



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 octobre 2022

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 - Examen — Pré-AMM — Première demande (œsophagite)

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à DUPIXENT œsophage. Nous allons faire entrer Monsieur Bigard.

(Marc-André Bigard rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Monsieur Bigard. Merci de vous joindre à nouveau à nous. Nous allons parler de DUPIXENT en accès précoce pré-AMM. Le dossier va nous être présenté d'abord par le chef de projet. Ensuite nous vous donnerons la parole, puis à Hugues Blondon.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport pour ce dossier. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Monsieur Bigard en situation de conflit d'intérêts.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Pour commencer, j'indique que les slides, la synthèse et la discussion rédigés dans le cadre du nouveau projet d'avis ont été rédigés avec l'aide de l'autre chef de projet. Vous avez donc noté que, comme nous l'avions fait pour le droit commun, le nouveau masque se centre vraiment sur la synthèse des données cliniques puis la discussion. Nous avons aussi bénéficié de l'aide de Hugues Blondon et du Professeur Bigard, y compris pour l'exercice de rédaction.

Aujourd'hui, vous devez vous prononcer pour une demande d'accès précoce pré-AMM concernant la spécialité DUPIXENT, le dupilumab, un anticorps à la dose de 300 milligrammes, disponible par voie sous-cutanée dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus pesant au moins 40 kilogrammes, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements médicamenteux conventionnels.

Pour rappel, l'œsophagite à éosinophiles est une entité pathologique qui est récemment identifiée, avec un nombre de 90 d'après l'EPAR, le rapport européen concernant JORVEZA, qui est un comparateur dont nous allons reparler. C'est une maladie chronique inflammatoire de l'œsophage d'origine immunoallergique avec une infiltration de la muqueuse œsophagienne par des polynucléaires éosinophiles, d'où le nom. Elle peut survenir à tout âge, mais concerne surtout les enfants et les jeunes adultes avec une prédominance chez les hommes. La majorité des patients a des antécédents allergiques.

Cette affection n'a pas de caractère habituel de gravité. C'est une maladie chronique d'évolution très lentement progressive, sans retentissement sur l'espérance de vie, sans documentation de risque de cancer, sans engager le pronostic vital. En revanche, elle peut entraîner des complications à long terme, notamment les fibroses et l'impaction alimentaire, et elle a un impact qui peut être très marqué sur la qualité de vie des patients.

Je dis un mot concernant la spécialité. Vous notez que c'est une nouvelle classe pharmacothérapeutique dans cette indication. C'est une biothérapie. C'est la première biothérapie qui obtient un rapport bénéfice/risque selon l'ANSM dans le cadre de cette procédure. J'ai déjà rappelé l'administration par voie sous-cutanée.

C'est une administration sous-cutanée versus voie orale pour les comparateurs cliniquement pertinents. Je vais dire un petit mot, mais cela va être détaillé par les experts, concernant la prise en charge actuelle, là encore en m'appuyant notamment sur le rapport européen disponible pour l'un des comparateurs.

En l'absence de sténose ou de blocage alimentaire, la prise en charge est médicale et/ou diététique et il y a deux catégories de médicaments qui peuvent être prescrits :

- les IPP d'une part qui sont utilisés hors AMM, mais qui sont recommandés par les recommandations internationales, que ce soit les recommandations européennes qui sont récentes ou les recommandations américaines ;
- les corticoïdes par voie topique.

Il y a enfin les dilatations œsophagiennes quand surviennent les complications évoquées tout à l'heure.

Concernant les données, le dossier repose sur les résultats d'une étude de phase 3, l'étude dite LIBERTY EoE TREET, qui a été réalisée entre 2018 et 2021. Sur cette slide, j'ai repris les points clefs. Ensuite, les éléments seront davantage commentés par les experts. L'objectif de cette étude était de démontrer la supériorité de l'efficacité du dupilumab par voie sous-cutanée en comparaison au placebo après 24 semaines de traitement et d'évaluer sa tolérance chez les adultes et les adolescents.

C'est une étude de phase 3 contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique. Elle comprend deux parties avec randomisation contre placebo, les parties dites A et B, qui sont indépendantes. Somme toute, nous avons donc deux études dans une seule étude. Les patients ne se chevauchent pas donc les deux études apportent des informations intéressantes pour l'appréciation du bénéfice du produit. Nous avons également une phase d'extension non comparative, la partie C, que nous n'avons pas trop détaillée compte tenu de sa méthodologie en dehors des éléments pour la tolérance.

Concernant les effectifs, je vais faire l'économie des effectifs pour chaque partie sauf si vous le souhaitez ensuite. Je noterai simplement que la population évaluée dans cette étude est représentative de la population des patients atteints d'œsophagite, mais qu'en revanche, plus d'un patient sur deux n'était pas en échec aux traitements conventionnels qui comprennent les IPP et les corticoïdes topiques, et c'est pourtant l'indication revendiquée.

Concernant les résultats, il y a deux co-critères principaux de jugement à 24 semaines pour les deux parties de l'étude. C'est d'une part la rémission histologique et d'autre part la dysphagie. Je ne commente pas les résultats, les experts le feront.

Il y a d'autres critères de jugement avec gestion du risque alpha, donc interprétables, qui étaient également évalués. Pour la partie B, on ne peut pas les interpréter. Pour la partie A, la pertinence clinique est discutable.

Concernant la tolérance, nous n'avons pas d'élément issu de cette étude qui met en évidence un nouveau signal par rapport à ce que nous connaissions du produit, donc par rapport au profil de tolérance connu chez l'adulte pour le dupilumab. Concernant les adolescents, il y en

avait 72 qui étaient inclus dans les parties A et B, et selon le RCP américain notamment, le profil de tolérance semble similaire à celui observé chez les adultes. La question d'une éventuelle restriction aux adolescents s'est posée aussi dans le cadre de l'évaluation par l'ANSM, mais cela n'a finalement pas été retenu.

Le plan de gestion des risques de ce médicament met en avant deux risques importants identifiés, l'hypersensibilité d'une part et les conjonctivites et kératites d'autre part.

Concernant la discussion, ici ce sont simplement des points qui à mon sens vont largement être commentés par la commission. Le premier, qui est peut-être le point majeur, est que la population étudiée dans l'étude ne correspond pas à la population revendiquée pour la demande d'accès précoce. On ne peut donc pas considérer que l'on ait une preuve de supériorité de l'efficacité en comparaison au placebo chez les patients qui sont en échec aux IPP et aux corticoïdes. C'est le premier point.

Le deuxième point est l'effet sur la dysphagie, à discuter.

Le troisième point, ce sont les risques, je les ai rappelés.

Il n'y a pas de comparaison aux corticoïdes topiques, notamment à JORVEZA.

Finalement, les critères d'appréciation de l'accès précoce devront à mon sens être discutés en tenant compte du fait que les patients évalués dans l'étude clinique ne sont pas en impasse thérapeutique pour plus de la moitié d'entre eux.

Je passe aux questions auxquelles vous devez répondre. La maladie est-elle grave, rare ou invalidante ? A priori la réponse serait plutôt non, sauf cas exceptionnel. C'est à rediscuter.

Y a-t-il une absence de traitement approprié ? La réponse serait plutôt non, puisqu'on peut envisager un traitement par corticoïdes voire par régime d'exclusion alimentaire.

Est-on dans l'impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement ? Là encore, la réponse pourrait être non, sauf s'il y a une complication ou dilatation avec sténose, mais dans ce cas le traitement n'est pas médical.

Enfin, le caractère présumé innovant de ce médicament dans cette situation est-il établi ? Là encore, la réponse serait plutôt non dans la mesure où nous n'avons pas d'évaluation possible par rapport aux corticoïdes, d'une part, et dans la mesure où d'autre part on note aussi la taille d'effet sur la dysphagie dans l'étude disponible.

Voilà pour la présentation. Nous entendons ensuite les experts qui sont sollicités, le Professeur Hugues Blondon en tant que référent et le Professeur Marc-André Bigard en tant qu'expert, tous deux étant gastroentérologues.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Monsieur Bigard ?

Marc-André Bigard.- Je pense que le chef de projet a résumé les choses. J'ai suivi le schéma qui a été établi pour savoir si le médicament mérite un accès précoce.

Concernant le caractère rare, grave ou invalidant, ce n'est probablement pas si rare que cela, puisqu'actuellement nous avons une prévalence d'environ 40 pour 100 000 adultes en Europe, probablement parce qu'on fait plus de biopsies œsophagiennes qu'avant. Quand les malades ont des symptômes comme la dysphagie, les brûlures, un RGO, qui résistent à un traitement par IPP, c'est à ce moment-là qu'on va voir l'infiltration à éosinophiles. Il faut savoir que l'œsophage est le seul segment du tube digestif où il n'y a pas d'éosinophiles dans la paroi. Quand il y a des éosinophiles, c'est donc pathologique.

La présentation clinique chez l'adulte, c'est surtout une dysphagie ou une impaction alimentaire. Cela veut dire qu'il y a déjà un rétrécissement de l'œsophage ou des membranes qui vont gêner la progression des aliments, donc on est déjà à un stade assez tardif, probablement des années après le début de la maladie, voire des dizaines d'années. Chez l'enfant, c'est différent. Là, nous avons les adolescents, mais chez l'enfant, on peut avoir des vomissements, une perte de poids et même un refus d'alimentation, un pyrosis, une odynophagie, donc c'est un peu différent.

L'endoscopie, ce n'est pas très spécifique, mais il y a des choses quelques fois un peu spécifiques avec des petits points blanchâtres. La première description qui était faite, c'était un reflux gastro-œsophagien avec des petits points blanchâtres qui ne sont pas habituels. On dirait que l'œsophage ressemble à la trachée et il y a bien sûr une sténose. S'agissant du diagnostic, si on fait la biopsie, il y a plus de 15 éosinophiles par champ de traitement, c'est relativement simple. Cette sténose évolue très lentement puisqu'on a 17 % en cas de maladie non traitée, 39 % après 5 à 8 ans, 71 % après 20 ans. On a donc une maladie très lentement progressive ce qui va poser un problème pour dire qu'il y a une urgence à traiter.

On sait que la compliance œsophagienne, parce qu'on a mesuré cela, c'est une diminution de la sensibilité œsophagienne. Ce n'est pas en corrélation avec l'infiltration à éosinophiles, c'est en corrélation avec la fibrose. Nous avons donc une maladie qui n'est pas si rare que cela, chronique, d'évolution très lentement progressive avec un retentissement sur la qualité de vie, mais il n'y a pas de retentissement sur l'espérance de vie.

Quelle est la prise en charge actuelle ? Actuellement, tout le monde est d'accord pour dire que la prise en charge est en premier lieu les IPP, hors AMM. On ne sait pas toujours comment cela marche, mais on a quand même beaucoup de pistes. Cela améliore souvent les patients, c'est facile à donner et ce n'est pas coûteux même si je sais que ce n'est pas votre problème. Il n'y a pas d'effet indésirable important, donc on peut donner cela pendant des temps prolongés. Le régime d'exclusion, c'est surtout chez l'enfant voire l'adolescent, mais c'est très difficile à obtenir au long cours. Du point de vue physiopathologique c'est sûrement le mieux, mais en pratique ce n'est pas très facile à faire accepter.

S'agissant des corticoïdes topiques, je n'aime pas beaucoup ce terme de topique car je ne suis pas persuadé que ce soit des topiques. C'est un peu comme le budésonide dans la maladie de Crohn. Ce sont les corticoïdes qui sont détruits au premier passage hépatique en grande partie, à 90 %. C'est donc une corticothérapie déguisée, générale, une corticothérapie à petites doses, mais toujours est-il que c'est efficace. On la fait avec JORVEZA pour qu'elle soit plus dans l'œsophage, mais je ne suis pas persuadé que ce soit vraiment au niveau local que cela se passe et c'est peut-être plutôt au niveau général.

Les dilatations améliorent les patients, mais la médiane des patients améliorés pendant un an est de 50 %, donc la moitié des patients n'ont plus rien pendant un an. On voit des gens dire qu'avec les dilatations on risque de déchirer l'œsophage, mais non, pas avec les ballonnets actuels qui ont un taux de complications extrêmement faible. Dans les anciennes dilatations, c'était possible.

La mise en œuvre du traitement peut-elle être différée ? Oui, parce que grosso modo, quand vous avez un patient qui a une impaction alimentaire ou une sténose, cela fait longtemps qu'il a sa maladie donc on peut le dilater et ensuite mettre en route un traitement sans se presser, les IPP, les corticoïdes.

Est-ce vraiment efficace dans leurs essais ? Oui, c'est efficace. Je pense que les essais sont assez bien conduits et qu'on a une efficacité sur les critères histologiques, mais nous l'avons généralement même avec les IPP, ce qui est assez étonnant, et sur la dysphagie. Ce n'est pas super efficace quand même. On a une quantité d'effet relativement modérée. Les scores de dysphagie varient donc j'ai recherché d'autres études pour comparer. Effectivement, on est un peu dans le domaine des corticoïdes. C'est à peu près ce taux d'amélioration.

Une amélioration du score de 7 points correspond, selon les auteurs en 2021, à 1 jour de moins de dysphagie par semaine. On a donc un effet, mais un effet relativement faible.

Surtout, ce qui est le plus gênant évidemment, c'est que les études n'ont pas été faites dans l'indication de patients rebelles aux IPP et aux traitements conventionnels, c'est-à-dire les IPP et les corticoïdes, notamment les corticoïdes topiques. On ne peut donc pas situer le produit, sauf en disant « si on a donné les IPP et du JORVEZA et que cela ne va pas bien, on peut essayer », mais on est quand même dans un délai déjà important après le début du traitement.

Si on suit les recommandations pour une utilisation précoce du médicament, je n'ai pas trouvé les critères permettant de satisfaire à cette demande d'accès précoce.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Presque tout a été dit. Je vais être bref et je vais essayer de livrer ma réponse aux questions en essayant de les étayer brièvement.

Est-ce une maladie grave, rare ou invalidante ? C'est une maladie qui n'est pas grave. Il n'y a aucun retentissement sur l'espérance de vie et il n'y a pas de retentissement sur les grandes fonctions. Il faut savoir que si les patients ont effectivement des symptômes de type dysphagie, ils ne maigrissent pas et n'ont pas d'altération de leur état nutritionnel.

Est-ce une maladie invalidante ? Effectivement, comme toute pathologie qui entraîne des symptômes cela peut avoir un retentissement sur la qualité de vie, mais là encore, il n'y a pas d'atteinte des grandes fonctions, pas de perte de fonction à long terme, donc je ne pense pas qu'on puisse qualifier le simple fait d'avoir des symptômes de pathologie invalidante.

Enfin, comme cela a été dit, la prévalence n'est pas si rare que cela. Elle est en augmentation, à la fois parce que la pathologie est mieux reconnue, mais également parce qu'elle est probablement en incidence croissante dans la population. Surtout, elle reste encore actuellement sous-diagnostiquée et je pense que ce n'est plus une pathologie que l'on peut

qualifier de rare. Les gastroentérologues sont bien avertis de la recherche dans les symptômes œsophagiens un peu atypiques.

Y a-t-il une absence de traitement approprié ? Pour moi la réponse est également non, comme cela a été dit, y compris chez les patients en échec de corticoïdes, qui est l'indication revendiquée. En effet, comme on l'a dit, les régimes d'exclusion sont possibles. Les régimes d'exclusion sont quelque chose qui est contraignant, mais c'est quand même le traitement étiologique, le traitement recommandé par toutes les sociétés savantes, et c'est également un traitement qui a de nombreuses modalités. Il n'y a pas que le régime des six exclusions. Il y a plusieurs modalités de traitement, la recherche de l'exclusion peut être faite à partir des symptômes, elle peut être faite à partir de tests allergiques, il y a plusieurs modalités et c'est donc quelque chose qui représente une certaine contrainte mais qui reste un traitement tout à fait approprié selon moi.

Enfin, nous avons vu que probablement la durée de la maladie pouvait influencer sur le risque de sténose, encore que ce ne soit que des études rétrospectives qui l'aient démontré. De toute façon, aucun traitement médical n'a fait la preuve à ce jour du fait qu'il entraînait une diminution de ce risque, et de toute façon le traitement de ces sténoses n'est pas un traitement médical, comme cela a été dit, mais c'est un traitement purement endoscopique.

Y a-t-il une impossibilité de différer le traitement ? Là aussi, je suis d'accord avec ce qui a été dit. L'un des principaux arguments pour dire que l'on peut tout à fait différer le traitement est que la prise en charge habituelle montre un retard diagnostique qui peut atteindre des mois ou des années. Les patients qui ont cette maladie sont souvent traités comme une pathologie fonctionnelle, comme un reflux œsophagien pendant de nombreux mois ou années avant qu'on fasse le diagnostic de la pathologie, s'il est fait. Cela n'entraîne pas de conséquence importante à long terme.

Enfin, ce traitement est-il innovant ? Sans doute le mécanisme d'action est-il innovant par rapport aux traitements habituellement proposés, mais comme cela a été dit, la quantité d'effet est faible. Les études qui ont été détaillées par le chef de projet ne regardent qu'une seule dimension de cette pathologie, qui est la dimension de la dysphagie, ce qui est un peu limitatif. Comme cela a été dit, la quantité d'effet est faible, d'autant plus que dans l'une des études, le bras avec la plus forte dose de DUPIXENT ne fait pas la preuve d'une amélioration de ce score par rapport au placebo, ce qui est quand même interpellant même si dans les deux autres groupes il y a une petite amélioration qui dépasse le seuil de pertinence proposé par les auteurs.

Il y a deux éléments qui me paraissent limiter fortement ces conclusions. Le premier est que l'indication revendiquée n'est pas celle de la population de l'étude et que dans la population résistante aux autres thérapeutiques, qui est une population rare, c'est-à-dire résistante aux IPP et aux corticoïdes dits topiques, il n'y a pas la preuve du bénéfice de DUPIXENT, ce qui est un problème.

Le deuxième problème, que je n'ai pas mis dans mon rapport parce qu'il m'est apparu secondairement et qui n'a pas été souligné, est que l'utilisation de DUPIXENT se fait sans limite de durée de traitement, ce qui introduit d'emblée la nécessité d'un traitement d'entretien dans cette pathologie.

Or, cette nécessité d'un traitement d'entretien est très débattue. Elle fait l'objet actuellement d'études randomisées pour les autres traitements sur la nécessité ou non et le rapport bénéfice/risque de ce traitement d'entretien. Là, nous sommes d'emblée dans cette dimension alors qu'il n'y a aucune démonstration d'un bénéfice à long terme sur le risque de complications, notamment les sténoses. C'est très interpellant d'autoriser un traitement au long cours sans que l'on ait de notion pour savoir si c'est utile ou pas.

Pour moi, clairement, nous ne sommes dans le cadre de l'accès précoce pour aucun des critères.

Pierre Cochat, Président.- Merci à vous trois. Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je voulais demander s'il y avait eu un test d'interaction, comme il y avait quand même des enfants dans la population ciblée. Vous dites qu'il n'y a pas de démonstration dans cette population. Est-ce qu'ils n'ont pas fait de test d'interaction par rapport à ce sous-groupe pour savoir si l'effet était homogène ou non dans les deux sous-populations ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je ne sais pas si je peux répondre à cette question, au moins en partie. Comme je vous l'ai dit en introduction, l'ANSM s'est vraiment posé la question d'éventuellement restreindre l'indication aux seuls adultes compte tenu des données qui suggéraient peut-être, mais dans des analyses en sous-groupes exploratoires, une moindre efficacité chez l'adolescent. Finalement, ils ont rendu un rapport bénéfice/risque favorable pour l'ensemble de la population.

J'avais posé la question à la fois à Hugues et à Monsieur Bigard sur les raisons que nous pourrions avoir d'une efficacité ou d'une tolérance qui varierait selon l'âge. La réponse qui m'avait été faite, c'est que l'expérience que l'on avait pour le produit dans les autres indications n'était pas alarmante et que l'on n'attendait pas de choses différentes chez le grand adolescent et l'adulte.

Marc-André Bigard.- Ce qui est sûr, c'est que le critère qui a permis de juger si le médicament était efficace s'est basé sur la dysphagie et sur l'infiltration à éosinophiles, et la dysphagie est rare chez l'adolescent. Ils ont des symptômes tout à fait différents. Elle est fréquente chez l'adulte, mais les adolescents sont environ 25 % dans ces séries. Nous avons donc un critère d'évaluation qui n'est peut-être pas adapté aux adolescents, mais là c'est mélangé.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Albert ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Je voulais discuter par rapport au JORVEZA, le budésonide par voie orodispersible. Est-ce que les experts confirment bien que le bénéfice sur la taille de l'effet sur la dysphagie est nettement en faveur au budésonide dans les essais cliniques ? Dans les essais cliniques de JORVEZA, il semblait que l'effet sur la dysphagie était quand même assez significatif. Confirmez-vous cela, en termes de comparateurs ?

Marc-André Bigard.- Il y a aussi un effet sur l'infiltration à éosinophiles.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Oui, d'accord, mais vous disiez tout à l'heure que ce n'était pas suffisant en soi, en termes de pertinence, et que ce qu'attendait le patient, c'était

son amélioration clinique. Je ne sais pas si c'était vous ou le chef de projet qui disait tout à l'heure que finalement, la pertinence clinique pourrait interroger. On ne retrouve pas cela avec son comparateur, le JORVEZA, pour lequel dans les études il semblerait que l'amélioration de la dysphagie soit quand même de l'ordre d'un sur deux, en gros. Confirmez-vous cela ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est un peu difficile à dire dans la mesure où il n'y a pas eu de comparaison directe entre les deux traitements. Cela reste des impressions. La quantité d'effet du JORVEZA n'est pas considérable non plus.

Marc-André Bigard.- Non, et en plus le score utilisé lorsqu'on a vu JORVEZA n'était pas le même. On ne peut pas comparer les scores puisque c'était un autre score. C'était un score d'évaluation numérique de 1 à 10 tandis que là c'est un score DSQ, qui est un score différent. Il est vraiment impossible de comparer l'effet des deux.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Merci.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Pour revenir sur la quantité d'effet, dans le bras avec la plus forte dose de DUPIXENT, il n'y a pas de supériorité sur ce score de dysphagie par rapport au placebo dans une population qui n'est pas une population réfractaire, qui est une population usuelle, « facile à traiter ».

Pierre Cochat, Président.- Je voulais juste faire un commentaire, mais qui n'apporte pas grand-chose. Monsieur Bigard a un peu abordé cette fameuse corticothérapie topique. Pour moi, c'est un peu illusoire. Une corticothérapie est systémique dès qu'elle passe dans le tube digestif. Même si elle a un petit effet de rémanence pour des raisons de galénique sur la muqueuse œsophagienne, c'est une corticothérapie systémique. C'est mon commentaire.

Ma question est de savoir pourquoi, à l'instar des gastrites à éosinophiles que l'on traite avec une corticothérapie systémique, les œsophagites à éosinophiles ne sont pas traitées ouvertement par une corticothérapie systémique.

Marc-André Bigard.- Je crois que les gastrites à éosinophiles, et d'une façon générale les atteintes à éosinophiles du tube digestif, qui sont les gastrites mais également les entérites, sont des maladies extrêmement différentes de l'œsophagite à éosinophiles. Les patients qui ont cela n'ont pas d'antécédents allergiques. On est donc probablement dans un cadre différent.

Pierre Cochat, Président.- D'accord.

Marc-André Bigard.- Souvent, d'ailleurs, il peut y avoir une éosinophilie sanguine, que l'on n'a pas du tout dans l'œsophagite à éosinophiles, et là, on prend une corticothérapie par voie générale. Il peut y avoir aussi, dans les grandes éosinophilies, des atteintes extradigestives, par exemple des atteintes articulaires, des hydarthroses, et quand on ponctionne il y a plein d'éosinophiles. Là, la corticothérapie par voie générale est quasiment miraculeuse.

À mon sens, dans la gastroentérite à éosinophiles, on est dans un autre cadre que l'œsophagite à éosinophiles.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Pour revenir sur le traitement de l'œsophagite à éosinophiles avec la corticothérapie topique, j'aurai deux points. Je me souviens pour avoir vu le dossier qu'il y avait quelques cas de freination de l'axe corticotrope avec le JORVEZA, ce qui montre qu'il y a effectivement probablement un petit passage systémique.

La deuxième chose, c'est que c'est tout l'enjeu du débat actuellement d'un traitement d'entretien ou pas en sachant que les symptômes peuvent être intermittents, qu'en général le traitement pour une période déterminée peut entraîner une rémission de l'affection ou en tout cas des symptômes pour une période prolongée, et que cela pose réellement le problème du bénéfice/risque d'un traitement d'entretien ou pas.

Enfin, à ma connaissance, il y a une étude chez l'enfant qui montre que la corticothérapie systémique est efficace, mais bien entendu on se doutait que ce serait efficace, le problème étant encore une fois la tolérance.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. S'il n'y a pas d'autres questions ou commentaires, je remercie Monsieur Bigard pour son expertise et ses réponses à nos questions.

Marc-André Bigard.- Je vous en prie. Passez une bonne journée. Au revoir.

(Marc-André Bigard quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Avez-vous des questions ou commentaires après le départ de l'expert ? Je vous propose un vote global pour ou contre l'accès précoce, et nous reviendrons dessus si nous sommes contre. Peut-être que nous pouvons d'emblée voter les quatre questions.

Dans ce cadre-là, j'aimerais revenir quand même sur le critère. Monsieur Bigard nous a dit qu'il y avait 40 cas pour 100 000 personnes, ce qui en fait une maladie rare puisqu'on est à moins de 1 sur 2 000. Je trouve par ailleurs que c'est une maladie invalidante. Je ne sais pas si nous pouvons mettre au panier le premier critère si facilement que cela. Je vous laisse juges pour les autres. Si cela ne vous ennuie pas, nous allons peut-être voter les quatre critères.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Pour commenter, c'est effectivement le point. Encore une fois, c'est une maladie qui est probablement sous-diagnostiquée et dont l'incidence est croissante, qui est probablement à la limite entre la maladie rare et la maladie fréquente, mais c'est vrai que cela reste subjectif. Les données de la littérature la mettent au seuil de 40 pour 100 000. C'est l'estimation haute que j'ai vue dans la littérature. C'est au seuil de la maladie rare, mais c'est sous-diagnostiqué.

S'agissant du caractère invalidant, les symptômes sont souvent intermittents. C'est une dysphagie et non une aphagie. Il y a d'autres éléments.

Pierre Cochat, Président.- Il y a quand même un risque de sténose.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Il y a un risque de sténose qui est relativement rare, avec un risque d'impaction alimentaire, mais il n'y a aucune raison de penser que ce traitement prévient le risque de sténose.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais je parle de la gravité de la maladie, je ne parle pas de l'efficacité du traitement. Je suis d'accord que nous n'avons pas cette démonstration.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Les sténoses sont rarement des sténoses serrées. Le ressenti du gastroentérologue est que ce n'est clairement pas une pathologie grave.

Encore une fois, sauf à reconnaître que toute pathologie qui entraîne un symptôme est invalidante parce qu'il y a un symptôme, quand il n'y a pas d'altération des grandes fonctions, il me paraît difficile de reconnaître le caractère invalidant. Cela reste subjectif.

Pierre Cochat, Président.- Je passe la parole au chef de projet.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Concernant la question de la rareté, je regardais ce que l'EPAR avait dit quand l'incident report était disponible pour l'évaluation de JORVEZA. Sur l'épidémiologie, c'est exactement ce que disait Hugues. Il soulignait vraiment le fait que l'incidence et la prévalence étaient en augmentation à mesure que l'on avait des données épidémiologiques, peut-être du fait des raisons qui ont été évoquées par les experts, et il concluait en disant qu'en raison d'une augmentation de la population concernée, la prévalence pourrait être beaucoup plus élevée que celle mentionnée et donc que les chiffres que tu évoquais tout à l'heure.

Du coup, nous étions embêtés parce que nous ne savions pas comment qualifier la rareté de la maladie. Si on considère les patients qui sont en échec de tous les traitements et qui sont tout proches de faire une sténose, c'est rare, et je ne sais pas si on peut les détecter. Si l'on considère la population tout-venant, je ne sais pas si c'est si rare que cela. Je ne sais pas ce qu'il faut écrire pour le coup.

Pierre Cochat, Président.- Je comprends parce qu'il y en a sûrement plein qui passent à l'as.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je voulais savoir une chose pour l'explicitation du vote du premier critère. Si quelque chose est rare, mais ni grave ni invalidant, est-ce que cela valide le critère ? Suffit-il qu'il y ait un seul de ces critères, entre grave, rare et invalidant, pour répondre « oui » à la première question ?

Pierre Cochat, Président.- C'est « ou ». C'est « rare ou grave ou invalidant », donc il suffit qu'on ait l'un des trois pour répondre « oui » au premier critère. Je propose que nous passions au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants. Pour le premier critère, il y avait 9 voix défavorables, 5 voix favorables et 4 abstentions. Pour le deuxième critère, celui de traitement approprié, nous avons 18 voix défavorables. Pour le troisième critère « la spécialité est susceptible d'être innovante », nous avons 18 voix défavorables. Enfin, sur le critère « la mise en œuvre du traitement ne peut être différée » nous avons 18 voix défavorables. C'est un refus de l'accès précoce.

Pierre Cochat, Président.- Merci.