



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 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. ITULAZAX – Inscription

M. LE PRÉSIDENT.- M^{me} Mathonière est là ?

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Oui, je la fais entrer. Il n'y a pas de déport et M^{me} Mathonière n'a pas de lien susceptible de la mettre en situation de conflit d'intérêts.

(L'expert rejoint la séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour Madame Mathonière. Merci de vous prêter à cette expertise.

[REDACTED], pour la HAS.- ITULAZAX : pour ce produit, le laboratoire demande une inscription sécurité sociale et collectivités publiques. Il s'agit d'une spécialité à base d'un extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau. Le produit est indiqué dans le traitement de la rhinite allergique modérée à sévère, associée ou non à une conjonctivite, déclenchée par les pollens appartenant au groupe homologue du bouleau.

Le laboratoire sollicite un SMR modéré et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique. Pour cela, il a déposé notamment une étude de phase III en double aveugle randomisée.

Je pense que nous pouvons laisser la parole à M^{me} Mathonière. Je vous signale que Serge Kouzan est membre référent sur le dossier.

M^{me} le Dr MATHONIERE.- Bonjour, Monsieur le Président et nos vice-présidents. Un coucou à Françoise. Je ne vois que deux images. Je ne sais pas si vous m'entendez bien. Je fais au mieux.

ITULAZAX est un médicament proposé pour la rhinite allergénique au pollen du groupe homologue du bouleau, qui concerne à peu près 57 % de la population adulte de 18 à 65 ans (c'est la demande, il n'y a pas d'extension à l'enfant pour l'instant) avec conjonctivite associée dans 82% des cas, et asthme allergique entre 10 à 40 % des cas (à revoir avec votre pneumologue). Vous avez déjà vu plusieurs dossiers de pollens de graminées, mais c'est le premier comprimé concernant un pollen d'arbres.

La gêne peut altérer notablement la qualité de vie avec retentissement sur le sommeil, la cognition, les activités scolaires et professionnelles, les activités sociales, d'autant plus que les symptômes sont intenses : rhinorrhée, obstruction nasale, éternuements en salve, prurit nasal et/ou oculaire. Il y est associé, concernant cet allergène, un fréquent syndrome oral (dans environ 60 % des cas) à type d'œdème oropharyngé, irritation ou prurit pharyngés, parfois réactions anaphylactiques, témoin d'une allergie croisée avec la pomme ou la noisette (les protéines allergéniques étant très proche de celle du bouleau argenté, le Bet V1).

Les patients sont souvent polysensibilisés (dans l'étude de phase trois, cela concerne environ 66 % des cas) : l'allergie au pollen du ghb bouleau, noisetier, aulne et charme pour les bétulacées,

chêne et hêtre pour les fagacées. Cela arrive en France en troisième position après celles aux acariens et graminées.

Nous disposons dans le rapport de quatre études, dont la principale est l'étude de phase III TT04. Elle est d'une durée de 32 semaines avec, comme critère de jugement principal, le score total combiné des symptômes allergiques et de consommation de médicaments à visée symptomatique. Il y a de multiples critères secondaires de jugement (DSS en période pollinique du bouleau et toute la saison pollinique des bétulacées, et le TCS pendant la saison pollinique). Je laisse juger nos statisticiens d'affiner, les essais me paraissant d'un bon niveau de preuve avec un bénéfice significatif, cliniquement pertinent, à peu près du même niveau que les dossiers précédents. Le critère principal est amélioré de 3 points, les critères secondaires retrouvent des réductions de 37 et 33 % sur la DSS et le TCS. L'effet sur la réduction de la consommation de médicaments symptomatiques, de la réduction de jours sévères, l'augmentation du nombre de jours avec « gêne minimale » du groupe actif par rapport au groupe placebo relatent également un effet clinique pertinent. On a aussi une étude très intéressante l'étude TT03, en chambre d'exposition environnementale, avec exposition de l'ensemble des arbres du ghb pour la recherche de la dose adéquate au traitement. Elle va également en ce sens et permet une analyse de la qualité de vie.

ITULAZAX est donc la première spécialité d'immunothérapie allergénique indiquée dans l'allergie au pollen du ghb. Il se compose d'un extrait allergénique standardisé de pollen de bouleau blanc, en lyophilisat oral, en seconde intention dans la prise en charge étiologique et préventive, chez l'adulte, de la rhinite modérée à sévère, associée ou non à une conjonctivite déclenchée par ce pollen, insuffisamment contrôlée par les traitements à visée symptomatique (les antihistaminiques et corticoïdes locaux). Le diagnostic de cette rhinite repose sur l'interrogatoire, les prick tests et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de ghb. Point important, la première prise de lyophilisat oral doit être effectuée sous une surveillance médicale de 20 à 30 minutes. La posologie recommandée est d'un par jour, sous la langue une minute, sans absorber d'aliment ou boisson dans les cinq minutes suivant la prise. L'éviction de l'allergène n'étant pas possible, la désensibilisation est une seconde intention après les traitements à visée symptomatiques, pour une durée d'environ trois ans, chez un patient motivé (car c'est long), ayant une gêne importante. Pour obtenir l'effet clinique recherché, il est souhaitable de commencer le traitement au moins quatre mois avant la saison pollinique (qui pour le bouleau, est de mars à avril) et de continuer pendant toute cette saison. Le traitement doit être interrompu l'année suivante s'il n'est pas observé d'amélioration significative la première saison. Pour rappel, il n'y a pas de spécialité strictement comparable. Les APSI que vous avez revus en février 2018 (sous cutanés ou sublinguaux) sont en troisième intention quand les lyophilisats existent. Les APSI (allergène préparé spécialement pour un seul individu) n'ont pas le statut de spécialité pharmaceutique. L'avantage des lyophilisats est d'être à dose unique et délivrés dans les officines de ville, sur un ordonnancier standard, sans précaution de conservation au réfrigérateur. Le patient peut poursuivre son traitement à son domicile, après la surveillance médicale pour la prise du premier comprimé. Le besoin n'est donc que partiellement couvert dans cette prise en charge, d'où l'intérêt de mettre à la disposition des patients dans cette allergie une spécialité

pharmaceutique dont l'efficacité et la tolérance sont documentées dans le cadre d'un développement clinique répondant aux critères de l'AMM.

La qualité de vie est évaluée dans l'essai TT04, basée sur un questionnaire classique, le RQLQ (échelle de 0 à 6), relevé une fois par semaine, et conclut également à un effet cliniquement pertinent pdt la saison pollinique du ghb. Concernant la tolérance, les études notifient 82 % d'effets indésirables qui, dans la majorité des cas, sont des manifestations attendues essentiellement locales, de légères à modérées, en lien avec la prise sublinguale du comprimé (prurit et irritation de la gorge d'une durée d'environ 10/15 minutes, parfois notés jusqu'à sept ou huit jours), sans effet systémique relevé. 8 % des patients versus 2 % dans le groupe placebo ont arrêté le traitement pour effet indésirable, d'où l'importance de l'adhésion du patient pour ce traitement.

Le PGR ne relève pas de risque important particulier autre que ceux déjà observés avec les autres comprimés sublinguaux d'allergènes déjà commercialisés. Un risque important potentiel est noté concernant l'exacerbation d'un asthme allergique ou d'une œsophagite à éosinophiles. Le PSUR ne note pas de signalement nouveau de tolérance qui pourrait modifier le rapport bénéfice/risque. Il y a deux signaux (nausées et dyspnée) qui sont en cours d'évaluation, sans mise en place de mesures additionnelles de minimisation du risque.

Les données issues du RCP concernant les effets indésirables (rhinoconjonctivite exacerbée, essentiellement les premières minutes, syndrome oral, dysgueusie, prurit auriculaire, douleurs abdominales, urticaire, gêne thoracique, réaction anaphylactique de fréquence indéterminée) sont des risques connus chez les patients recevant une immunothérapie allergénique et considérés comme un effet de classe.

Le rapport bénéfice/risque me paraît donc favorable. La population cible de 130 000 patients est honnête. Une étude concernant l'extension d'indication aux enfants de plus de cinq ans, ce qui serait cliniquement intéressant, est en cours. Nous avons l'extension obtenue pour le GRAZAX et l'ORALAIR (comprimés sublinguaux de graminées).

Je serais personnellement en faveur d'un alignement du SMR et ASMR sur ceux des spécialités déjà commercialisées pour les pollens.

Merci de votre écoute. À votre disposition et bon appétit pour après.

M. LE PRÉSIDENT. - Serge, tu nous en parles aussi, de ton côté.

M. LE D^r KOUZAN. - Je ne vais pas tout reprendre. Je vais plaider deux ou trois points. C'est un dossier très correctement mené avec les N-point, les calculs d'effectif, la pertinence de la différence observée, tout à fait en ligne avec les différentes guidelines notamment la World Allergy organisation.

Cela consiste à prendre un comprimé quelques mois avant le début de la saison, et de regarder l'effet sur les symptômes.

Je ne sais pas partager, j'ai essayé et cela n'a pas marché. J'ai envoyé dans le commentaire une courbe avec des machins bleus et verts. Cette courbe montre l'effet sur le symptôme total, en bleu traitement et en gris placebo, tout au long de la saison. Le grand pic vert, c'est le pic pollinique du bouleau et les pics en bleu et rouge, ce sont les pics polliniques des arbres apparentés. Sur le N-point principal, la modification est très sensible. Dans les chiffres, c'est une modification de -3 points qui est très cliniquement pertinente, -39 %.

Il y a une étude en chambre d'inhalation, bien faite, montrant que cela a un bon effet thérapeutique. Sur le plan biologique, bien que ce ne soit qu'une seule saison, il y a une ébauche de switch sur le plan immunologique avec l'apparition d'anticorps anti-IgG4 spécifiques pouvant augurer d'une modification de la réactivité immunologique.

Ce qui serait intéressant de demander par la suite, c'est de savoir quel est l'effet persistant après la poursuite du traitement lors des saisons suivantes.

Je pense que c'est un dossier très bien mené. L'essentiel de ce que je voudrais communiquer, ce n'est pas un alignement sur les précédents (puisqu'il y a eu plusieurs évaluations et elles varient), mais très clairement, pour moi, cette étude est de meilleure qualité que celle de RAGWIZAX vue récemment. Je plaide pour que l'effet soit modéré et que l'ASMR soit IV. Mais c'est de la cuisine interne.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci Serge. Y a-t-il des questions ?

M^{me} le D^r GARNIER. - J'ai deux interrogations sur la pertinence du delta du score total combiné, vous dites qu'il est de 3 et qu'il est cliniquement pertinent. Est-ce que vraiment cela représente quelque chose d'important ?

La deuxième interrogation concerne les traitements concomitants, qui étaient autorisés, notamment antihistaminique, corticoïdes par voie nasale et collyre antihistaminique. Comment tout cela a pu jouer dans la réponse clinique ?

M. le D^r KOUZAN. - Est-ce que je laisse notre invité répondre ?

M. LE PRÉSIDENT. - Comme vous voulez.

M. le D^r KOUZAN. - Je vous en prie, Madame.

M^{me} le D^r MATHONIERE. - Sur les traitements secondaires, je vous laisse juge avec les statisticiens. Sur les traitements, desloratadine et les traitements symptomatiques, cela me paraît tout à fait correct. C'est usuel. Nous l'avons aussi sur les dossiers équivalents. Ce sont des traitements de premier recours, symptomatiques, classiques.

Je ne sais pas si j'ai bien répondu à la question. Cela me paraît pertinent comme utilisation, et comme critère, c'est dans les critères de jugement.

M. le D^r KOUZAN.- En fait, dans ces essais, il y a à la fois un critère global qui additionne l'effet sur les symptômes et l'effet sur les médicaments. L'importance de la réduction, c'est 39 % alors que c'est un seuil de 20 % fixé comme médicalement pertinent par les organisations internationales. Nous sommes largement au-dessus.

Quand nous décortiquons la différence entre les symptômes et la différence entre les médicaments pris, c'est significatif des deux côtés. Nous avons moins de symptômes alors qu'en plus, les patients ont pris moins de traitements symptomatiques.

M^{me} le D^r MATHONIERE.- Tout à fait.

M. LE PRÉSIDENT.- J'ai une question naïve. Comment cela se fait-il qu'on ne s'intéresse au bouleau que maintenant ?

M^{me} le D^r MATHONIERE.- Les graminées ne sont pas de très vieux dossiers. C'est 2007, 2008. Il y a eu un grand laps de temps avant de s'intéresser aux pollens d'arbres. L'acarien a été fait relativement vite. Je n'ai plus la date de l'ACARIZAX. Et l'ambroisie, je crois que c'était en février. C'est très étonnant, surtout en région parisienne. Le bouleau argenté, c'est un arbre extrêmement fréquent en région parisienne.

M. le P^r MERCIER.- C'était en trait d'humour, je voulais savoir s'il y a une demande d'ISP, puisque de nombreux compatriotes sont allergiques au bouleau/bouleau.

M. le P^r GUILLOT.- Merci à Florence et Serge. Je n'ai pas compris dans l'étude si c'était de l'add-on en plus de traitement histaminique. Et il y a une petite discordance dans les revendications du laboratoire entre l'indication concernée qui ne parle pas de deuxième ou de troisième ligne et l'ASMR qui est chez des patients insuffisamment contrôlés.

Comment se prononcer : sur l'AMM, sans tenir compte du traitement de base ou comme la revendication de l'ASMR en deuxième ligne ?

M. LE PRÉSIDENT.- C'est pertinent.

M. le D^r KOUZAN. Nous sommes clairement en deuxième ligne. Cette thérapeutique vient en add-on par rapport aux traitements habituels. Nous voyons l'influence de cette thérapeutique sur la baisse des traitements habituels pris.

En plus, dans les critères d'inclusion, les patients devant être inclus, contrairement à RAGWIZAX, avaient une rhinite modérée à sévère insuffisamment contrôlée par les traitements habituels. C'est clairement en deuxième ligne en add-on.

M^{me} le D^r MATHONIERE.- Je ne sais pas avec qui je communique, c'est [REDACTED] ?

C'est clairement un traitement de seconde intention. Le premier traitement, c'est l'éviction de l'allergène. Ce n'est pas possible pour le bouleau. Puis, ce sont les traitements symptomatiques. Cela vient comme tous ces dossiers en seconde intention. Les APSI, les anciennes sous-cutanées

que nous pratiquons plus et les solutés sublinguaux, sont en troisième intention, puisqu'ils n'ont pas l'AMM. Vous les avez vus en 2017. Le traitement de comprimé sublingual de lyophilisat arrive en seconde intention.

Je ne sais pas si vous le voyez. C'est le petit flacon. Ce sont des solutés sublinguaux. C'est entre une à cinq pressions. On augmente les doses progressivement. Je peux montrer également les pricks tests. Ce sont des petits flacons de pollen. Ce sont des petites piquettes pour tester. C'est pour connaître les pricks tests.

Donc seconde intention très sûrement.

M. LE PRÉSIDENT. - Vous êtes tous les deux d'accord dessus.

Votre proposition en termes de SMR et d'ASMR me va bien, SMR faible et ASMR V.

Serge, tu as à commenter cette proposition.

M. le D^r KOUZAN. - Oui, j'ai mis latéralement une comparaison entre ITULAZAX et RAGWIZAX. D'abord, la cible des patients est bien mieux individualisée, la taille de l'effet est plus importante. Les arrêts de traitement, c'est 8 % dans les études RAGWIZAX, c'est 25 à 29 %. La qualité de vie quand il y a le pic de bouleau, c'est 31 % versus 24 %. Je pense que la taille de l'effet est plutôt pour un SMR faible. Concernant le IV, clairement, cela amène une amélioration par rapport au traitement symptomatique antihistaminique. En 2012, il y avait eu un ASMR IV pour ORALAIR et GRAZAX. Donc il y a déjà des antécédents.

En ce qui concerne la tolérance des évaluations précédentes, je suis plus pour un SMR modéré et à d'une ASMR IV par rapport au traitement symptomatique en deuxième ligne.

M. LE PRÉSIDENT. - SMR modéré.

M. le D^r KOUZAN. - Oui, cela fait mieux que faible de mon point de vue. Est-ce que dans la doctrine, nous avons des seuils pour dire que « SMR modéré » c'est tel effect size versus l'autre ? Je ne sais pas.

M^{me} GRANDE, pour la HAS. - Non, il n'y a pas de quantification d'effet. C'est d'ailleurs une demande de votre part de ne pas mettre de seuil de pertinence clinique ou de quantité d'effet, car tout est contextualisé au regard du besoin médical, de la gravité de la maladie. Cela implique d'avoir des seuils standardisés... Vous n'avez pas de seuil. Cela relève de votre appréciation. Il y a une cohérence à avoir par rapport aux évaluations précédentes dans un contexte où pour les derniers que vous avez vus, récemment, cette année et l'année dernière, vous aviez mis des SMR faibles et ASMR V sur les mêmes types de données. Les évaluations initiales qui datent d'il y a 10 ans, 2011 et 2013, avec une doctrine clarifiée depuis, c'était les premiers dans ce domaine, et vous aviez mis du faible et du IV. Il y a aussi la cohérence des décisions à avoir dans un contexte où ce médicament a une variation de -3 points, sur un score de 0 à 38. Il faut voir si cela va, dans un contexte où vous avez réévalué du sol au plafond les APSI, qui sont des médicaments qui n'ont

pas d'indication AMM. Vous aviez préparé l'évaluation, mais c'était le Collège qui avait validé les choses. Vous aviez vu des dizaines de méta-analyses avec des études versus placebo montrant des quantités d'effet assez similaires à ce que vous observez là et que vous aviez jugées au mieux faible. Cela conduit à un remboursement à 15 %.

M. le Pr GUILLOT. - Je n'ai pas revu l'avis de 2019 pour GRAZAX, mais pour l'autre, ils ne précisent pas que c'est en deuxième ligne. Là, si on le positionne en deuxième ligne, la quantité d'effet paraît relativement bien démontrée et importante, sans doute mieux que sur les autres médicaments du même type.

Je suis d'accord qu'il faut une cohérence, mais il faut aussi qu'elle soit fonction de qualité de démonstration vraiment identique et que le médicament soit positionné dans la même ligne de stratégie thérapeutique.

Je dois dire que je balance entre le faible et le modéré. Sur ce dossier, le modéré ne me paraît pas incohérent et en deuxième ligne, le IV me paraît franchement nécessaire.

[REDACTED], pour la HAS. - Sur les APSI, c'était une réévaluation demandée par le ministère pour ces produits qui ne sont pas des spécialités pharmaceutiques. Comme ce ne sont pas des médicaments, c'est le Collège et non la Commission de transparence qui avait rendu un avis. Mais la commission de transparence avait évalué des dizaines de méta-analyses et l'ensemble des essais cliniques sur ces produits dans toutes les indications, essentiellement dans la rhinite, l'asthme ou la dermatite atopique. Nous avions des essais. Nous avons regardé les conférences de consensus. À la suite de cela, le Collège et la Commission de la Transparence avaient statué sur chacun des items du SMR (sans conclure en termes de SMR) à une efficacité faible, mal démontrée pour l'ensemble des APSI, sur toutes les études. Nous n'avions retenu que des études double aveugle versus placebo.

Le Collège avait conclu qu'il y ait un remboursement similaire aux spécialités pharmaceutiques, donc d'immunothérapie que sont GRAZAX, ORALAIR, RAGWIZAX et ACARIZAX. C'était en 2018 à l'appui de l'évaluation faite par la commission de transparence. Ces produits sont remboursés à 15 %.

Le Collège avait précisé en termes, sur les éléments du SMR, en termes de stratégie thérapeutique, la place des produits. Il avait rappelé la place de ces produits, des APSI et des autres spécialités pharmaceutiques. En première intention, nous avons les médicaments antiallergiques classiques. En deuxième intention, ce sont les spécialités pharmaceutiques, GRAZAX, ORALAIR et compagnie. En troisième intention, ce sont les APSI, voire en deuxième intention, quand on n'a pas de spécialité pharmaceutique (car nous n'en avons que dans quatre domaines).

Les APSI sont bien en troisième intention. Concernant les spécialités pharmaceutiques, c'est toujours en deuxième intention après les traitements symptomatiques habituels. C'est la demande du laboratoire. Ce n'est pas remis en cause. C'est dans la stratégie thérapeutique, donc

après les traitements symptomatiques. C'est pareil pour les quatre autres spécialités. Il n'y a pas de doute dessus.

Je reviens sur une question évoquée sur les études, concernant les traitements symptomatiques donnés. Le critère combiné demandé par les recommandations internationales pour les études cliniques, c'est faire des études avec un critère combiné basé sur les symptômes et le recours à ces traitements de secours, que sont les traitements symptomatiques. Nous prenons tout en compte. S'il y a moins besoin de recourir à ces traitements antiallergiques, c'est important.

La slide apparaît sur les APSI et sur l'immunothérapie allergique. Le SMR pour les quatre spécialités qui sont sur le marché aujourd'hui est faible. En 2017 et 2019, l'ASMR est de niveau V pour les dernières spécialités évaluées.

Sur RAGWIZAX, c'était aussi des études versus placebo. Nous pouvons discuter des critères d'inclusion et autres, mais ils étaient un peu différents. Le critère combiné était aussi sur les traitements de secours et les symptômes.

M^{me} le D^r MATHONIERE. - Mathilde demandait, en prenant l'étude TT04, si 3 points sur 38 sur le score de jugement principal (score total combiné des symptômes allergiques et consommation des médicaments à visée symptomatique) est pertinent. Sur les critères de bénéfice clinique secondaire, nous trouvons des réductions variant entre 37 et 33 % selon que c'est pendant la saison pollinique ou non. Je vous laisse voir avec les statisticiens. L'effet sur la réduction de médicaments symptomatiques, la réduction de jours sévères, l'augmentation de jours avec gêne minimale (c'est important avec l'asthme), du groupe actif par rapport au placebo : 37 %, cela a un effet relativement pertinent.

Merci de votre écoute.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci à vous. Si cela ne vous ennuie pas, nous vous demandons de nous laisser. Nous allons discuter et voter.

M^{me} le D^r MATHONIERE. - Merci. Au revoir.

(L'experte quitte la visioconférence.)

M. LE PRÉSIDENT. - Je propose de passer au vote. Cette notion d'homogénéité et de cohésion au sein des classes me paraît importante.

M^{me} le D^r KOUZAN. - Je trouve que quand on a un médicament qui fait mieux que les copains, il n'y a aucune raison de l'abaisser pour la cohérence de classe.

M. LE PRÉSIDENT. - Le problème, c'est l'évaluation du mieux en question.

M. le D^r KOUZAN. - Si on regarde les critères, faire -3 sur une échelle de 0 à 38 versus -2 sur une échelle de 0 à 54, ce n'est pas du tout pareil.

M. LE PRÉSIDENT.- Je ne sais pas. François Gueyffier, as-tu un avis là-dessus ?

M. le P^r GUEYFFIER.- Je ne connais pas les échelles, mais c'est un effet plus important sur ce paramètre métrologique.

M. Le D^r BINARD.- C'est le problème du paramètre de la métrologie en retentissement clinique pour le patient. C'est difficile à apprécier. Personnellement, je ne ferai pas de différence.

M. LE PRÉSIDENT.- Moi non plus. En tant que clinicien, je ne suis pas impressionné par cette différence surtout sur des scores. Quand on parle de score, il y a plusieurs composants. Quand nous regardons la fiabilité de la constitution des scores, bon... Pour moi, c'est une échelle assez fragile.

M. le D^r KOUZAN.- La qualité de vie est corroborée : -31 % alors que c'était -24 %.

M. le P^r CLANET.- Elle est exploratoire.

[REDACTED], pour la HAS.- Oui.

M. Le P^r THIERRY.- N'y avait-il pas un problème d'efficacité des tests pricks et d'allergies croisées ? En vie réelle, comment va-t-on être sûr de donner la bonne combinaison ?

M. LE PRÉSIDENT.- C'est sûr aussi. Nous sommes sur des données extrêmement imprécises globalement.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ce point que soulevait Jean-Pierre est valable pour l'entièreté de la classe et pas que ce médicament.

M. Le P^r THIERRY.- C'était le sens de ma question. En amont de la thérapeutique, il y a la qualité diagnostique. Nous sommes obligés d'aborder le sujet.

M. le D^r KOUZAN.- Quand vous avez le nez qui coule et le nez bouché de janvier à avril et qu'il y a des tests cutanés et sanguins cohérents, le diagnostic peut être clairement fait. Je m'élève contre la notion que la rhinite soit une pathologie accessoire. Elle peut être très importante.

M. LE PRÉSIDENT.- Surtout en termes de qualité de vie ! L'élément de qualité de vie que plusieurs ont retenu, moi le premier, il est difficile à juger sur des études qui ne sont pas à la même période, qui ne sont pas comparatives... Nous n'avons pas les échelles. C'est un peu difficile.

M. le P^r THIERRY.- Je ne sous-estime pas le caractère embêtant d'une rhinite allergique, mais sommes-nous sûrs de donner la bonne combinaison ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Sur ces histoires de score, si j'ai bien compris, c'est un score qui combine à la fois des symptômes et la réduction des consommations des co-médications. Les deux éléments sont dépendants. C'est une question de méthodologie. Si nous avons moins de symptômes, nous consommons moins. Chacun des paramètres n'est pas indépendant.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis d'accord.

M. le D^r KOUZAN.- C'est vrai, mais cela a été très longtemps discuté. Il y a 10 ou 15 ans, la métrologie principale, c'était simplement le score de symptômes. Justement, cette objection a été prise en compte. C'est pourquoi les guidelines ont demandé qu'il y ait un score global. D'ailleurs, dans ce dossier précis, non seulement le score global est impacté favorablement, mais les deux sous-scores de prise de médicament et de symptômes sont également impactés favorablement. En fait, d'avoir moins de symptômes alors que l'on prend moins de médicaments, c'est doublement significatif. La métrologie est tout à fait correcte et tout à fait en ligne avec ce que les sociétés savantes et les régulateurs demandent pour un dossier d'allergie ORL.

M. LE PRÉSIDENT.- Je propose de voter séparément SMR et ASMR. Nous commençons par le SMR.

M. le P^r CLANET.- Nous gradons d'emblée ?

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, nous allons gagner du temps.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR modéré : 2 voix

SMR faible : 17 voix

Nous passons à l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

ASMR IV : 12 voix

ASMR V : 7 voix

M. LE PRÉSIDENT.- Cela ne va pas nous faciliter les prochains dossiers, mais...

Dont acte.