M. le P^r GUEYFFIER.- C'est un traitement qui va bien au-delà d'une année. Il est important d'indiquer dans l'avis que le traitement est évalué sur un an et seulement un an. Au-delà, nous sommes dans l'incertitude.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Tu as raison. Nous le prenons sur table, Mathilde ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, c'est possible.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Bien sûr. Voulez-vous ajouter que vous regrettez que le laboratoire n'ait pas demandé dans toute l'AMM l'inscription et qu'il y avait un intérêt dans le reste de l'AMM ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- « Dans la mesure où l'étude a été réalisée dans la population de l'AMM et non pas dans celle revendiquée par le laboratoire et qu'elle est conclusive, la Commission regrette que le laboratoire n'ait pas fait une demande dans l'entièreté de l'AMM ».

M^{me} DEGOS, Présidente.- Très bien.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- C'est adopté sur table.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pouvez-vous demander si quelqu'un est contre cette adoption ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Quelqu'un s'oppose-t-il ?

M. le D^r KOUZAN.- Cela me va avec la phrase qui vient d'être dite.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est un cadre dans la stratégie thérapeutique.

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