



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 mai 2022

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. NUCALA - Examen – Extension d'indication

Sophie Kelley, pour la HAS. - Sur ce dossier, il n'y a aucun déport à signaler.

(Emilie Bequignon rejoint la séance.)

Émilie Bequignon. - Bonjour.

Pierre Cochat, Président. - Bonjour, Madame Bequignon. Merci d'avoir accepté de faire cette expertise et désolé pour le petit retard que nous vous imposons. Nous allons voir NUCALA, qui va d'abord être présenté par le chef de projet. Ensuite, nous vous laisserons la parole ainsi qu'au Docteur Kouzan, qui est membre de la CT. Je laisse la parole au chef de projet.

Un Chef de Projet, pour la HAS. - Bonjour à toutes et à tous. Nous examinons aujourd'hui une extension d'indication de NUCALA, à base de mépolizumab à 100 milligrammes. Le mépolizumab est un anti-IL-5 administré en voie sous-cutanée. Le laboratoire sollicite une inscription en ville et à l'hôpital pour cette spécialité. L'indication de l'AMM est le traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les patients adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlée par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie.

Le laboratoire sollicite un remboursement dans un périmètre restreint, c'est-à-dire dans le traitement additionnel aux corticoïdes par voie nasale chez les patients qui ont cette polypose, mais une polypose insuffisamment contrôlée par des corticoïdes systémiques et la chirurgie, alors que dans l'AMM, c'est « et/ou la chirurgie ». Le laboratoire sollicite un SMR important dans ce périmètre et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, ainsi qu'un ISP.

La demande du laboratoire s'appuie sur les résultats de l'étude SYNAPSE, qui a été réalisée chez un peu plus de 400 patients qui étaient insuffisamment contrôlés par une corticothérapie intranasale et ayant déjà reçu au moins une chirurgie d'exérèse des polypes. Cette étude était multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo et d'une durée de 52 semaines de traitement. La population de cette étude correspondait à des patients souffrant de polypose depuis en moyenne environ 11 ans, caractérisée par une obstruction sévère à complète des voies nasales. Ils avaient tous une qualité de vie dégradée. Il est à noter que tous les patients étaient déjà traités par chirurgie au cours des dix années précédentes, dont un peu plus de la moitié avec plus de deux chirurgies.

La démonstration de l'efficacité a été faite avec le mépolizumab par rapport au placebo avec np peu plus de 200 patients par groupe, en termes d'amélioration des symptômes, sur les deux co-critères de jugement principaux :

- d'abord la réduction d'extension de la polypose, avec une différence entre les groupes de -0,73 point en faveur de mépolizumab sur le score NPS, qui varie de 0 à 8 ;
- une diminution de l'obstruction nasale qui était évaluée sur une échelle EVA entre l'inclusion et les 4 semaines qui précédaient les 52 semaines, avec une différence entre les groupes en faveur du mépolizumab de -3,14 points.

La supériorité du mépolizumab a aussi été démontrée sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés, en termes de réduction du sens olfactif, d'amélioration de la qualité de vie, de recours aux corticoïdes ainsi que de recours à la chirurgie. Il est à noter que le profil de tolérance dans la polyposie est similaire au profil connu de ce produit. Il n'y a pas eu de nouveaux signaux de tolérance dans cette indication.

Nous avons demandé à Madame Bequignon d'être experte pour ce produit. Je vous rappelle que compte tenu de ses conflits d'intérêts, elle a été autorisée à être entendue dans le cadre de la charte de l'expertise sanitaire. Il y a aussi Serge Kouzan, membre de la CT, qui est membre référent sur ce dossier. Nous avons reçu deux contributions d'associations de patients. Je laisse la parole à Madame Bequignon.

Émilie Bequignon.- Bonjour. Je vous remercie d'avoir accepté mon rapport d'expertise. Je suis le Docteur Bequignon, au centre hospitalier intercommunal de Créteil. J'ai effectivement des conflits d'intérêt avec GSK. Je voulais revenir quelques petits éléments sur les recommandations. Il y a des recommandations européennes sur les biothérapies qui viennent de deux sociétés savantes, l'EPOS 2020 et l'EUROFEA 2019, qui restent à peu près similaires dans les indications.

Dans l'EPOS, il faut qu'il y ait un antécédent de chirurgie, d'où cette restriction sur l'indication. Après, il faut trois critères requis parmi :

- la preuve d'une inflammation de type TH2, soit d'éosinophilie sanguine, soit dans les biopsies de polypes ;
- un besoin en corticostéroïdes ou une contre-indication aux corticostéroïdes, c'est à dire au moins deux cures par an ou une cure prolongé ;
- un impact significatif sur la qualité de vie avec l'échelle de qualité de vie que nous utilisons le plus souvent, qui est le SNOT-22, une échelle de 0 sur 110, qui doit être supérieure ou égale à 40 ;
- une perte d'odorat significative, pour laquelle ils précisent bien que c'est une agnosie sur les tests objectifs, donc l'olfactométrie ;
- un asthme comme éventuellement, avec nécessité de corticostéroïdes inhalés.

Dans l'EUROFEA, il y avait aussi cette possibilité sans antécédent de chirurgie mais dans ces cas-là il fallait quatre vrais critères, et avec un antécédent de chirurgie et trois critères requis. Là, nous retrouvons le besoin en corticostéroïdes oraux, la perte de l'odorat ou la coexistence d'un asthme.

Je pense que ces recommandations européennes sont importantes. Elles mettent en exergue une chose que je souhaitais vous dire, qui est que la polyposie reste quand même une maladie difficile à contrôler. On sait qu'il y a environ 1 million de personnes en France qui ont une polyposie naso-sinusienne et un tiers n'est pas contrôlé par les corticostéroïdes locaux. L'un des objectifs thérapeutiques dans la prise en charge par les ORL est cette fameuse épargne cortisonique, et donc de diminuer le poids de la corticothérapie orale.

Dans ce cadre, comme vous avez pu le voir dans les critères secondaires de jugement, NUCALA permet une diminution de la corticothérapie systémique, mais peut-être de manière moins importante que pour les autres critères de jugement de cette étude. Là où je souhaitais aussi

attirer votre attention, c'est sur la place de la chirurgie puisque le problème est que cela reste un terme malheureusement un peu vague. Il y a différents types de chirurgies que l'on peut faire dans la polypose naso-sinusienne. En cas de symptômes insuffisamment contrôlés par les corticostéroïdes locaux, si l'on fait au moins trois et maximum quatre cures par an de corticoïdes généraux, on peut proposer au patient une chirurgie.

On distingue deux types de chirurgies. Il y a d'une part la polypectomie, qui peut se faire en ambulatoire, où l'on va enlever à l'aide d'un petit instrument motorisé l'ensemble des polypes dans les fosses nasales. Cela dure une heure. Il y a vraiment de très rares complications. A part le saignement, il n'y a rien de spécial.

Ensuite, il y a des chirurgies plus difficiles à réaliser et qui demandent une expertise en chirurgie naso-sinusienne. Il s'agit de l'ethmoïdectomie. Là, comme vous pouvez le voir sur ces images scanographiques, on va faire un évidement de l'ensemble des sinus, de l'ensemble des cavités ethmoïdales, des sinus maxillaires. On va éviter également les fosses nasales. C'est une chirurgie bien réglée qui dure environ trois heures, avec des complications exceptionnelles à type de brèche orbitaire ou brèche méningée.

Le problème de cette restriction sur la chirurgie, c'est qu'on ne précise pas quel type de chirurgie. Il peut donc y avoir une dérive où certains patients peuvent dire « enlevez-moi un petit polype comme cela, j'aurai eu de la chirurgie, puis donnez-moi la biothérapie ». Maintenant, on est en train de faire des recommandations. Le problème est qu'en même temps qu'il y a l'avènement des biothérapies qui pour nous sont un tournant thérapeutique, il y a aussi cette réflexion autour d'experts au niveau national, grâce à l'Association française de rhinologie, où l'on est en train de réfléchir à des recommandations, et surtout une définition de ce qu'est une polypose sévère en échec de chirurgie, et après quelle chirurgie. Est-ce que c'est juste après une petite polypectomie ou même des chirurgies qui se font sous anesthésie locale au fauteuil et où l'on va enlever quelques polypes ? Est-ce après échec d'une ethmoïdectomie radicale bien conduite ?

On s'avance quand même vers des critères avec au moins une chirurgie de type ethmoïdectomie radicale éventuellement. Je voulais attirer votre attention sur le fait qu'il faut quand même que cette chirurgie soit idéalement précisée, et ce sera l'effort des sociétés savantes d'ORL de préciser le type de chirurgie dont il s'agit.

Ensuite, je voulais indiquer un élément sur les résultats des biothérapies dans la polypose naso-sinusienne. Là, je vous ai mis les trois principales classes thérapeutiques qui ont été testées dans la polypose naso-sinusienne, avec globalement dans toutes les études des scores significatifs d'amélioration. Je vous ai pris un seul exemple, sur l'obstruction nasale. La seule chose sur laquelle je voulais attirer votre attention, c'est sur le fait que par exemple, sur le mépolizumab qui nous concerne aujourd'hui, on voit bien qu'il y a des patients qui sont fortement répondeurs. Par exemple, sur l'obstruction nasale, on voit qu'il y a une augmentation de plus de 5 points d'amélioration sur l'EVA d'obstruction nasale. Cela concerne 44 % des patients dans le groupe mépolizumab. Si l'on prend ceux qui ont une amélioration de plus de 2 points, cela fait plus de 50 % des patients. Par contre, il y a quand même un petit groupe de 27 % qui a moins de 1 point d'amélioration sur l'EVA d'obstruction nasale. Je voulais attirer votre attention là-dessus, puisque cela veut dire qu'il y a des patients qui sont très bons répondeurs, d'autres répondeurs, et d'autres non répondeurs.

Je pense qu'il y a également ce travail à faire dans les années à venir pour essayer de savoir à qui prescrire exactement cette biothérapie. On n'a pas encore la réponse. Est-ce avec l'aide des biomarqueurs ? Il y a des patients qui manifestement répondent très bien à ces traitements et d'autres qui ne répondent pas. L'idée, après, sera d'essayer de cibler et de ne proposer cette thérapie que à ceux pour qui l'on pense que cela va marcher.

D'autre part, le dernier élément sur lequel je voulais insister était le profil de tolérance, qui effectivement est très favorable, sans évènement indésirable grave. Les évènements indésirables non graves les plus fréquents, mais qui sont fréquents, sont la rhinopharyngite, l'épistaxis, les céphalées et les réactions au point d'injection cutané. Voilà pour les éléments.

Ensuite, il y a ce petit arbre décisionnel que vous avez peut-être tous en tête sur la stratégie thérapeutique, avec les corticoïdes par voie intranasale, une courte cure de corticoïdes oraux. Lorsque c'est insuffisant, on propose un traitement chirurgical avec la poursuite des corticoïdes intranasaux plus ou moins oraux.

Après, justement, en cas de récidive, toute la discussion actuellement porte sur cela. C'est-à-dire que si le patient a été tranquille pendant vingt ans avec une chirurgie, pourquoi ne pas lui proposer une autre chirurgie pour qu'il soit tranquille pour les vingt ans à venir ? Vous voyez ce que je veux dire. Nous avons des cas de patients qui sont en récidive que l'on appelle plutôt précoce, c'est-à-dire dans les 18 mois, par exemple. Surtout, s'il y a un asthme sévère associé, dans ces cas-là la biothérapie prend tout son sens. C'est pour vous expliquer cette petite finesse par rapport à l'AMM. Il y a cette notion de récidive précoce tardive qui doit intervenir et également les souhaits et les préférences du patient dans la décision de réaliser une nouvelle chirurgie ou de réaliser une biothérapie.

Enfin, pour finir, il y a aussi cette demande que ce soit prescrit à la fois en ville et à l'hôpital. Je pense à d'autres thérapies comme le DUPIXENT, où la première prescription est hospitalière et ensuite, le renouvellement peut tout à fait être fait par l'ORL de ville. Je sais qu'actuellement, tous les services hospitaliers s'organisent pour faire des bilans complets avec éventuellement une olfactométrie, une endoscopie, une vraie biopsie de polypes, etc., et que certains ORL de ville n'ont pas d'expertise en chirurgie rhinosinusienne, donc peut-être que cette première prescription hospitalière peut être l'occasion d'un bilan pour ensuite faire le renouvellement par l'ORL de ville.

Je vous remercie de votre attention. Avez-vous des questions à me poser ?

Pierre Cochat, Président.- Nous écoutons Serge Kouzan, puis deux contributions d'associations, et ensuite nous passerons aux questions.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour. Je remercie Madame Bequignon de son rapport qui est excellent. Moi, je ne suis que pneumologue. J'avais des diapositives préparées. Je pense que je vais pouvoir passer très rapidement sur la plupart des diapositives. Je ne vais pas reprendre. Nous allons juste passer rapidement sur la deuxième. En fait, je voulais juste dire que nous allons parler aujourd'hui des rhinites à mécanisme éosinophilique prédominant, qui est le phénotype le plus fréquent en occident, alors qu'en orient ce n'est pas le phénotype le plus fréquent. Pour la prise en charge, je ne vais rien ajouter.

Je remercie d'ailleurs Madame Bequignon de nous avoir donné ces précisions sur les deux types différents de chirurgie, avec une chirurgie mineure et une chirurgie majeure. C'est le deuxième médicament que nous évaluons dans cette pathologie, nous avons déjà évalué le dupilumab il y a deux ans. Nous lui avions donné un SMR important et une ASMR IV, avec un effet positif sur un certain nombre d'end points qui étaient à la fois cliniques symptomatiques, cliniques objectifs, et un effet également très net sur la nécessité d'avoir une corticothérapie systémique et un recours à la chirurgie.

Lors de cette évaluation, le périmètre demandé par l'industriel était restreint, comme ce qu'il d'aujourd'hui d'ailleurs, aux rhinites après chirurgie. Personnellement, je n'étais pas des d'accord avec cette restriction, mais c'est un peu une nuance et de toute façon je pense qu'il faut que nous nous inclinions devant cela.

En attendant la diapositive suivante, je vais parler. Dans le dossier, il y a deux études. Il y a l'étude de phase 3, SYNAPSE, dont vous a déjà parlé Madame Bequignon. Ce qui était intéressant également, c'est qu'il y a une étude ancienne de phase 2, qui fait partie du dossier, qui a été faite à des doses différentes. Elle est ancienne, mais c'est juste pour rappeler une caractéristique de cet anti-IL-5. Initialement, il avait été testé dans l'asthme et il avait été quasiment abandonné par l'industriel parce qu'il n'y avait pas d'effet sur le VEMS. Ce sont quelques investigateurs, à la fois dans l'asthme et en ORL, qui avaient repris le flambeau. L'étude de phase 2 avait montré aussi une influence positive sur la chirurgie.

Je ne reviens pas sur l'étude SYNAPSE. C'est une étude de méthodologie tout à fait correcte en double aveugle contre placebo qui est en add-on, en ajout à la corticothérapie locale. Les critères d'inclusion étaient corrects. Ce sont des rhinites sévères qui avaient déjà eu une chirurgie d'ablation des polypes dans les dix ans précédents, qui avaient une obstruction quasiment complète, qui étaient persistantes malgré une corticothérapie nasale. En gros, c'était des gens sévères malgré un traitement adéquat.

En ce qui concerne la méthodologie, il y avait deux co-critères principaux : l'obstruction endoscopique objective qui était évaluée en lecture centralisée, et une variation du score d'obstruction nasale fait par le patient. Il y avait une foultitude de critères secondaires hiérarchisés, en particulier le délai jusqu'à la chirurgie nasale suivante et également la proportion de patients nécessitant une corticothérapie systémique. Les patients étaient « caucasiens », terme que je mets entre guillemets puisque c'est un terme probablement inadéquat sur le plan ethnique, mais consacré par la littérature anglosaxonne. Les patients présentaient vraiment des polypes nasaux sévères.

Les résultats ont été montrés par Madame Bequignon. Effectivement, il y a des gens qui sont répondeurs et d'autres qui ne le sont pas. Sur les critères secondaires, on voit que la chirurgie est nécessaire dans 9 % du bras actif versus 23 % dans le bras placebo, donc il y a une diminution de 57 % en valeur relative. Il y a une incidence positive sur les symptômes, l'obstruction et la proportion de patients qui nécessitent des corticoïdes systémiques, qui est de 25 % dans le bras actif versus 37 % dans le bras placebo, donc il y a vraiment une action.

Il y a 30 % de patients qui récupèrent une amélioration de plus de 5 points en ce qui concerne l'odorat versus 13 % dans le bras placebo.

En ce qui concerne la tolérance, il n'y a aucun problème. En fait, quand les anti-IL-5 ont été développés, il y avait des préoccupations en ce qui concerne les infections, puisque ce sont quand même des leucocytes qui doivent servir à quelque chose, et également sur l'immunosurveillance antitumorale, mais il n'y a pas de problème au fil des ans.

J'en arrive à la conclusion. Les améliorations sont cliniquement pertinentes, il y a une diminution du recours à la chirurgie et à la corticothérapie par voie générale. La tolérance est bonne. Je voulais juste ajouter qu'il y a eu une méta-analyse. D'ailleurs, quand on compare un peu les deux dossiers, le mépolizumab et le dupilumab, la taille de l'effet semble un peu moindre que celle obtenue par le dupilumab, mais en tout état de cause il n'y a pas de comparaison et je pense que personne n'en fera une, en tout cas par les industriels. Sur le plan réglementaire, la solidité du dossier et la taille de l'effet disent qu'il est logique d'aligner l'évaluation en ce qui concerne la valorisation, c'est-à-dire un SMR important et une ASMR IV.

Personnellement, je regrette la restriction du périmètre. Certes, il y a deux types de chirurgie, mais je pense que nous sommes à l'orée de ce qu'il s'était passé avec ulcère de l'estomac quand il y a eu les anti-H2, et avec ce qu'il s'est passé pour les coronaires avec les gestes endoscopiques, etc. C'est vrai qu'il y a un travail d'évaluation, de comparaison et d'ajustement à faire dans les années qui viennent, mais il est probable qu'à un certain moment il y a des patients à qui l'on proposera d'emblée la biothérapie verser la chirurgie.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Sophie voulait dire un mot sur les liens d'intérêt de l'experte.

Sophie Kelley, pour la HAS.- A titre exceptionnel, nous avons souhaité prendre en compte l'expertise de Madame Bequignon, que nous remercions vivement, malgré les liens identifiés avec le laboratoire, compte tenu notamment du peu d'experts qualifiés disponibles ayant accepté d'apporter leur expertise sur ce dossier.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Il y a deux associations. Je pense que c'est Jean-Pierre qui présente les contributions.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- La première est celle de l'Association des asthmatiques sévères. C'est une association non agréée avec 41 adhérents atteints d'asthme sévère. Ils rappellent évidemment l'impact des polypes sinusiens dans les formes sévères avec un impact important et handicapant pour la personne, avec un écoulement incessant, le nez obstrué, les maux de tête, un impact sur le sommeil et sur la vie professionnelle également.

Ils reviennent sur les traitements, évidemment la corticothérapie, nous l'avons vu, avec les effets secondaires craints par les patients : le diabète, l'ostéoporose, l'hypertension, l'œdème, la prise de poids, etc. Ils parlent également de l'importance du suivi médical, avec des consultations régulières, le bilan sanguin et osseux. Ils perçoivent l'alternative chirurgicale comme un acte lourd et non durable qui comporte des risques importants du fait de l'anesthésie générale qui demande des hospitalisations et des arrêts de travail.

Ils cherchent donc une alternative. Ils soulignent que ce médicament est déjà utilisé dans l'indication d'asthme sévère et qu'il est facile d'utilisation avec sa seringue auto-injectable. Les patients de l'association sous NUCALA rapportent qu'ils retrouvent une vie quasiment

normale sans exacerbation de leur maladie et sans les effets secondaires de la corticothérapie à forte dose, avec moins d'hospitalisations et moins d'arrêts de travail.

Ils attendent beaucoup de cette nouvelle indication du NUCALA pour retrouver une vie plus normale.

La seconde contribution est celle d'une association de patients et de professionnels de santé non agréée avec au bureau une majorité de professionnels de santé. Elle revient plus sur des données épidémiologiques, puisque la PNS touche 2 % de la population adulte française. Il parle donc de 1 million de personnes.

Concernant les formes graves, ils reviennent sur les traitements que nous avons vus mais aussi la chirurgie, dont ils donnent une efficacité de 40 % environ. Cela nécessite, après la chirurgie, de continuer le traitement et le suivi. Ils soulignent évidemment l'association entre la polypose et l'asthme, notamment l'asthme sévère. 40 % des personnes souffrant de polypose nasale ont également de l'asthme.

L'expérience avec les thérapies actuelles sont en fin de compte très contraignantes. Le lavage de nez est considéré comme peu agréable par les patients même si l'effet est immédiat. Chez 10 % à 15 % des patients, les corticoïdes intranasaux entraînent des saignements de nez et des douleurs qui peuvent même aller parfois jusqu'à imposer l'arrêt du traitement.

La chirurgie, comme je l'ai déjà dit, ne garantit pas la guérison, avec de nombreuses récidives. Ils attendent évidemment beaucoup de l'arrivée des biothérapies dans les PNS sévères malgré un traitement médical et chirurgical bien conduit.

Après, il y a deux verbatims de patients qui se sont améliorés par le médicament.

Ils finissent par souligner effectivement la question des bons répondants et des moins bons répondants. Ils cherchent aussi la disponibilité de critères prédictifs qui permettraient de prédire la réponse au NUCALA.

Pierre Cochat, Président. Très bien, merci beaucoup. Y a-t-il des questions ? **Sylvie Chevret ?**

Sylvie Chevret, membre de la CT. - J'avais une question à l'expert sur les critères de jugement principaux qui ont été choisis. J'ai vu qu'ils avaient utilisé un score de polypose qui mesurait par fibroscopie, alors que pour l'obstruction nasale, c'est plutôt l'aspect fonctionnel du patient qui est mesuré.

L'échelle de polypose varie entre 0 et 8. Est-ce une échelle habituelle pour vous ? Je vois qu'en définitive, d'une valeur médiane de 5,5 sur 8 points, ils ont perdu 1 point en médiane. Cela m'étonne qu'ils aient utilisé comme mesure d'effet la différence des médianes. J'imagine que c'est la médiane des différences qui a été estimée. J'avais donc ces deux points. Est-ce qu'une perte de 1 point sur ce score de polypose a un sens pour vous ? Est-ce que cela signifie quelque chose cliniquement ?

Vous avez dit qu'il y avait des non-répondeurs. Moi, j'irais même plus loin. On a l'impression que certains se sont aggravés sur ce score. Du moins, il est marqué dans les résultats qu'il y a 22 % des patients dans le bras traité contre 30 % dans le bras placebo qui ont eu un score qui

s'est détérioré. Je me suis demandé si l'évaluation de ce score par fibroscopie était reproductible facilement.

Émilie Bequignon.- Merci pour vos questions. Est-ce que l'endoscopie fait partie de l'examen clinique de routine ? Oui. D'ailleurs, par rapport au diagnostic des autres rhinites sévères, pour faire le diagnostic de polypose naso-sinusienne, il faut pouvoir objectiver les polypes. La fibroscopie fait partie de notre examen clinique de routine.

Ensuite, c'est une maladie fluctuante. On l'a bien compris, c'est une rhinosinusite inflammatoire donc la taille des polypes va varier en fonction d'une exacerbation, d'une rhinite virale surajoutée, etc. Il va y avoir ce caractère fluctuant quand même. Il faut bien comprendre que le score sur 8 n'est pas fixé. Par contre, nous l'utilisons tout le temps. Dans nos observations, nous notons « score de polype 3 sur 4, bilatéral ». Le fait d'utiliser comme critère objectif la taille des polypes a du sens pour moi pour avoir l'association d'un critère subjectif, puisque c'est une maladie chronique donc il est important que nous évaluions l'efficacité du traitement sur la symptomatologie du patient, et d'un critère objectif sur la taille des polypes.

Ensuite, je suis d'accord avec vous sur cette différence de 1 point. Le stade 4 pour les polyposes, c'est quand les polypes vont sortir du nez. Le stade 3, c'est quand cela atteint le cornet inférieur. Cela donne quand même une idée globale de la taille des polypes. Une diminution de 1 point sur 8, c'est vrai que sur la médiane, ce n'est pas quelque chose d'extraordinaire, nous sommes bien d'accord. Maintenant, il suffit que l'on passe d'un stade 4 à un stade 3 pour que tout d'un coup, le patient qui avait la narine complètement bouchée ait un peu d'air qui passe. En termes de symptômes, c'est pour cela que sur la qualité de vie les résultats sont plus parlants parce que ça va, il y a de l'air qui passe. Vous voyez ?

D'autre part, je pense que cette réduction de 1 point, comme lorsque je vous ai montré le résultat sur l'obstruction nasale, masque une espèce d'hétérogénéité des résultats, avec des patients qui sont très répondeurs et d'autres qui ne sont pas répondeurs. Ce n'est pas forcément le médicament qui aggrave. C'est juste que la maladie est fluctuante et que cela n'a pas d'effet. Ai-je répondu à vos questions ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Parfaitement, merci.

Pierre Cochiat, Président.- Albert ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- J'ai une question sur le recours à la corticothérapie. Manifestement, là non plus, l'effet n'est pas spectaculaire. Il y a 25 % dans un bras versus environ 30 % et quelques.

Émilie Bequignon.- C'est 37 % dans le groupe mépolizumab versus 25 % dans le groupe placebo.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Cela reste assez notable. Serge Kouzan nous disait que par rapport à son comparateur, le dupilumab, l'effet semble moins important. En tout cas, c'est ce que la littérature semble dire. Est-ce ce que vous avez constaté aussi ?

Émilie Bequignon.- Dans cette étude, je trouve que la population d'étude est particulièrement représentative de la sévérité. On voit même qu'il y en a 60 % qui ont eu plus de deux chirurgies, ce qui est beaucoup. Quand même, ils ont bien ciblé des patients qui ont une atteinte sévère avec échec de la chirurgie. Ce n'est quand même pas tous les patients qui sont en échec de chirurgie. Il faut bien comprendre que deux tiers des patients sont bien stabilisés par la chirurgie, qui permet de contrôler les symptômes. On est bien d'accord que quels que soient les traitements, que ce soit la chirurgie ou la biothérapie, cela ne guérit pas, c'est un traitement symptomatique.

Je pense que la population était quand même très ciblée sur des patients qui ont une polyposie naso-sinusienne sévère. Je suis d'accord avec vous, l'effet est moins spectaculaire. Il y a un effet, mais peu important par rapport à l'échelle des symptômes et la qualité de vie. Sur ce critère, il y a moins d'efficacité.

(Emilie Bequignon quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- L'experte a été déconnectée. J'espère qu'elle va se reconnecter. J'ai bien vu que Jean-Christophe avait une question. Après, nous arrêterons. J'espère qu'elle va pouvoir se reconnecter.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Peut-être que Serge Kouzan peut répondre à ma question, elle est assez simple.

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'essaierai.

Pierre Cochat, Président.- C'est un peu dommage, j'aimerais mieux que nous attendions qu'elle soit là aussi. J'aimerais attendre deux ou trois minutes.

(Emilie Bequignon rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Est-ce que vous nous entendez ?

Émilie Bequignon.- Excusez-moi.

Pierre Cochat, Président.- Il y avait une question de Jean-Christophe Lega.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Merci pour vos expertises. Y a-t-il eu des études d'espacement ou d'arrêt sur les biothérapies ?

Émilie Bequignon.- Non, il n'y a aucune étude. Il n'y a que l'étude sur DUPIXENT, où ils ont fait une période où ils ont suivi les patients alors qu'ils avaient arrêté le traitement. D'ailleurs, on peut le revoir sur la diapositive que je vous avais montrée. On voit justement une réascension des scores, ce qui tenterait à dire que l'on ne peut pas arrêter le traitement et que l'on ne connaît pas la durée optimale de traitement.

Encore une fois, c'est pour cette raison que nous l'avions mis en balance après chirurgie, parce qu'une chirurgie, c'est un acte unique. Après, le traitement représente un certain coût et on ne sait pas pour quelle durée. La seule étude qui a été faite était avec le dupilumab, où ils

avaient traité les patients pendant 24 semaines et où au bout de 52 semaines, il y avait une réascension des scores.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT. - Merci à vous.

Pierre Cochat, Président. - Ya -t-il d'autres questions ? A priori, non. Je vous remercie beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions.

(Emilie Bequignon quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président. - Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Je vous rappelle l'indication. C'est le traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polyposis naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlée par les corticostéroïdes systémiques et la chirurgie. Il y a eu un développement concomitant avec DUPIXENT. Nous l'avons vérifié, c'est un développement concomitant. Pour cette raison, nous vous proposons un alignement sur DUPIXENT, c'est-à-dire un SMR important, une ASMR IV et une absence d'ISP, qui était pourtant demandé par le laboratoire. Claire ?

Claire Brotons, pour la HAS. - D'un point de vue réglementaire, nous ne l'avions pas fait la dernière fois mais nous avons revu avec le service juridique ce qu'il faut faire sur les extensions d'indication et depuis à peu près deux ans, la commission doit désormais se prononcer sur l'entièreté de l'extension d'indication, ce qui implique que vous devez faire un vote miroir, sur la partie « corticoïdes ou chirurgie ».

Pierre Cochat, Président. - Je ne suis pas sûr d'avoir compris pour le vote miroir.

Claire Brotons, pour la HAS. - C'est par rapport à ce qui avait été fait sur DUPIXENT. Nous nous étions prononcés uniquement dans l'extension d'indication revendiquée, c'est-à-dire après corticoïdes et chirurgie. Or, là, on doit se prononcer dans toute l'extension d'indication, qui dit « corticoïdes et/ou chirurgie ».

Pierre Cochat, Président. - Nous faisons donc un miroir sur « ou chirurgie », pour lequel nous proposons un SMR insuffisant. Nous allons voter sur « et chirurgie » d'abord, et là je propose que nous demandions s'il y a un alignement ou non sur DUPIXENT, ensuite, nous voterons sur « ou chirurgie » et je vous laisserai faire votre vote. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT. - Je ne vois pas pourquoi il y a cette restriction de la chirurgie. Personnellement, comme je le disais tout à l'heure, je pense que cela peut supprimer la nécessité d'une certaine chirurgie potentiellement iatrogène. Personnellement, je ne vais pas voter « insuffisant ».

Pierre Cochat, Président. - J'entends bien ce que tu veux dire, mais ce n'est pas démontré.

Serge Kouzan, membre de la CT. - Si.

Pierre Cochat, Président. - Pour moi, l'efficacité du traitement sur le « ou chirurgie » n'est pas démontrée.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Si, puisqu'il y a une diminution de la nécessité de la chirurgie de 9 % versus 23 %.

Pierre Cochat, Président.- Du coup, je ne suis pas sûr d'avoir tout compris, là. As-tu une diapositive là-dessus ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Dans l'étude pour NUCALA, tous les patients avaient eu une chirurgie, voire deux.

Pierre Cochat, Président.- Et tous des corticoïdes.

Serge Kouzan, membre de la CT.- La chirurgie n'a jamais prétendu être quelque chose qui modifie l'histoire naturelle de la maladie. Il y a même des gens qui disent que l'intérêt de la chirurgie est juste de permettre l'accès à des sinus obstrués à la corticothérapie locale, donc en fait, le fait que les deux médicaments prouvent que la nécessité de la chirurgie subséquente est diminuée montre qu'il y a une action qui supprime, dans un certain nombre de cas, la nécessité de cet acte chirurgical. D'ailleurs, l'AMM a été délivrée avec ou sans cette chirurgie préalable. Personnellement, je pense que la restriction chirurgicale n'a pas lieu d'être. Toutes proportions gardées, c'est comme pour l'ulcère de l'estomac et les anti-H2.

Pierre Cochat, Président.- Le problème, c'est que ce n'est pas nous qui l'avons donnée, c'est l'indication de l'AMM.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Dans l'indication de l'AMM, il n'y a pas cette restriction.

Francis Bonnet, membre de la CT.- L'expert a dit « la chirurgie c'est une fois », et il y a des patients qui se sont améliorés. A l'inverse, j'ai entendu que l'on ne connaît pas la durée du traitement, avec une possibilité d'échappement ou de récidive à l'arrêt.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Personnellement, je pense que cela ne va pas obéir à la loi du « tout ou rien ». Il est clair que tout polype, toute sinusite, ne doit pas requérir l'utilisation de ces biothérapies. Par contre, quand on est devant une polyposis naso-sinusienne sévère, c'est-à-dire avec tous les impacts sur la qualité de vie et d'autre part le fait d'avoir les corticoïdes, qu'ils soient locaux ou systémiques, puisque dans les critères d'inclusion il y a besoin qu'il y ait au moins une certaine fréquence de prise de corticoïdes systémiques pour être éligible, le fait de dire « vous devez d'abord passer par la chirurgie » est une restriction excessive, de mon point de vue, puisque l'AMM n'a pas mis cette restriction.

Je pense que de toute façon, dans les années qui viennent, tout cela va être épuré par tâtonnements, etc., puis les patients auront aussi leur mot à dire. Personnellement, je ne comprends pas cette restriction introduite par l'industriel, qui est une restriction par rapport à l'AMM.

Pierre Cochat, Président.- Nous devons néanmoins répondre à la question de l'industriel qui est « et », par rapport à l'AMM qui était « et/ou ». C'est pour cela que Claire, à juste titre, suggère que l'on complète la globalité de l'AMM et que l'on réponde sur le « et/ou », sur lequel tu peux avoir un avis différent du SMR insuffisant.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, c'est juste cela que je voulais dire. J'ai un avis différent, en sachant que dans les deux guidelines, il y en a une où la chirurgie n'est pas une condition sine qua non.

Pierre Cochat, Président.- J'ai bien compris le débat que tu as introduit en disant qu'à terme, peut-être qu'on ne passera plus par l'étape chirurgie. En tout cas, là, nous n'avons pas les données pour parler de cela. Nous prenons une question rapide.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Je vais dans le sens de ce qu'a dit Francis tout à l'heure. Nous avons entendu l'experte dire que la chirurgie pouvait être unique et sans qu'il y ait de récidive. Nous avons bien compris que dès que l'on arrêtait le traitement, les polypes repartaient à la hausse, donc il me semble que la question me paraît assez claire sur le fait que cela doit passer par la chirurgie.

Pierre Cochat, Président.- Nous n'allons pas relancer ce débat. Je propose que nous votions comme l'a indiqué Claire. Nous allons voter en réponse à la demande d'aboratoire, c'est-à-dire sur le « et », et dans ce cas, nous vous proposons l'alignement sur DUPIXENT, puisqu'il y avait un développement concomitant, c'est-à-dire une absence d'ASP, un SMR important et une ASMR IV. Pour le « et/ou », nous passerons par un vote entre SMR suffisant ou insuffisant, et nous verrons après. Je vous propose de vous prononcer d'embrée sur l'ensemble.

(Il est procédé au vote.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 22 votants. Madame Locher ne peut pas prendre part à ce vote compte tenu de son statut. Parmi les 22 votants, nous avons 22 voix pour un alignement sur DUPIXENT dans l'indication revendiquée par l'industriel. Par rapport au miroir, nous avons 21 voix pour un SMR insuffisant dans le reste de l'AMM et 1 voix pour un SMR suffisant.

Pouvons-nous adopter sur table?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, il n'y a pas de problème.

(La séance se poursuit.)

Michel Claret, Vice-Président.- Ce n'est pas fini. Nous avons encore un petit point sur NUCALA.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui. Je reviens sur NUCALA. Je voulais vous signaler que pour DUPIXENT, on avait demandé un statut de médicament d'exception dans cette indication, et il serait logique d'avoir également cette demande de médicament d'exception pour NUCALA dans la polyposie naso-sinusienne.

Par ailleurs, nous avions demandé une étude post-inscription d'observation dans cette indication, avec un objectif de décrire les patients, l'évolution clinique des patients et le nombre de recours à la chirurgie et aux corticoïdes. Nous avions fait cela pour DUPIXENT. Il serait bien de le faire aussi pour NUCALA.

Michel Clenet, Vice-Président.- Cela paraît logique. Puisque nous avons aligné, je crois qu'il faut aligner jusqu'au bout.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Voilà, c'est un alignement jusqu'au bout.

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