



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 janvier 2020

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. NASACORT – Extension d’indication

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Nous rappelons M. Daubert. Tous les membres peuvent assister aux débats et au vote.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C’était un dossier déprogrammé à la dernière commission. Nous n’avions pas eu le temps de le passer.

M. LE PRÉSIDENT.- Le chef de projet est [REDACTED]. Tu as la parole.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Nous voyons NASACORT, suspension pour pulvérisation nasale, à base de acétonide de triamcinolone pour des extensions d’indication d’une part dans le traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière aux enfants âgés de 2 à 5 ans et d’autre part, dans le traitement des symptômes de la rhinite allergique perannuelle à l’enfant et l’adolescent âgé de 2 à 17 ans.

Dans les indications initiales, la Commission avait considéré que le service médical rendu était modéré.

Pour cette spécialité, il existe de nombreux comparateurs qui sont d’autres corticoïdes administrés par voie nasale. Ils ont des indications avec des tranches d’âge variable, le plus jeune étant l’enfant à partir de trois ans.

Pour ce dossier, le laboratoire a fourni dans la tranche d’âge concernée deux études d’efficacité réalisée dans la rhinite allergique perannuelle et deux études de tolérance, une sur la vitesse de croissance des enfants et l’autre sur les effets, sur la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne.

Sur la base des données fournies, le laboratoire revendique un SMR modéré, comme le reste de l’indication, et une absence d’ASMR dans la stratégie thérapeutique.

Pour ce dossier, Jean-Christophe Mercier a préparé un rapport.

M. Le P^r MERCIER.- Merci beaucoup.

Je ne voudrais pas allonger la discussion, mais il y a un certain nombre de points à dire. La rhinite allergique est une pathologie très fréquente qui affecte tous les âges, en particulier depuis l’enfance jusqu’à l’adolescence. Ce n’est pas une pathologie sérieuse, à la différence du médicament que l’on vient de voir. La vraie question est de savoir si une rhinite allergique fait le lit d’un asthme. C’est la question fondamentale. Nous sommes titillés sur l’affaire. Si c’est vrai, il faut la prendre en considération. Sinon, il suffit de se moucher.

Une mise au point a été publiée récemment dans le *Lancet*. Vous voyez tous les traitements topiques et autres que l’on peut utiliser. Nous sommes plutôt entre les antihistaminiques, les corticoïdes et compagnie. Il y a deux mises au point qui ont été faites dans *Clinical immunology* et dans la revue des maladies respiratoires en français, montrant que,

finalement, les corticoïdes par voie intranasale sont probablement les meilleurs médicaments.

Si nous voyons les deux études cliniques d'efficacité de phase III, la première est non publiée. Il y a 319 patients, deux posologies étudiées. Il y a une supériorité de la dose 110 µg par jour démontrée par rapport au placebo. Finalement, sur un index nasal coté de 0 à 3, donc score total de neuf points, la différence significative n'est observée que sur un seul composant de ce score global. Nous sommes quand même, pardonnez-moi, un peu... On éternue !

La deuxième étude, je n'avais pas accès au papier, mais je l'ai eue grâce à [REDACTED] la date de 2009. Nous trouvons qu'il y a un tour de passe-passe. Sur le critère de jugement principal, qui s'appelle dans la publication en anglais « instantaneous TNSS », valeur de quatre scores individuels, la différence n'est pas significative, alors que le critère de jugement secondaire est négatif. Le tour de passe-passe, c'est que le critère de jugement secondaire va permettre de montrer une différence.

Nous prenons les deux études sur la tolérance. Au fond, nous pouvons dire que les corticoïdes par voie nasale, même si c'est la voie la mieux tolérée, chez l'enfant, cela aboutit à un retard de croissance significatif estimé à 0,45 cm par an avec un rattrapage de la croissance. Dame nature fait bien les choses. Quand nous arrêtons les corticoïdes ou que la rhinite allergique s'améliore, la croissance reprend.

Nous sommes devant un dossier fragile. Nous avons deux études, dont pour l'une, le critère significatif, c'est une composante d'un score global qui, lui, n'est pas effectivement différent. Dans la deuxième étude, le tour de passe-passe entre le critère de jugement principal et secondaire fait que l'on nous montre quelque chose de significatif. Nous n'avons pas de données de qualité de vie. Il y a un effet net sur la croissance.

Le rapport bénéfice/risque n'est pas vraiment favorable compte tenu de la bénignité des symptômes de la rhinite allergique, à la différence de l'asthme allergique du fait des exacerbations, dont certaines peuvent même être mortelles (asthme aigu et grave).

La question, c'est la rhinite allergique contribue-t-elle à l'évolution vers l'asthme ? Si la réponse est plutôt oui, on a envie de valoriser. Sinon...

Nous avons le choix d'aligner sur tous les SMR/ASMR donnés pour l'évaluation de ces médicaments par les commissions précédentes, c'est-à-dire SMR modéré, ASMR V, ou de dire que chez les deux à six ans, les éléments sont minces et il y a un effet significatif sur la croissance, et nous franchissons le pas du SMR insuffisant, mais il faudra tout réévaluer, ce qui pose un peu problème.

Voilà la question que je remets à la sagacité de la Commission entre deux choix.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous comprenons le risque sur la croissance. Dans les études, il n'y a eu aucun signe d'alerte.

M. Le P^r MERCIER.- Perdre 0,45 cm par an de taille, ce n'est pas considérable, surtout que les choses s'améliorent, les diamètres nasaux augmentant, ce qui fait que la rhinite et mieux

tolérée, en particulier la nuit. Finalement, nous sommes moins enclins à prendre les médicaments. Probablement, avec le temps, les choses s'améliorent.

La vraie question, c'est de savoir si cette rhinite allergique est le signe précoce d'une marche allergique. C'est ce que plaide M. Jean Bousquet, que connaît bien Bernard, qui est un pilier de JACI, parce qu'il publie de très nombreux états de l'art. Il a publié en 2019 un paquet de données complémentaires dans JACI.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons eu cette discussion à propos des APSI sur le lien entre rhinite et asthme.

M. le P^r NIAUDET.- Avons-nous une idée du passage plasmatique du médicament ? Si cela joue sur la croissance, il y a un passage. Cela a-t-il été étudié ?

M. Le P^r MERCIER.- Pas que je sache.

[REDACTED], pour la HAS.- Il y a la deuxième étude de tolérance.

M. Le P^r MERCIER.- Vous avez raison. Ils ont mesuré les taux. C'est un concept intéressant : quelque peu améliorer un retard de la croissance qui ne passerait pas par le système hypothalamo-hypophysaire. Peut-être que quand on a le nez bouché, on ne grandit plus.

C'est un dossier un peu... Mais nous avons envie d'argumenter.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour compléter.

[REDACTED], pour la HAS.- J'ajoute que le RCP mentionne que sur les traitements longs, même par voie intranasale, il peut y avoir un passage.

M. Le P^r MERCIER.- Il suffit de prendre le modèle de l'asthme. Tout le monde sait que les enfants asthmatiques graves ont des retards de croissance, notamment sur la taille, puisqu'il y a un effet systémique des corticoïdes inhalés. Là, nous sommes quelque part. En plus, sur la muqueuse nasale, beaucoup de médicaments sont utilisés (fentanyl par exemple) aux urgences pédiatriques, parce que nous n'avons plus besoin de voie veineuse. L'effet systémique est remarquable. C'est une muqueuse parfaitement vascularisée qui communique directement avec le cerveau. C'est une voie formidable.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour préciser ces données, vous avez un risque important identifié qui est le retard de croissance chez les enfants. Il y a une étude détaillée page 61, l'étude Skoner et al. de 2015. C'est une étude de phase IV de supériorité et tolérance, montrant que sur 298 enfants randomisés et traités, au cours de la période de pré-inclusion, la vitesse de croissance était de 6,70 cm par an dans le groupe de traitement et de 6,06 dans le groupe placebo. Après 12 mois, la vitesse de croissance moyenne ajustée était plus faible dans le groupe traité que dans le groupe placebo avec une différence de -0,45 cm par an, un intervalle de confiance que vous avez précisé et un p significatif.

M. Le P^r MERCIER.- Un demi-centimètre par an, ce n'est pas considérable.

M. le Dr KOUZAN.- Je suis d'accord avec les conclusions de Jean-Christophe. La balance bénéfice/risque est très discutable. Il n'y a quasiment pas de bénéfice. Concernant l'influence sur la croissance, nous voyons cela dans l'asthme. Actuellement, chez l'adulte, nous savons qu'il y a aussi, pour les corticoïdes inhalés, un effet systémique, mais qui ne passe pas nécessairement par l'inhibition du cortisol. C'est aussi un point d'interrogation chez l'adulte.

Pour le lien entre la rhinite et l'asthme, chez l'adulte, Jean Bousquet et compagnie, en 2000, on disait que l'inflammation commence dans le nez et se termine dans la bronchiole et il faut traiter les deux pour être synergique. Il y a eu un essai très bien fait, publié dans le JACI, il y a cinq ou six ans, qui a bousculé le paradigme. Je parle de l'adulte. C'était des asthmatiques qui avaient de la rhinite. Il y a eu randomisation entre traitement de la rhinite et placebo. Cela n'influait absolument pas l'évolution ou la symptomatologie de l'asthme.

C'est une étude qui n'a pas été longtemps discutée, parce qu'elle bouscule complètement la vision en vogue, mais en tout cas, il est clair, chez l'adulte, que le traitement de la rhinite ne doit être prescrit chez les asthmatiques que s'il y a rhinite. Nous savons que cela n'influence pas l'asthme.

Sur la question de la marche atopique, c'est-à-dire « je fais une rhinite à trois ans et un asthme à 15 ans », c'est également un concept qui n'est pas bien établi.

Nous savons que quand nous faisons une immunothérapie, chez les enfants qui ont une rhinite, il y a un effet de diminution de la fréquence de l'asthme. Mais concernant le traitement médicamenteux, je ne crois pas qu'il y ait de données particulières.

Pour revenir sur le dossier présenté par Jean-Christophe, il est vrai que, dans la conclusion, nous disons que si nous mettons un SMR insuffisant, il faut réévaluer toute la classe, mais c'est plutôt le rapport bénéfice/risque qui est médiocre voire nul.

M. le Dr DAUBERT.- Dans le prolongement des questions précédentes, Jean-Christophe a dit que tous les autres comparateurs avaient obtenu un SMR modéré.

M. le Dr MERCIER. Chez l'adulte et lors d'évaluations antérieures.

M. le Dr DAUBERT.- Était-ce sur des données d'efficacité et de tolérance supérieure à celles fournies pour NASACORT ?

M. le Dr MERCIER.- Je ne sais pas.

[REDACTED], pour la HAS.- En général, ce sont des produits anciens, donc nous avons très peu de données.

M^{me} le Dr BRAGUER.- Ce qui me gêne dans l'étude : l'âge moyen est de trois ans, le critère principal est la variation du score TNSS. Mais en fait, c'est de l'auto-évaluation du patient. Un gamin entre trois et cinq ans, il peut évaluer sa rhinorrhée, peut-être son nombre d'éternuements ?

M. Le P^r MERCIER.- Je suis d'accord. Et pour mesurer le volume des sécrétions, il faut des mouchoirs avec une balance, des mouchoirs connectés. Nous sommes dans la subjectivité la plus aléatoire.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est une évaluation par les parents.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Même !

M. Le P^r GUILLOT.- Sur l'évolution entre rhinite et asthme, je partage l'avis de Serge : nous sommes dans une maladie polygénique avec des expressions symptomatiques variées, évoluant au fil du temps en fonction de paramètres externes. Nous n'avons aucune démonstration de systématisation d'évolution de l'un vers l'autre ou inversement et que l'intervention sur la peau ou le nez ou le poumon puisse modifier ce qui va se passer vers les autres organes. Nous ne pouvons pas utiliser cet argument pour tirer vers le haut ce médicament dans cette tranche d'âge.

M. Le P^r MERCIER.- Alors, il faut aller sur un SMR insuffisant.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce sont des médicaments dont l'efficacité n'est pas évidente mais qui, sur le plan de la tolérance, n'ont pas d'effet délétère marquant, malgré la petite diminution de croissance. Je serais enclin à m'aligner sur l'adulte chez qui nous n'avons pas un niveau de preuve supérieur.

M. le P^r GUEYFFIER.- Un point de procédure. Le fait que l'on doive réévaluer les autres comme conséquence de notre décision d'aujourd'hui ne devrait pas être pris en compte.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous ne le faisons pas. Je signale simplement cela.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est pourquoi je disais que nous pouvons le faire et que tout est possible.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous votons pour le produit chez l'enfant, comme vient de le dire Jean-Christophe.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Même si cela ne doit pas être pris dans la décision, il y aura un impact par cohérence de vos décisions.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est plus la cohérence par rapport aux effets et aux effets indésirables retrouvés chez l'adulte qui, pour un produit certes un peu ancien, ont amené à cette évaluation modérée et V.

Sans autre remarque, nous pouvons passer au vote.

Le laboratoire demande un SMR modéré, qui est pour ?

M. le D^r BLONDON.- Quelle est l'indication ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Indiqué dans le traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle de l'adulte et de l'enfant de deux ans et plus. Vous vous prononcez sur l'enfant de deux ans et plus, puisque c'est l'extension d'indication.

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- Il y avait une indication au-delà de six ans.

[REDACTED], pour la HAS.- Il y a deux tranches d'âge en fonction du type de rhinite allergique. Pour la rhinite allergique saisonnière, la tranche d'âge concernée, ce sont les enfants de deux à cinq ans. Pour la rhinite allergique perannuelle, ce sont les enfants à partir de deux ans et les adolescents.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- L'AMM étant très large, par rapport à ce que vous aviez évalué précédemment, il y a deux entités.

M. le D^r KOUZAN.- Quelle est la tranche d'âge des essais dont vient de parler Jean-Christophe ? Cela conditionne.

[REDACTED], pour la HAS.- Dans première étude, ce sont des enfants de 6 à 12 ans, et dans la deuxième, des enfants de 2 à 5 ans.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela colle.

Sans autre question, le laboratoire demande un SMR modéré et une ASMR V. Qui est pour un SMR modéré ?

(Il est procédé au vote.)

SMR modéré : 3 voix

SMR faible : 10 voix

SMR insuffisant : 4 voix

Abstention : 1

L'ASMR demandée est V. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : unanimité

C'est SMR faible, ASMR V.