



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 septembre 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 – Audition– Extension d’indication

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Nous avons le quorum et le laboratoire est en salle d’attente.

*(Les représentants de Sanofi-Aventis rejoignent la web-conférence.)*

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.**- Aucun membre de la Commission siégeant aujourd’hui en commission n’a de lien ou de conflits d’intérêts.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Vous êtes trois à représenter le laboratoire ?

**M. LANSAC (Sanofi).**- Nous sommes quatre.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci d’être présents. Nous vous laissons 15 minutes pour la totalité de votre présentation.

Avant, le dossier DUPIXENT va être rappelé par [REDACTED].

[REDACTED], **pour la HAS.**- Bonjour à toutes et tous. La Commission a examiné début juillet une extension d’indication de DUPIXENT (dupilumab) dans le traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie. C’est l’indication de l’AMM et le laboratoire a sollicité un remboursement uniquement dans un périmètre restreint de la population, chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère, insuffisamment contrôlés par des corticoïdes systémiques et la chirurgie.

La Commission a estimé que le SMR était important dans l’indication et que l’ASMR était de niveau IV dans la stratégie thérapeutique.

Le laboratoire a transmis des observations écrites dans lesquelles il revendique un changement notamment des comparateurs cliniquement pertinents et une audition pour laquelle il a transmis son diaporama où il sollicite une ASMR de niveau III au lieu du niveau IV actuellement accordé.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Vous vous présentez et vous embrayez sur la présentation.

**M. LANSAC (Sanofi).**- Bonjour à tous. Merci M. le Président, Mesdames et Messieurs, de nous accorder cette audition pour notre spécialité DUPIXENT dans la polypose naso-sinusienne. Je suis Delphine Lansac, directrice accès au marché Sanofi en France. Je suis accompagnée du Docteur Marie-Anne Massuel, directrice accès au marché immunologie oncohématologie, du Docteur Benjamin Ferey, directeur médical immunologie, et du Professeur Olivier Malard, chef de service ORL et chirurgie de la face et du cou au CHU de Nantes.

Du fait du contexte particulier dans lequel nous sommes, nous sommes quatre intervenants répartis dans deux salles suffisamment grandes de façon à respecter les mesures de sécurité et à

mieux identifier l'orateur. Si c'est possible, je vais partager les diapositives communiquées pour les suivre plus facilement.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> MASSUEL (Sanofi).**- Je suis Marie-Anne Massuel. L'objet de l'audition est de solliciter pour DUPIXENT une ASMR de niveau III dans le périmètre de remboursement défini comme étant le traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et par la chirurgie.

Tout d'abord, nous aimerions survenir sur le choix de limiter le périmètre de remboursement aux patients qui bénéficient le plus d'un traitement par DUPIXENT. Ce choix se justifie par le niveau de quantité d'effet observée dans les études avec DUPIXENT. Comme vu sur la slide, dans l'étude SINUS 24, les résultats que ce soit sur des critères cliniques ou des critères de qualité de vie sont les mêmes dans la sous-population et dans l'analyse en ITT. De la même manière, dans l'étude SINUS 52, on voit que les résultats dans les deux populations sont complètement superposables.

Ce choix se justifie également par le besoin médical beaucoup plus important et non couvert chez les patients insuffisamment contrôlés par les corticostéroïdes systémiques et la chirurgie. Enfin, il se justifie par l'usage habituel de limiter l'utilisation des traitements biologiques aux patients les plus sévères.

Le Professeur Malard va décrire plus en détail la pathologie et les résultats avec DUPIXENT.

**M. le P<sup>r</sup> MALARD, pour Sanofi.**- Bonjour à tous, Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres de la Commission. Je suis le Professeur Olivier Malard, chef de service ORL chirurgie de la face et du cou au CHU de Nantes. Je m'occupe depuis une vingtaine d'années de patients souffrant de pathologies rhinosinusitiques, en particulier de polypose, ce qui occupe l'essentiel de mon temps.

À ce stade, il est important de rappeler la symptomatologie de la polypose et en particulier de dire combien nos patients en situation d'échec de la chirurgie et des traitements corticoïdes sont très invalidés. Cela peut paraître des symptômes anodins, le nez est bouché en permanence, il coule tout le temps. Ces gens vivent bouche ouverte et dorment mal, voire très mal. Ils ont un odorat sinon absent, au moins altéré. Le goût va avec. Les symptômes ont l'air banal, isolément. C'est un gros flume. Mais ils l'ont 24 heures sur 24, sept jours sur sept et toute leur vie. Il n'y a aucune tendance à la régression. Au contraire, la pathologie va en s'aggravant. Le handicap est sévère en particulier chez ces patients qui répondent mal au traitement de première intention. On sait que leur qualité de vie est extrêmement dégradée. Elle est tellement dégradée que toutes les études effectuées, chez les patients, puisque c'est fréquent, ayant un asthme et une polypose, ont une qualité de vie plus dégradée par leur polypose que par leur asthme, même s'il n'y a pas de risque vital avec la polypose. Cette pathologie ne met pas en jeu le pronostic vital, elle leur gâche la vie avec une qualité de vie médiocre, en particulier chez ces patients les plus sévères.

La difficulté, dans la polypose, c'est que l'on ne connaît pas très bien sa physiopathologie, en tout cas pas assez. On n'est pas capable d'identifier les phénotypes de patients en pratique clinique.

Cela a une conséquence immédiate dans les traitements proposés aux patients. C'est la grande difficulté que l'on a à prévoir la façon dont les patients vont répondre aux traitements médicaux et chirurgicaux à un stade donné. Nous avons affaire à des patients (c'est le problème de la prédictivité de cette réponse) qui vont récidiver très rapidement après un traitement médical et chirurgical et d'autres qui auront plutôt une bonne réponse à la chirurgie pendant des années parfois. La difficulté, c'est de définir les patients répondant bien à la chirurgie, mais une quantité de patients non négligeables qui ne seront pas de bons répondeurs et chez qui la chirurgie de deuxième intention (la reprise) est une mauvaise solution ou en tout cas pas une bonne solution.

Si nous reprenons en quelques mots (mais c'est connu maintenant) la stratégie de traitement en France, très cohérente avec les différentes recommandations européennes ou extra-Atlantique, un patient avec une polyposse nasale qui est gêné relève d'une corticothérapie intranasale, au long cours, continue, pluriquotidienne. Dans un petit nombre de cas, c'est suffisant. Dans trois quarts des cas, cette corticothérapie nasale pure topique est insuffisante, on doit recourir à une corticothérapie systémique.

La situation est difficile. Les corticoïdes par voie systémique sont extrêmement efficaces, mais il faut essayer de limiter cette corticothérapie à deux ou trois maximum corticothérapies per os 1 mg/kg/jour à quelques jours par an. Au-delà, on sait que le bénéfice risque n'est pas la faveur de la corticothérapie systémique même si les patients en bénéficient considérablement.

Pour un tiers des patients ayant un traitement médical bien conduit, une bonne observance, locale et systémique, auxquels on n'arrive pas à apporter une qualité de vie correcte, se pose la question de la chirurgie qui permet non pas de guérir la maladie, mais de remettre les compteurs à zéro. On enlève les polypes qui vont repousser à leur rythme. La chirurgie est une solution proposée régulièrement et donnant de bons résultats. Le problème, c'est la durée.

Nous savons aujourd'hui que quand nous proposons un traitement chirurgical à un patient, il n'est pas question de dire : « C'est terminé : vous êtes opérés, vous êtes tranquilles. » La repousse est immédiate, elle peut être très lente et tardive, mais pour la retarder, les patients doivent tous avoir en postopératoire une corticothérapie nasale. Bien souvent, dans ces situations, au bout de quelques mois ou années, il faut reprendre la corticothérapie par voie orale (toujours deux ou trois prises annuelles maximum).

À ce stade, pour être caricatural, on a deux catégories de patients : il y a des patients bons répondeurs à la chirurgie, tranquilles pendant des années, chez qui nous sommes à l'aise. S'ils récidivent au bout de 10 ans, nous pouvons proposer une chirurgie.

Nous avons une deuxième catégorie de patients chez qui c'est plus compliqué et pour qui nous n'avons pas de bonne solution : ceux qui récidivent rapidement. Nous avons du mal à les définir. Nous avons des patients qui ont des récives dès les premiers mois ou en tout cas dans les toutes premières années. La chirurgie est un échec relatif. Dans cette situation, il est difficile de proposer une reprise chirurgicale. D'ailleurs, les patients n'en veulent pas et nous n'avons pas de bonne solution pour eux.

Quand nous avons compris cela et dit cela et que nous regardons les résultats avec les études pivot dupilumab, une chose évidente, c'est la quantité d'effet. Cette quantité d'effet n'est pas juste une extraction de la population de la demande du remboursement. C'est l'ensemble de la population qui en bénéficie, mais en particulier celle pour laquelle la demande de remboursement est faite, celle des patients en échec de traitement chirurgical.

Sur ces résultats qui concernent les objectifs principaux, qui concernent à la fois les volumes de polype et la congestion (degré d'obstruction), les effets sont significatifs et extrêmement importants. Dans des situations d'échec chirurgical, ce sont des effets que nous n'obtenons pas en dehors de corticoïdes. Il n'est pas concevable aujourd'hui de mettre ces patients sous corticoïdes au long cours.

Autre résultat extrêmement intéressant, c'est celui de la qualité de vie : le NOT. C'est notre grand questionnaire de qualité de vie pour les patients atteints de pathologies rhinosinusiennes. Il prend en compte les symptômes du nez, mais aussi l'intégration sociale, la qualité de vie, le travail, le sommeil. Il a une quantité d'effet importante. Il a une NCID. Il est cliniquement pertinent. La caractéristique que nous n'avons pas avec les corticoïdes, c'est la rémanence. Tout du long du traitement, la qualité de vie se maintient pour les patients.

L'UPSIT, c'est l'évaluation de l'odorat. C'est le symptôme le plus difficile à corriger chez ces patients en situation d'échec. On a réussi à obtenir dans ces études la démonstration que l'odorat était amélioré de façon très importante et durable. Le bénéfice sur l'odorat se maintient toute la durée du traitement par dupilumab.

Il y a une chose essentielle pour nous, puisque nous luttons contre la consommation de cortisone, c'est l'épargne cortisonique. Si vous regardez les résultats poolés des deux études pivots, trois quarts des patients, 74 %, arrêtent la consommation de corticoïdes systémiques sous dupilumab. Nous n'avons jamais réussi à obtenir cela. C'est une préoccupation majeure pour nous. Cela l'est en pratique. Les patients en situation d'échec de chirurgie sont des consommateurs de corticoïdes. Nous avons du mal à les empêcher de consommer plus de deux ou trois fois par an, parce que la cortisone par voie systémique est redoutablement efficace, malheureusement cela ne dure pas dans le temps. Dès qu'ils arrêtent la cortisone, au bout de quelques jours, parfois deux ou cinq jours, rarement plus d'une semaine, ils ont une récurrence symptomatique.

L'épargne cortisonique chez les patients qui s'autoprescrivent souvent, c'est un problème pour nous. L'épargne cortisonique est majeure.

Pour résumer, le dupilumab apporte une réponse thérapeutique robuste en troisième intention. Il faut bien comprendre que dans cette situation de patients en récurrence chirurgicale, il n'y a pas de solution, il n'y a pas de comparateur, il n'y a pas de plan B. Avant, ceux que l'on avait étaient mauvais. Il s'agissait de proposer une nouvelle chirurgie dont nous savons que quand elle a échoué rapidement une première fois, elle le fera une deuxième fois et qu'en plus, ELLE est plus difficile dans les suites pour les patients. La quantité d'effet est significative sur les symptômes et la qualité de vie. En parallèle, nous arrivons à diminuer de façon conséquente la consommation

de cortisone systémique, ils ont juste une corticothérapie nasale, avec un profil de tolérance bon. Le dupilumab a maintenant un historique important.

Le bénéfice est important chez ces patients les plus compliqués chez qui nous n'avons pas d'alternatives thérapeutiques et les patients bénéficient d'un traitement extrêmement favorable sur les symptômes et sur la qualité de vie.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> MASSUEL (Sanofi).**- Comme nous venons de le montrer, les quantités d'effet avec DUPIXENT dans cette indication sont très importantes, cliniquement pertinentes, aussi bien sur des critères cliniques que des critères de qualité de vie, dans la population en ITT et dans la sous-population de patients insuffisamment contrôlés par les corticoïdes systémiques et la chirurgie.

Ce sont les patients pour lesquels le besoin médical est important et non couvert. Les solutions thérapeutiques actuellement disponibles ne sont pas suffisantes. Je ne reviens pas sur le bon profil de tolérance connu de DUPIXENT. C'est pour toutes ces raisons que nous sollicitons aujourd'hui une ASMR III dans la prise en charge de la polypose naso-sinusienne sévère chez les patients insuffisamment contrôlés par les corticostéroïdes systémiques et par la chirurgie.

Merci. Nous sommes à votre disposition pour les questions.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci beaucoup à tous les trois. Des questions arrivent. J'en ai une sur le plan de la stratégie thérapeutique. Si la corticothérapie générale était acceptable (et j'ai compris qu'elle ne l'était pas, et pas seulement dans cette indication), pouvons-nous en attendre des résultats équivalents à ce que propose le DUPIXENT ?

**M. le P<sup>r</sup> MALARD, pour Sanofi.**- Nous n'avons pas d'étude. On s'y refuse. Il n'est pas question de mettre des patients par voie systémique au long cours. Quand on autorise une petite cure à Noël pour sentir la saveur des aliments ou une deuxième ou une troisième fois dans l'année s'ils n'ont aucun facteur, nous retrouvons cela. Les patients le savent. Ces patients grignotent la cortisone tout le temps. Nous avons régulièrement des complications.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- J'ai été un des rapporteurs du dossier. Je suis pneumologue. Vous prêchez un converti pour l'ASMR III, dans la mesure où il est vrai que ce médicament modifie de manière très significative l'histoire de la maladie, ne serait-ce que la réduction extrêmement spectaculaire des besoins en corticothérapie par voie générale et des besoins de chirurgie.

Une des difficultés dans les dossiers de polype nasal et d'allergie ORL en général, c'est de faire comprendre la déconnexion entre quelque chose qui peut être perçu comme bénin et trivial et le fait que l'impact quand on a le nez complètement bouché en permanence entraîne une détérioration de la qualité de vie très très significative. C'était un commentaire.

J'ai une question qui ne sera pas résolue parce qu'il y a des obstacles réglementaires, je ne comprends pas la limitation du bénéfice du médicament aux patients ayant eu de la chirurgie dans la mesure où la chirurgie a des effets inconstants. On n'est pas capable d'identifier les

répondeurs au long cours. Je ne vais pas reprendre ce que disent les guidelines sur la chirurgie, qui disent qu'il y a beaucoup de débats sur le moment approprié, etc.

Personnellement, je pense que ce médicament est, toute proportion gardée, comme l'arrivée des antihistaminiques 2 dans l'ulcère de l'estomac qui a modifié la place de la vagotomie. Je pense que le médicament bénéficiera aussi au patient sans passer dans l'étape chirurgicale. Je ne comprends pas la restriction.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Combien de patients estimez-vous relevant de l'indication dans le périmètre restreint que vous avez défini : une dizaine par an en France, une centaine, un millier, avez-vous des idées ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> MASSUEL (Sanofi).**- Si je comprends bien la question, c'est le nombre de patients bénéficiant de DUPIXENT dans la restriction de population ?

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Oui.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> MASSUEL (Sanofi).**- Sur le calcul que nous avons fait sur la base du PMSI, puisque nous avons peu de données épidémiologiques en France, l'estimation est autour de 5000 patients, qui ont déjà été opérés ou une plusieurs fois aujourd'hui et non-répondeurs à cette chirurgie.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Merci beaucoup.

**M. le P<sup>r</sup> MALARD, pour Sanofi.**- Sur le commentaire, puisque ce n'était pas une question du Professeur Kouzan, je suis d'accord que probablement des patients pourraient en bénéficier très tôt. La question, c'est de se dire que cette maladie nécessite un traitement pour 30 ans probablement. L'observance n'est pas toujours facile. Nous n'avons pas la possibilité de définir les patients qui vont répondre à la chirurgie, mais nous avons à peu près 60 % des patients qui vont bénéficier de la chirurgie pour plus de cinq ou six ans. Un plus petit nombre de patients vont bénéficier pour une dizaine d'années.

L'idée de la restriction aux patients qui ont un mauvais résultat à la chirurgie, c'est d'épargner pour une dizaine d'années à un tiers ou un quart des patients, un traitement tous les 15 jours. C'était juste une réponse au commentaire.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- Sur la durée de traitement, M. Malard nous a expliqué que les corticoïdes systémiques étaient efficaces, mais que dès que l'on arrêta, cela redémarrait, que la chirurgie était efficace, mais les polypes repoussaient dès le lendemain et qu'il fallait reprendre les corticoïdes. Avec le DUPIXENT, il y a des résultats sur 24 mois et pas au-delà. Dans la logique, ce serait un traitement continu à vie ?

**M. le P<sup>r</sup> MALARD, pour Sanofi.**- C'est une excellente question à laquelle il est difficile de répondre. Au-delà des études que nous avons vues, nous n'avons pas de résultat. La question qui va se poser (nous sommes sur des questions de post-commercialisation), c'est : que faire au-delà d'un ou deux ans ?

Je peux répondre sur ma pratique dans la vraie vie. Ce serait de proposer au patient s'il en a envie, d'espacer, de faire une pause, de voir ce que cela donne si on arrête ou on espace, mais ce n'est pas le fruit de résultats d'étude.

Je suis d'accord : il faut des notions plus long terme. Ce sont des études que nous pouvons souhaiter après commercialisation.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.** - J'avais la même question que Serge.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.** - Je trouve vos résultats intéressants, mais le protocole que vous avez utilisé inclut à la fois des malades après chirurgie et des malades en alternative à la chirurgie. La stratégie proposée ne comporte que des malades déjà opérés et vous n'avez que des résultats exploratoires sur ce groupe de patients. C'est une limite majeure à votre protocole.

Si on se base uniquement sur les malades déjà opérés, il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent, mais dans le cadre du protocole, la chirurgie est un comparateur cliniquement pertinent éventuel aux malades traités et non opérés. Vous avez probablement une très bonne expérience du médicament, mais les résultats que vous apportez ne peuvent pas démontrer de façon scientifiquement claire la stratégie proposée.

**M. le D<sup>r</sup> FEREY (Sanofi).** - Dans nos études, nous avons 77 % des patients ayant au moins eu une chirurgie, donc près des trois quarts des patients. Pour la majorité d'entre eux, c'était deux chirurgies ou plus. Nous avons une représentativité par rapport aux résultats, sachant que les deux populations (en ITT et la population dont nous sommes en train de discuter) ont les mêmes résultats.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.** - Je suis d'accord, mais vous n'avez pas de sous-groupe préspecifié à l'écriture du protocole. Les résultats sont exploratoires, ils sont très intéressants, mais on ne peut pas les considérer comme démontrés et valides.

**M. le D<sup>r</sup> FEREY (Sanofi).** - C'est une population dont le besoin médical n'est pas satisfait. Elle en bénéficiera le plus.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.** - D'accord, mais pourquoi ne pas inclure que ces malades dans le protocole ?

**M. le D<sup>r</sup> FEREY (Sanofi).** - Au début des essais cliniques, cette étude internationale a pris en compte les habitudes thérapeutiques de prises en charge thérapeutique aux États-Unis, Japon et Europe. Il a été fait une méthodologie plus élargie.

**M. LE PRÉSIDENT.** - Qu'entendez-vous par méthodologie plus élargie ?

**M. le D<sup>r</sup> FEREY (Sanofi).** - Prenant en compte certes une majorité de patients après la chirurgie, mais aussi pour certaines pratiques (moins de 30 % des patients), une prise en charge par juste corticoïdes.

**M. LE PRÉSIDENT.** - Avec des inclusions faites, l'un ou l'autre était décidé comment ?

**M. le D<sup>r</sup> FEREY (Sanofi).**- Excusez-nous ces déplacements d'écran. Nous avons un seul et même support. Dans les critères d'inclusion, nous avons la possibilité de plusieurs profils de prise en charge et cela a été fait en fonction du pays. Il n'y avait pas préspecifié au protocole un ratio déterminé à une prise en charge ou une autre.

**M. le P<sup>r</sup> MALARD, pour Sanofi.**- La très grande majorité, trois quarts, avait eu un traitement chirurgical voire deux. J'aurais été embêté si les résultats n'avaient été obtenus que dans la sous-population. Quand nous regardons les résultats de la population ITT et la population de remboursement, il n'y a pas de différence.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous vous remercions. Nous devons garder du temps pour une discussion entre nous. Merci pour votre présentation et votre participation. Au revoir.

*(Les représentants de Sanofi-Aventis quittent la visioconférence.)*

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Je rappelle que dans le tchat, le laboratoire a accès au contenu. C'est pour modérer la parole. Le laboratoire a accès à ce que vous écrivez.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Serge, tu veux dire un mot sur l'expertise.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Le DUPIXENT qui a l'AMM et est remboursé pour l'asthme sévère entraîne une modification très significative de l'histoire naturelle de la maladie des polypes. C'est pourquoi je trouve que la revendication de l'industriel d'un ASMR III est compatible avec le fait que cela modifie très franchement l'histoire naturelle des polypes.

C'est le même questionnement que pour l'asthme. Est-ce qu'on doit poursuivre les biothérapies ad vitam æternam ? Est-ce que, quand cela se calme, on peut espacer et faire des pauses ? On ne connaît pas la réponse. Même pour le XOLAIR disponible depuis une dizaine d'années, des gens font des pauses, des espacements, mais la réponse n'est pas connue pour l'asthme ou les polypes.

Je ne comprends pas pourquoi le médicament ne peut pas bénéficier à tous les patients, y compris ceux qui n'ont pas de chirurgie, parce que cela économise la chirurgie de manière extrêmement significative.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.**- Pour rebondir sur ce que vient de dire Serge, ce qui me pose problème dans le dossier, c'est qu'à l'évidence, le médicament ne sera pas prescrit dans le périmètre de remboursement, mais par les ORL dans le périmètre de l'AMM qui est celui de l'étude. C'est clair. Probablement, l'ASMR demandée correspond à un sous-groupe où le bénéfice paraît peut-être plus important, mais il sera étendu dans la pratique clinique à une grande partie des patients.

**M. LE PRÉSIDENT.**- C'est très probable, en effet.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Je rejoins assez Serge Kouzan sur le sujet. Sa première AMM était sur la maladie atopique. Il avait un ASMR de niveau III, en dernière ligne, si j'ose dire, après échec ou intolérance à la ciclosporine.

La démonstration n'est pas mal faite et la quantité d'effet est forte. La qualité de vie, qui est sûrement un élément important dans la maladie, comme souligné, a été étudiée en critère secondaire hiérarchisé. L'interprétation de ces données a priori est recevable, vu que tous les éléments au-dessus sont sortis significatifs. Je pense que c'est un produit qui apporte quelque chose de nouveau pour les gens en impasse thérapeutique.

La question de Françoise sur le fait qu'une trentaine de pour cent de patients n'ont pas eu de chirurgie reste un facteur limitant. Est-ce que cela suffit à condamner l'ASMR III ? Je n'en suis pas persuadé. Cela me paraît un produit qui peut changer la vie de ces patients de manière précise.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- IV, ce n'est pas une condamnation.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Nous sommes d'accord. Bien sûr que non. Mais si nous nous référons à la dermatite atopique, nous sommes dans le même type de réponse.

Nous avons pas mal d'expérience, puisque cela fait cinq ou six ans que le produit est manipulé en dermatologie. Pour le long cours, je prends à mon compte ce qu'a dit le Professeur Malard. En général, nous espaçons et nous regardons avec le patient si la symptomatologie récidive. Si c'est le cas, nous reprenons les espaces-temps habituels. On navigue à vue. Il n'y a que les études de vraie vie à franchement long terme qui donneront la réponse. On ne peut pas leur reprocher. L'étude est à 52 semaines, ce qui n'est pas mal, avec une persistance de l'effet.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Je rappelle l'historique de la discussion. Il n'y a aucun doute que le DUPIXENT est un médicament efficace. Nous l'avons dit. Le problème, comme l'a souligné Françoise, est un problème de doctrine de la Commission. Nous allons donner un ASMR III pour des raisons de stratégie du laboratoire sur un sous-groupe de patients qui a été décidé en post-hoc et par conséquent, à mon avis, c'est de donner un mauvais exemple au laboratoire alors qu'ils auraient parfaitement pu demander le périmètre de remboursement de l'AMM et qu'ils l'auraient eu.

Je suis d'accord avec Serge. Pourquoi n'ont-ils pas demandé dans le périmètre de l'AMM où nous aurions donné un ASMR III sur les données de la présentation ?

Cela me gêne de donner un ASMR III et de faire une jurisprudence sur un produit sur lequel ils ont demandé le remboursement sur un périmètre restreint sur une étude post-hoc. C'est un problème purement de doctrine. Nous sommes d'accord sur le reste et sur le fait que c'est un médicament efficace. Il n'y a pas de doute. C'est un problème de discussion de doctrine de CT.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Je suis entièrement d'accord avec toi.

**M<sup>me</sup> SIMONIN.**- J'insiste sur la qualité de vie. Les patients ne peuvent pas respirer, ils ne sentent plus rien, ils n'ont plus d'odorat. L'étude de qualité de vie présentée est très significative. Je suis d'accord avec Michel Clanet pour dire que les études auraient dû couvrir le périmètre de l'AMM, mais le besoin est non couvert.

Demandent-ils une ISP ? Quand le besoin est non couvert, nous pouvons passer par le biais de l'ISP. Je ne vois pas pourquoi pénaliser les patients dans l'accès au médicament parce que le laboratoire ne fait pas ce qu'il faut et l'étude était solide pour avoir une ASMR III s'ils avaient demandé le périmètre de remboursement de l'AMM.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Sont-ils pénalisés ? Est-ce qu'ils n'ont pas accès ? Est-ce un produit sur la liste en sus ?

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- C'est une injection sous-cutanée, elle est faite à l'hôpital.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Avec ASMR IV et SMR important, les malades y ont accès.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Vous n'évaluez pas en fonction des conséquences même si on comprend les préoccupations d'accès. Un médicament avec un SMR et une ASMR, c'est une indication extrêmement forte de la Commission pour que le médicament soit disponible et accessible. Je ne crois pas que le niveau d'ASMR IV ou III doit être défini en fonction des conséquences, mais en fonction des données et des limites évènements et de la demande du laboratoire.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Je ne comprends pas la discussion sur le sous-groupe. Ils ont évalué après ou sans chirurgie. Il y a des résultats significatifs dans les deux sous-groupes, il n'y a pas d'interaction. Ils demandent uniquement dans le sous-groupe post-op. C'est une question de stratégie qui n'est pas évidente à comprendre, peut-être pour restreindre la population et du coup demander un prix plus fort. À part cela, je ne vois pas la justification. Mais je ne vois pas en quoi cela nous légitimerait à donner un ASMR IV au lieu d'un ASMR III. La population restreinte a le même bénéfice. Je ne comprends pas la discussion sur la condamnation de la stratégie du laboratoire.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Il y a un deuxième élément. Si tu prends le sous-groupe des malades déjà opérés, il n'y a pas de comparateur. Si tu prends l'entièreté du protocole, le comparateur (il l'a dit lui-même) aux patients qui ne sont pas opérés, c'est la chirurgie. C'est une deuxième subtilité.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Il n'y a pas de comparateur chirurgical. Chez les patients non opérés, il n'y a pas eu d'offre chirurgicale.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- La chirurgie pourrait être comparateur.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- C'est un autre plan d'expérience. Je pense que ce n'est pas le problème. Nous avons arguments pour penser que nous pourrions économiser des chirurgies s'ils le connaissent en pré-op, mais ce n'est pas le problème.

Je ne vois pas pourquoi pénaliser le laboratoire là-dessus. Il faut les inciter à élargir leur population. Ils ont les moyens.

Autre point important, déjà dit, il faudrait inscrire dans l'avis de fortement les inciter à faire une étude de suivi, randomisée, d'interruption après un certain temps, disons six mois ou un an de traitement : faire des études d'interruption pour vérifier que la poursuite est bien associée au même genre de bénéfice que lors de l'initiation au traitement. C'est insuffisamment étudié. Cela commence à venir dans les traitements coagulants. Il y a beaucoup de traitements chroniques où se pose la question de la durée du traitement. Il faut inciter les laboratoires à faire ce type d'étude.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Tout à fait.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Notre difficulté provient du fait que, comme dans l'asthme, il y a une stratégie de step-up therapy et step-down. L'association de traitements s'adapte à la sévérité et à l'évolutivité. Nous sommes peut-être dans le même cas. D'où la difficulté d'évaluer par une quantification d'ASMR un bénéfice plus ou moins important en fonction du type de malades et de son évolutivité. C'est pareil pour l'asthme. Qu'en pensez-vous ?

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Je dirais que c'est pareil pour les MICI, les spondylarthrites ankylosantes. C'est la problématique de l'influence de la biothérapie sur la maladie de fond.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Nous partons sur un traitement qui serait a priori continu et à vie sauf à démontrer ce que vient de dire François sur des essais d'arrêts thérapeutiques.

Concernant la tolérance, dans l'étude rapportée, il y a quelques effets secondaires : 2 ou 3 % des patients arrêtent le traitement pour des effets secondaires. Ma question s'adresse à Serge et Bernard qui ont l'expérience du produit dans d'autres indications, dermatite atopique et asthme. Y a-t-il des données de tolérance au long cours, au-delà de deux ans ?

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Il y a quelques données pour l'asthme. Je vis avec la notion que ce médicament est bien toléré.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- J'ai la même expérience. Il y a un observatoire sur la tolérance à long terme. Il est en cours d'implémentation. Je ne peux pas donner les résultats, mais les gens supportent. Ce qui gêne le plus les gens est des conjonctivites blépharites qui surviennent souvent en début de traitement, mais qui souvent régressent par la suite.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Je pense qu'il faut passer au vote.

La question de l'ISP, nous avons une réponse ?

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Il n'y a pas de demande.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Il n'y a pas de demande.

Pour le SMR, il n'y a pas de demande non plus, donc pas de changement.

Pour l'ASMR, la question, d'après votre discussion, est entre III et IV. J'insiste sur les problèmes méthodologiques qui argumentent moyennement la demande, mais il est vrai que les arguments donnés sont entendables.

*(Il est procédé au vote par appel nominal.)*

Résultat du vote :

ASMR III : 9 voix

ASMR IV : 10 voix

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- C'est donc le maintien de l'ASMR IV à une voix près. Ils avaient des remarques sur les comparateurs cliniquement pertinents. Dans l'indication demandée, en échec des corticoïdes et de la chirurgie, nous avons retenu comme comparateurs les corticoïdes et la chirurgie. Cela dépend du délai d'échec de cette chirurgie. Vous n'avez pas restreint le périmètre de remboursement au seul échec des chirurgies dans l'année qui suit. Dans les études, les patients étaient en échec de chirurgie de plusieurs années. On était à distance de l'échec.

Le laboratoire souhaite qu'il n'y ait pas de comparateur cliniquement pertinent. Nous voulons votre avis. Voulez-vous maintenir ou pas cela comme c'est écrit, sur la base des arguments que vous aviez énoncés lors de l'examen et que je viens de rappeler ?

**M. LE PRÉSIDENT.**- Je ne sais pas si vous avez des commentaires. Un commentaire important, c'est que la chirurgie n'est certainement jamais la même. En faire un comparateur est quelque chose de fondamentalement délicat. C'est un point de vue personnel. Ils avaient dit qu'il y avait des consensus sur les chirurgiens ORL. C'est vrai, mais je ne sais pas si dans le cadre d'une étude, les règles du type de chirurgie ont été suffisantes pour en faire un comparateur de qualité au même titre qu'un produit type médicament.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Pour prendre en compte cela, puisqu'un comparateur cliniquement pertinent, c'est ce qui peut être proposé au même niveau de la stratégie thérapeutique, nous pouvons moduler en disant que la chirurgie peut être proposée dans certains cas, notamment quand on est à distance de l'échec de la dernière chirurgie. J'ai cru comprendre de l'intervention du professeur que, quand on est vraiment à distance, on peut reprendre une chirurgie. La problématique, c'est quand cela récidive très vite après une chirurgie.

**M. LE PRÉSIDENT.**- C'est surtout un produit d'épargne corticoïde.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Mathilde présente bien les choses. Si les patients ont eu la chirurgie il y a longtemps, il y a une alternative possible pour le malade : soit nous faisons une chirurgie, puisqu'une chirurgie qui marche longtemps remarche longtemps, soit nous proposons le DUPIXENT. Mathilda a bien résumé la situation.

**M. LE PRÉSIDENT.**- La chirurgie ne dure pas toujours très longtemps dans ces cas-là et des patients sont opérés tous les ans.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Ce n'est pas un comparateur pertinent.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Cela dépend des patients. Je m'étais entretenu avec un collègue ORL qui disait que la durée de l'effet après la chirurgie était le facteur de réintervention ou pas. Après plusieurs années, ils réopèrent. Si le malade rechute à moins d'un an, comme il le disait, cela pose le problème de la récurrence de la chirurgie et ils ne le font pas. Il y a des phénotypes qui sont plus agressifs et évoluent plus rapidement que d'autres. La chirurgie peut être un comparateur. Chez les patients qui récidivent rapidement, elle ne l'est plus.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Cela rejoint ce que je disais. Cela peut être le phénotype, la technique chirurgicale et l'expérience du chirurgien, etc. Il y a sûrement une part de phénotype et une part d'acte. Nous marchons un peu sur des œufs, mais nous pouvons le formuler comme cela.

L'autre chose importante est ce qu'avait dit François, c'est faire une étude de suivi. Nous pouvons assortir nos conclusions d'une recommandation d'étude de suivi et aussi l'étude en vie réelle.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Oui, on peut demander une étude de suivi pour évaluer le taux de reprise de chirurgie, l'épargne cortisonique en vie réelle et il y a une autre demande au regard des incertitudes sur la durée de traitement. Comme nous n'avons pas de données au-delà d'un an, il s'agit de prévoir des études d'interruption pour vérifier s'il est utile ou nécessaire de poursuivre ad vitam æternam le traitement.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Personnellement, je ne préconiserai que la deuxième proposition, des études sur plusieurs années pour voir l'effet de l'interruption plusieurs années après l'initiation du traitement.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.**- Pourrions-nous préciser, puisque cela semble sortir de nos débats que nous pensons que le médicament devrait être disponible dans l'indication de l'AMM et non pas seulement dans le périmètre restreint du périmètre de remboursement ?

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Bien sûr, cela y est déjà, Hugues, dans vos recommandations.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.**- Merci. Je n'ai pas relu suffisamment attentivement.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Il faudrait mettre au vote les comparateurs avec la phrase sur la chirurgie qui sera modulée pour certains patients uniquement, et lorsqu'on est à distance de la chirurgie en échec et le maintien des corticoïdes. Il faut voter le maintien des CCP versus la suppression, qui était la demande du laboratoire. Nous allons ajouter la demande d'étude.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Je propose de voter pour ou contre le maintien des CCP.

*(Il est procédé au vote par appel nominal.)*

Résultat du vote :

Pour le maintien : 19 voix (unanimité).

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Dernier point, comme vous demandez une étude en vie réelle, je vous propose de l'assortir d'une demande de réévaluation sur la base de ces données. Je voulais voir avec vous la notion de délai. Je ne sais pas si vous êtes plutôt sur trois ou cinq ans, délais classiques. Cinq ans, cela laisse plus de recul. Trois ans, c'est un peu court.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Cela dépend du nombre de patients. Il y en a pas mal.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Je pense que cinq ans, c'est mieux. Quand on fait le parallèle avec l'asthme, le XOLAIR et les autres biothérapies, trois ans, ce sera trop court.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Tout à fait d'accord.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- D'accord. Nous partons pour une réévaluation de ce médicament à cinq ans sur la base des données d'usage et, nous l'espérons, des données de stratégie qui ne seront peut-être pas disponibles à cinq ans.

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