



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 juillet 2020

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. JORVEZA – Inscription

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

M^{me} DEGOS, Présidente.- C'est [REDACTED] avec M. Zerbib et Hugues Blondon comme expert de la Commission.

(L'expert rejoint la visioconférence.)

M. le P^r ZERBIB.- Bonjour.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Bonjour et merci de nous rejoindre. Nous allons examiner le dossier JORVEZA, budésonide. [REDACTED] va brièvement présenter le dossier. Vous aurez la parole pour donner votre expertise et Hugues Blondon, expert interne, présentera aussi ce problème.

Vous aurez entre 10 et 15 minutes.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est la demande d'inscription des spécialités JORVEZA, deux dosages 0,5 mg et 1 mg, qui demandent l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et aux collectivités dans l'indication de l'AMM, c'est-à-dire le traitement de l'œsophagite à éosinophiles active chez les adultes.

C'est une spécialité à base de budésonide sous forme de comprimé dispersible.

Je propose une brève présentation du dossier. JORVEZA a un statut de médicament orphelin dans cette maladie rare. Il a eu l'AMM en 2018. C'est le premier médicament ayant une AMM dans cette indication. Les patients sont traités par des traitements hors AMM dont le budésonide.

À l'appui de la demande, les principales données du laboratoire sont issues de deux études de phase III, randomisées, toutes deux contrôlées versus placebo en double aveugle. La première d'une durée de six semaines a évalué JORVEZA chez 88 patients en traitement d'induction de la rémission clinico-pathologique. La deuxième étude qui a duré 48 semaines a évalué les deux posologies de JORVEZA en traitement d'entretien de la rémission chez 204 patients. Ces études ont exclusivement inclus des patients chez qui une réponse aux IPP avait été exclue.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique et la reconnaissance d'un ISP.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Merci. Docteur Zerbib, vous avez la parole.

M. le P^r ZERBIB.- Un mot pour rappeler la pathologie dont nous parlons, l'œsophagite éosinophile. Ce n'est pas une pathologie très connue, mais elle l'est de plus en plus. On est passé longtemps à côté de ces maladies que l'on ne savait pas reconnaître et on ignorait leur existence.

L'œsophagite éosinophile, c'est une maladie caractérisée par une infiltration de la paroi œsophagienne par des éosinophiles. Nous considérons que c'est une allergie alimentaire. Dans l'immense majorité des cas, cette infiltration à éosinophiles est le reflet d'une allergie non pas IGE médiée classique, mais les lésions viennent de l'alimentation. Cela donne chez l'adulte des problèmes de dysphagie. Le plus souvent, le diagnostic est fait à l'occasion d'un aliment coincé dans l'œsophage qu'il faudra extraire par endoscopie.

Chez l'enfant, l'œsophagite à éosinophiles est très fréquente avec une symptomatologie moins spécifique : douleur, vomissement, difficulté de croissance, etc.

Le diagnostic est très simple. Il suffit de faire des biopsies de l'œsophage. On considère que le diagnostic est fait quand il y a plus de 15 éosinophiles par champ. Il y a quelques diagnostics différentiels, mais il y a les aspects cliniques, endoscopiques et histologiques qui permettent un diagnostic facile dans l'immense majorité des cas.

Le problème que nous avons avec cette pathologie, c'est que nous n'avons pas aujourd'hui de traitement ayant l'AMM. Cela a été rappelé.

Comment est prise en charge la maladie ? Nous considérons qu'il y a globalement trois stratégies thérapeutiques discutées en première intention. Une a la faveur de la plupart des experts. Ce sont les IPP d'abord qui auront un effet sur l'œsophagite à éosinophiles. Nous pensions que c'était des patients ayant du reflux gastro-œsophagien. Nous avons tous un reflux gastro-œsophagien. Ces petites altérations de la perméabilité de la muqueuse œsophagienne, avec les remontées acides, permettent la pénétration d'antigène au contact de la muqueuse donc le développement des lésions. Avec les IPP, un malade sur deux guérit.

La deuxième approche est de donner des corticoïdes locaux. Nous avons parlé du budésonide, mais cela peut être d'autres corticoïdes inhalés, comme le FLIXOTIDE, que l'on va ingérer. On utilise des sprays. C'est un peu de la cuisine. On demande aux patients de pulvériser et déglutir en faisant attention à ne pas manger, ni boire. Ce n'est pas facile, notamment chez les enfants. Nous avons parfois des recours à préparation magistrale de budésonide pour traiter ces patients chez qui nous espérons un effet topique sur la muqueuse œsophagienne.

Donc les IPP très simples sont utilisés hors AMM avec entre 30 et 50 % de bons résultats, les corticoïdes locaux utilisés plus que hors AMM et même hors formulation qui donnent de bons résultats dans 70 à 75 % des cas. La dernière approche, c'était le régime d'exclusion. On ne peut pas se baser sur des tests allergiques classiques. Ils sont pris en défaut très fréquemment. Le seul moyen d'identifier le ou les aliments responsables, c'est faire un régime d'exclusion des six familles d'aliments le plus souvent responsables de ces pathologies et de les réintroduire une par une et de faire des endoscopies avec biopsie. La cible thérapeutique est certes l'amélioration symptomatique, mais c'est surtout la rémission histologique. Seule la rémission histologique va permettre de mettre à l'abri le patient de l'évolution vers les formes sténosantes et fibrosantes, même si nous manquons de données pour l'affirmer.

Le traitement donné, en dehors de l'éviction alimentaire, c'est suspensif. Si on arrête le traitement, la maladie rechute, dans la mesure où le patient est exposé à son allergène alimentaire.

Dans ce contexte, le budésônide sous forme de comprimé orodispersible est arrivé. Concernant les études, comme je l'ai dit dans mon rapport qui était en deux étapes (puisque je n'avais pas les données – que je connaissais, car présentée en forme d'abstract – en traitement d'entretien à un an), nous avons, globalement, une première étude de phase II, qui va dans le sens des deux études de phase III : une étude d'induction de mise en rémission, six semaines de traitement avec une efficacité bien sûr très importante de 93 % de rémissions histologiques et 0 % dans le bras placebo. Puis, la deuxième étude en traitement d'entretien avec deux doses montre 75 % de rémission à un an dans le groupe traité avec les deux doses et 4 % dans le groupe placebo.

Il n'y a pas de doute sur l'efficacité du traitement. Le profil de tolérance est excellent. Le principal risque de ces traitements, c'est les candidoses oropharyngées et œsophagiennes qui sont l'ordre de 10 % des cas. Ce n'est pas des problèmes posés fréquemment en pratique. Il faut faire attention à demander au patient de bien faire un bain de bouche après, sans avaler, pour éviter de favoriser le développement des candidoses.

Les questions principales avec ce médicament, c'est le profil de tolérance à plus long terme et l'efficacité à plus long terme, puisque c'est une maladie chronique. Un an de traitement dans la vie de ces patients, ce n'est pas grand-chose. La seule question qui reste posée, c'est si réellement les traitements mettent à l'abri de l'évolution fibrosante de ces pathologies. Traiter l'inflammation, théoriquement, met à l'abri d'évolutions fibrosantes. Sinon, tous les patients à terme évoluent vers une fibrose, plus ou moins rapidement, à plus ou moins brève échéance.

Nous ignorons si nous arrivons à casser l'évolution en maintenant une rémission cytologique prolongée. Nous ne pouvons pas répondre aujourd'hui à cette question, mais elle peut justifier un traitement très prolongé chez ces patients.

Voilà ce que je voulais vous dire sur cette maladie.

M^{me} DEGOS, Présidente. - Très bien. Merci beaucoup.

M. le D^r BLONDON. - Je ne vais pas revenir sur ce qui a été dit clairement par le Professeur Zerbib sur la pathologie et sa prise en charge que je partage. Je reviens sur une analyse plus critique des deux études pivotales. À la lecture du dossier, l'analyse de ces études a été rendue très difficile, notamment par des erreurs de traduction des documents sources, qui ont entraîné des incohérences, notamment dans la description des critères, des obscurités... Grâce à la persévérance de [REDACTED], et par des demandes de corrections auprès du laboratoire, ils ont pu être levés.

Il y a des présentations des plans expérimentaux qui sont difficiles à comprendre, notamment pour l'étude d'entretien, et une pléthore de critères secondaires, une multiplicité d'analyses et

de détails sans pertinence, rendant obscur et difficile d'interpréter les données et noyant les données les plus pertinentes.

À ces réserves près en regardant les études, il semble qu'elles aient été correctement menées et que ce soient des phases III honnêtes.

Je vais revenir sur la première, sur la place dans ce traitement d'attaque de l'œsophagite à éosinophiles. Je me suis interrogé sur le critère clinico-biologique choisi. Comme l'a rappelé le Professeur Zerbib, nous pouvons espérer d'une réponse histologique un bénéfice en termes du remodelage, un concept qui n'a pas fait la preuve de sa réalité, mais qui est sur la physiopathologie de la maladie et l'évolution putative vers les sténoses.

Quel est le bénéfice d'une réponse histologique pour un traitement de six semaines ? Dans les études, il y en a au moins une sur l'évolution après le traitement d'induction. Il y a une récurrence histologique dans 80 % des cas à un an. Donc le critère histologique est discutable.

D'autre part, le critère principal de l'étude étant un critère clinico-histologique, l'aspect clinique, qui est extrêmement important et même au premier plan pour les patients, est écrasé par la réponse histologique qui est très importante dans le groupe traité et nulle dans le groupe placebo.

M. le Pr ZERBIB. - Je peux faire un commentaire.

Je ne suis pas d'accord avec ce que vous dites. Vous dites : « Quand on arrête le traitement à six semaines, tous les patients rechutent. » C'est l'histoire naturelle de la maladie. Si vous ne traitez pas, elle rechute. Ce serait pareil avec l'hypertension artérielle ou avec une hypercholestérolémie. Si vous arrêtez le traitement, la maladie rechute. C'est une maladie chronique qui ne peut pas être guérie par six semaines de traitement. Je ne vois pas en quoi cela peut être un problème.

Quant au critère clinico-histologique, la dysphagie est un symptôme subjectif, et dans cette maladie, nous avons la chance d'avoir un marqueur biologique de l'efficacité du traitement. Ce n'est pas si fréquent en gastro-entérologie, croyez-moi. Je suis bien placé pour le savoir. Nous avons un marqueur biologique incontestable d'efficacité du traitement. Les gens sont en rémission histologique et disent : « Cela me gêne encore un peu. »

Je crois au contraire que d'avoir fait des critères composites qui exigent une réponse histologique, la preuve de l'efficacité du traitement, associée à une réponse clinique, c'est un critère strict qui est le témoin d'une excellente efficacité de ce traitement.

M. le Dr BLONDON. - OK. Je poursuis. J'entends bien ce que vous dites. Pour essayer d'évaluer la réponse clinique, qui est importante, puisque la corrélation (vous l'écrivez vous-même) entre la réponse histologique et la réponse clinique n'est pas parfaite. Pour regarder la réponse clinique en elle-même, il faut regarder le troisième critère secondaire, sachant que les critères secondaires initiaux sont hiérarchisés. Il y a beaucoup de critères secondaires. J'en ai compté 21, deux populations d'analyse, une analyse intermédiaire et une analyse finale... On se demande pourquoi l'analyse intermédiaire. Peu importe ! Beaucoup d'analyses.

Ceci dit, les critères secondaires ont été hiérarchisés. Les critères cliniques arrivent en troisième critère intermédiaire. Sur ces critères cliniques qui me paraissent importants pour le patient, il y a incontestablement une amélioration par rapport au placebo avec 59 % de réponse clinique dans le groupe traité et 14 % dans le groupe placebo, soit une différence absolue de 45 %, un peu au-dessus du critère que le CHMP avait mis pour considérer que le bénéfice était significatif (40 % de réponse clinique par rapport au placebo).

Ce bénéfice qui existe est obtenu au prix d'effets secondaires mineurs : des candidoses oropharyngées, œsophagiennes, peu graves. Il y a quelques cas rapportés de diminution de la cortisolémie, sans savoir s'il y a une recherche très exhaustive du freinage surrénalien.

Voilà pour la première étude, celle du traitement d'entretien, elle me pose un problème un peu différent, celui de savoir si le traitement d'entretien est un traitement de référence. Cela ne paraît pas clair et cela ne l'était pas pour le CHMP. Le Professeur Zerbib pourra nous apporter un éclairage. Y a-t-il un bénéfice réel sur un traitement d'entretien par rapport à un traitement intermittent lié à la symptomatologie ?

Finalement, ce qui pourrait pencher pour un traitement d'entretien, ce serait de modifier l'histoire clinique de la maladie et d'obtenir une réponse histologique prolongée, si tant est qu'elle soit prédictive d'un risque de sténose œsophagienne mécanique. La dysphagie dans l'œsophagite à éosinophiles n'est pas toujours liée à un obstacle mécanique. Les obstacles mécaniques sont une complication de la maladie.

Est-ce qu'une réponse histologique permet de mettre à l'abri de ce risque de sténose fibreuse et d'obstacle mécanique ? C'est la question. Je ne pense pas qu'elle soit résolue. J'aimerais l'éclairage du Professeur Zerbib.

Dans la deuxième étude, traitement d'entretien versus placebo, nous obtenons sur un critère histologique une réponse importante tout à fait significative. De même, la réponse clinique est importante. C'est le troisième critère secondaire. Elle est tout à fait significative avec moins de 10 % de patients qui ne sont pas en échec de traitement à un an versus 60 % de patients en échec du traitement sous placebo.

La question se pose de savoir si le traitement intermittent ne fait pas aussi bien. Après renseignement auprès du laboratoire, une étude serait en cours : traitement continu versus traitement intermittent.

Contrairement à l'AMM, les populations de l'étude sont des patients en échec d'un traitement par IPP a priori de première intention en pratique clinique alors que l'AMM est très large et concerne toutes les œsophagites à éosinophiles en échec ou non du traitement par IPP.

M^{me} DEGOS, Présidente. - Merci Hugues.

Question aux deux experts, il n'y a pas d'évaluation de la qualité de vie dans les études alors que c'est un point majeur pour les patients.

M. le Pr ZERBIB.- Si la deuxième étude a un volet qualité de vie qui montre un bénéfice.

M. le Dr BLONDON.- Il y a des études exploratoires, dans les deux études, de qualité de vie, mais c'est exploratoire.

M^{me} DEGOS, Présidente.- L'étude s'est arrêtée à 48 semaines et nous n'avons pas d'étude à plus long terme.

M. le Pr ZERBIB.- Non.

M. le Dr BLONDON.- Non, je n'ai pas trouvé non plus (mais l'analyse n'est pas simple, le nombre de sténoses, voir si cela pourrait être un objectif important, voir s'il y avait moins de sténose œsophagienne dans le groupe traité. Je n'ai pas eu la donnée. Peut-être le professeur Zerbib ou [REDACTED] l'a.

M. le Pr ZERBIB.- Il n'est pas possible d'avoir un essai après 48 semaines.

M. le Dr BLONDON.- Il y a peu de patients.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Et un essai versus corticoïde inhalé ?

M. le Pr ZERBIB.- Je pense qu'il n'y a pas d'essai, à ma connaissance. Il y en a avec d'autres formes de budésonide administré par gel visqueux avec des efficacités équivalentes.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Bien sûr.

M. le Pr ZERBIB.- La formulation est simple. C'est un bénéfice dont il faut tenir compte. Il y a des études plus mécanistiques où en faisant un radiomarquage du produit, nous regardons ce qu'il devenait quand il était ingéré avec les comprimés orodispersibles et quand nous utilisons le spray, il était flagrant qu'il y a beaucoup de pertes, que cela part dans les poumons avec le spray. C'est logique.

La question clé, je maintiens qu'en traitement d'attaque, pour moi il n'y a aucun doute que le traitement est efficace et qu'il est important de l'avoir. En revanche, sur le long terme, personne ne sait. Si nous faisons un essai traitement intermittent versus traitement prolongé, il faudra un essai sur plus d'un an pour montrer le bénéfice. Il faut trois à cinq ans pour montrer un effet.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Hugues a l'air de dire que cet essai est en cours. Nous n'allons pas en parler.

M. le Pr MERCIER.- Y a-t-il une absorption systémique de ces solutés buvables de corticoïdes ? Il est paradoxal que dans le traitement de l'asthme où nous avons l'habitude d'utiliser des corticoïdes inhalés, nous prenons beaucoup de précautions pour faire rincer la bouche des petits enfants pour qu'il n'y ait pas d'absorption ou le minimum possible des corticoïdes, pour ne pas stopper la croissance et avoir d'autres inconvénients. Qu'en est-il avec les œsophagites à

éosinophiles sachant qu'un nombre croissant de ces cas est décrit chez l'enfant, même chez les tout petits enfants, le plus jeune ayant un mois ?

M. le Pr ZERBIB.- Je ne connais pas la capacité d'absorption de la muqueuse buccale chez l'enfant. Nous utilisons le budésonide depuis longtemps en gastro-entérologie dans la maladie de Crohn ou les hépatites auto-immunes. Je passe sous le contrôle de M^{me} Degos.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Absolument.

M. le Pr ZERBIB.- Il a des effets systémiques théoriques qui ont été étudiés dans d'autres contextes. Mais quand on prend un comprimé, il y a un premier effet de premier passage hépatique qui fait que 95 % du médicament est métabolisé dès son premier passage hépatique. Les effets systémiques d'un médicament ingéré, budésonide ingéré, même s'ils sont possibles, sont mineurs. Sur le long terme, je ne sais pas, mais la précaution de laver la bouche chez l'enfant, cela a plus rapport avec la candidose que le passage systémique du corticoïde.

M. le Pr MERCIER.- Non, il y a aussi des arrêts de croissance. C'est bien documenté (Serge Kouzan, qui m'entend, pourrait le confirmer) dans les asthmes sévères qui reçoivent des corticoïdes inhalés.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous parlons du budésonide qui a l'avantage du premier passage hépatique et essaie d'éviter cet écueil.

M. le Dr BLONDON.- Pour ce qui est du médicament aujourd'hui, il n'y a pas de demande chez l'enfant. Les études sont uniquement chez l'adulte et nous retrouvons sur les uns peu moins de 300 patients traités dans les deux études, sur des durées différentes, 7 cas signalés de la diminution de la cortisolémie. Mais nous ne savons pas s'il y a eu une recherche systématique de freinage de l'axe ou pas.

M. le Dr KOUZAN.- Il semble qu'il n'y a pas de relation dose/effet, dans les doses étudiées.

Est-ce que nous pouvons associer cela aux IPP ? C'est une question naïve.

Est-ce que vous auriez entendu parler de l'essai du dupilumab dans cette pathologie ?

Enfin, y a-t-il des formes rapidement sténosantes sur lesquelles faire des essais de modification de l'histoire naturelle de la maladie moins longs de ce dont vous parler.

M. le Pr ZERBIB.- Le problème est que, si nous avons déjà des formes sténosantes, c'est que le remodelage a déjà eu lieu. Comme dans toutes les pathologies chroniques, si nous sommes au stade de fibrose ou de lésion fibrosante, il est dur de faire marche arrière.

J'aurais tendance à dire qu'il faut inclure les patients sans fibrose et voir si nous arrivons à la faire régresser. Après, nous dilatons les patients. Les patients ont des dilatations instrumentales endoscopiques. Je le fais dans ma pratique. Le patient qui a une sténose, je le dilate et je contrôle la maladie avec des traitements pour obtenir une rémission histologique. Puis, je vois si le fait de

supprimer l'inflammation évite la récurrence de la sténose. On peut le faire dans un essai pas trop long.

Le dupilumab, oui. C'est un anti-IL13.

M. le D^r KOUZAN.- IL4/IL13.

M. le P^r ZERBIB.- Il est utilisé dans d'autres pathologies allergiques. Il y a un essai en cours, je ne peux pas en dire plus.

Comment dire ? La plupart des patients (il faut le garder à l'esprit) ont des formes mineures peu symptomatiques à tel point que j'ai fait faire une thèse sur la cohorte de patients suivis, à peu près 80. Ce sont des patients que nous perdons de vue parce qu'ils vont bien. Il y a quelques formes qui sont rares où les patients sont gênés, font des sténoses, etc. Ils pourront peut-être répondre d'un traitement cher. Anti- IL4/IL13, ce n'est pas anodin.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Ce n'est pas le sujet-là.

M. le P^r ZERBIB.- La plupart de ces patients ont quand même des formes peu symptomatiques et viennent parce qu'ils font des accidents d'impaction. C'est le principal écueil. Le dupilumab, je ne sais pas s'il aura beaucoup d'avenir dans cette pathologie.

J'ai oublié la dernière question.

M. le P^r NIAUDET.- On a répondu à ma question partiellement. C'est par rapport à l'absorption intestinale. En équivalent prednisone, le budésônide, a-t-on une idée ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Le premier passage par le foie, c'est 90 %.

M. le P^r NIAUDET.- Et la prednisone ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Je ne sais pas.

M. le D^r KOUZAN.- Pour la pneumologie, un corticoïde inhalé à forte dose, cela fait un équivalent de 5 mg de prednisone.

M. le D^r FINGLINÉ.- Est-ce que le traitement est efficace de la même façon sur l'œsophage proximal et distal ? Est-ce que l'effet est homogène ?

Comme, dans les critères d'efficacité, il y a les biopsies œsophagiennes, est-ce fait de façon étagée ou notamment si le patient a des ondes distales en proximal ?

M. le P^r ZERBIB.- Nous sommes obligés de faire des biopsies étagées : œsophage distal, moyen et proximal. S'il y a une biopsie avec une infiltration éosinophile, nous considérons que la maladie est active.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Dans votre expérience de 80 patients, quel est le pourcentage de sténose ?

M. le P^r ZERBIB.- 15 à 20 % chez des patients jeunes. La moyenne d'âge est de 35 ans.

M^{me} DEGOS, Présidente.- C'est une maladie en évolution.

M. le P^r ZERBIB.- J'ai revu des patients 10 ans après, que je voyais quand j'étais jeune chef de clinique avec des dysphagies que je ne comprenais pas et j'ai fait le diagnostic 10 ans après. On sait maintenant interpréter des lésions endoscopiques que l'on ne savait pas avant. On fait des biopsies systématiques. Il y a une meilleure connaissance. Tous les gastro-entérologues font des biopsies œsophagiennes. Malgré tout, dans les études qui ne viennent pas de chez nous, épidémiologiques, il y a une augmentation de l'incidence comme toutes les maladies allergiques ou équivalent.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Sans autre question, merci beaucoup. Vous nous avez éclairés. Ce médicament apporte une réponse au traitement de l'œsophagite éosinophile quand les IPP ne sont pas entièrement efficaces.

M. le P^r ZERBIB.- La stratégie devra être affinée sur le long terme.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous allons discuter entre nous. Merci.

(L'expert quitte la visioconférence.)

Question ? Commentaire ?

M. le D^r VANIER.- Je voulais demander une précision à Hugues. Il parlait de déviation au protocole. Même si je vois que l'analyse est en ITT, je n'arrive pas à saisir la proportion de ces déviations et s'il pouvait me donner cette information...

M. le D^r BLONDON.- C'était dans mon rapport, je n'en ai pas parlé oralement. C'est vrai essentiellement pour la deuxième étude, l'étude du traitement d'entretien qui comparait deux doses, l'une de l'ANM et l'autre non au placebo en entretien. Il y a eu plus de 200 patients et 54 déviations majeures du protocole rapportées. Cela rend la robustesse des résultats un peu moins bonne que pour la première étude. 52 déviations majeures du protocole sur 204 patients.

M^{me} DEGOS, Présidente.- C'est randomisé.

M. le D^r BLONDON.- Certes, mais bon...

M. le D^r VANIER.- Ici, ce n'est pas sans implication. Certes l'analyse est full analysis set, mais il y a des patients sur lequel le critère de jugement n'est pas présent à 48 semaines. Dans les documents, la manière d'imputer les données, c'est LOCF, c'est-à-dire qu'on prend la dernière observation et on la reporte à tous les temps d'après en considérant qu'il n'y a pas de changement.

Dans une telle pathologie où dès que nous arrêtons de traiter, cela repart, cela pose problème de considérer que quand il n'y a plus de valeur pour quelqu'un, les gens qui ont été en succès, on les considère toujours en succès. Je pense que les résultats sont un peu surestimés par rapport à l'efficacité réelle.

M^{me} DEGOS, Présidente.- C'était pareil ce matin.

M. le D^r BLONDON.- J'ajoute (je l'ai mis dans le rapport) que comme il y a un patient sur cinq qui a une candidose avec le traitement, ce qui interroge sur la balance bénéfique/risque, sachant que c'est une maladie sans gravité pour l'immense majorité des patients, il y a une levée d'aveugle pour les patients. C'est certain que ceux qui ont la candidose ont le traitement actif.

M. le P^r DUFOUR.- Un commentaire. Nous sommes comme dans le dossier précédent. Il y a des alternatives thérapeutiques, mais comme elles n'ont pas l'AMM, le comparateur est un placebo. Le Professeur Zerbib a dit que les traitements alternatifs permettaient des taux de réponse de 60 à 70 %. Nous sommes frustrés de nous prononcer par rapport à un placebo alors qu'il existe des traitements alternatifs efficaces.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Tu parles des corticoïdes.

M. le D^r BLONDON.- Je l'ai mis dans mon rapport. C'est le principal problème de ce dossier. Il y a des comparateurs actifs qui sont hors AMM, mais qui sont utilisés et validés par des études. Il faut en tenir compte dans notre évaluation.

C'est pourquoi je recommandais de différencier le traitement d'attaque du traitement d'entretien. Nous ne sommes pas exactement dans la même situation, dans les mêmes standards et pas avec la même robustesse d'analyse. Je conseillerais plutôt un SMR modéré et une ASMR de niveau V à cause de cette comparaison qui n'a pas été faite pour le traitement d'attaque. C'est du moins mon avis.

Pour le traitement d'entretien, je pense que les choses sont encore un peu moins fondées. Je recommande plutôt un SMR faible et une ASMR V en restreignant la population d'analyse (c'est très important parce que cela concerne la moitié des patients) à ceux qui n'ont pas répondu aux IPP, qui restent dans la pratique clinique le traitement de première intention le plus aisé.

Ce n'est pas la demande du laboratoire ni l'intitulé de l'AMM.

M. le D^r KOUZAN.- La dose dans le protocole de traitement d'entretien, c'était soit 1 mg soit 2 mg matin et soir. Est-ce qu'il y a une relation dose/effet ou est-ce la même chose ?

M. le D^r BLONDON.- C'est pareil.

M. le D^r KOUZAN.- Dans le traitement d'attaque, il n'y a eu que la dose 2 mg par jour réalisée.

M. le D^r BLONDON.- Tout à fait.

██████████, pour la HAS.- J'ai des précisions sur deux remarques qui ont été faites, Antoine, je dois vérifier, mais autant l'étude à court terme, il y avait la méthode LOCF à six semaines, autant il me semble que cela n'a pas été repris pour l'étude à 48 semaines. Une autre technique d'imputation était utilisée.

M. le D^r VANIER.- D'accord.

██████████, pour la HAS.- Ils mentionnent LOCF partout sur l'étude à six semaines, mais pas sur l'étude à plus long cours.

Il a été posé la question de la comparaison avec ce qui est fait actuellement. Le laboratoire avait déposé une méta-analyse de comparaison indirecte. Nous ne l'avons pas retenue dans le document. Il n'y a qu'un petit mot, quelques phrases émises. Je n'ai pas présenté les résultats. Il ne prenait en compte, vraiment, que des études sur de très faibles effectifs qui exploraient un panel important de schémas posologiques tant en termes de dose que de durée. Globalement, c'était compliqué de faire une conclusion sur la base de cette méta-analyse.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Les deux études présentées sont chez des patients non-répondeurs aux IPP. C'est bien de la deuxième intention.

██████████, pour la HAS.- Il faudra voir comment vous voulez voter. Une autre façon de voter, plutôt qu'en deuxième intention, serait de dire que c'est la première intention chez les patients non-répondeurs aux IPP.

M. le P^r NIAUDET.- Pouvons-nous dire cela s'ils n'ont pas d'AMM ?

██████████, pour la HAS.- Exactement, c'est la question. C'est pourquoi je proposais une rédaction un peu différente qui revient au même que ce que vous proposiez, Françoise.

M^{me} DEGOS, Présidente.- D'accord. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ?

M. le D^r BLONDON.- Sur le plan pratique, la galénique est un plus par rapport au fait d'avaler des corticoïdes inhalés que font les patients avec une certaine efficacité. C'est un plus et c'est attendu. Il faut le dire. Je n'ai pas peut-être été clair.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Comme dans les autres indications du budésonide, est-ce que le premier passage hépatique va diminuer les effets secondaires des corticoïdes ? Dans mon expérience de l'hépatite chronique, c'est relativement fréquent. On voit moins d'effets secondaires.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai une question sur le comparateur pour savoir si c'est ASMR IV ou V. C'est placebo ou c'est les corticoïdes inhalés comme comparateur.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Il n'y a pas d'AMM.

M. le D^r KOUZAN.- Alors, c'est placebo.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Oui.

M. le D^r BLONDON.- Je ne suis pas d'accord. La pratique clinique habituelle avec des datas de la littérature, ce sont les corticoïdes inhalés déglutis, qu'il y ait une AMM ou pas.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Je confirme. Votre doctrine permet de prendre en compte les comparateurs utilisés en pratique courante. Même s'ils n'ont pas d'AMM, s'ils sont cités dans les recommandations, ils sont considérés comme comparateur. Dans le document préparatoire proposé pour JORVEZA, on a précisé qu'il n'y avait aucun médicament avec une AMM en France, mais que les IPP étaient utilisées hors AMM et citées et recommandées par les sociétés savantes et utilisées en pratique. Nous les avons citées. Nous avons ajouté les corticoïdes topiques, utilisés d'après les recommandations. C'est le budésonide et ses génériques et FLUTIDE et ses génériques.

Ils sont bien considérés dans le document préparatoire comme comparateurs.

M. le P^r NIAUDET.- Ils n'ont pas été comparés entre eux.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Nous n'avons pas de données de comparaison. Les études sont versus placebo chez les patients ne répondant pas aux IPP. Même si c'est hors AMM, il n'y a que des patients non-répondeurs aux IPP. Il y a possibilité de ne mettre un SMR suffisant que dans cette indication, qui est plus restreinte que l'indication AMM : les patients qui ne répondent pas au traitement IPP hors AMM.

M^{me} DEGOS, Présidente.- [REDACTED], vous pouvez redonner un énoncé clair de ce qu'il faut mettre au vote ?

[REDACTED], **pour la HAS.**- Cela va dans ce sens. Ce serait de voter un SMR suffisant uniquement chez les patients non répondeurs aux IPP et en miroir a priori insuffisant dans les autres populations.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Cela vous convient ?

Nous commençons SMR suffisant ou insuffisant chez les patients non répondeurs aux IPP, puis l'ASMR.

M. le D^r BLONDON.- Faut-il séparer traitement d'attaque et d'entretien ? Je serai partisan de le faire.

M^{me} DEGOS, Présidente.- D'après Zerbib, c'est un artéfact. C'est une maladie qu'il faut traiter très longtemps.

M. le D^r BLONDON.- Pas forcément, le traitement intermittent...

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous n'avons pas de données.

M. le Dr BLONDON.- [REDACTED], est-ce que vous confirmez qu'il y a une étude en cours à la demande du CHMP, traitement d'entretien versus intermittent ? Cela montre que le CHMP n'a pas retenu le traitement d'entretien comme référence.

[REDACTED], pour la HAS.- Elle est toujours en cours.

M. le Pr CLANET.- Ce sera à revoir après.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Quand nous aurons cela.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela paraît compliqué si vous n'avez pas les résultats de l'étude. En revanche, après l'évaluation, vous pouvez annoncer que vous voulez revoir le médicament notamment sur les bases de ce résultat et demander des données en vie réelle, pour voir ce qui se passe au long terme sur ce médicament, sur les impacts cliniques et les caractéristiques des patients.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Quand nous aurons déterminé le SMR et l'ASMR, nous allons préciser les choses.

Nous votons le SMR chez les patients résistants aux IPP, puis l'ASMR. Et ils demandent un ISP.

M. le Pr CLANET.- Suffisant et insuffisant. Puis, ensuite..

M^{me} DEGOS, Présidente.- OK, nous faisons deux tours. Suffisant ou insuffisant chez les patients non-répondeurs aux IPP.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Suffisant : 17 voix

Nous précisons. La firme demande important, ISP et ASMR III.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Et derrière le miroir.

M^{me} DEGOS, Présidente.- En même temps ? Nous gagnons du temps.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pas d'ISP : 17 voix

SMR important : 10 voix

SMR modéré : 7 voix

ASMR IV : 13 voix

ASMR V : 4 voix

SMR insuffisant en miroir.

C'est un SMR important et une ASMR IV.

M. le P^r DUFOUR.- SMR, c'est par rapport au placebo ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Oui, chez les malades résistants aux IPP.

Il faut peut-être vérifier la rédaction et nous adopterons la semaine prochaine.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Le 22.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- L'ASMR est plus dans la stratégie, non.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est V dans la stratégie, et IV, c'est plus logique vu les données par rapport au placebo.

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