



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 28 août 2024

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

Examen - Extension d'indication - DUPIXENT 300 mg (œsophagite à éosinophiles 12+ et -40 kg) (dupilumab) - (CT-20856)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à DUPIXENT.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Professeur Bigard en situation de conflit d'intérêts.

(Pr Marc-André BIGARD rejoint la séance)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Bigard. On va voir ensemble DUPIXENT qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on aura la contribution de l'association APIMEO, puis votre intervention, puis Hugues Blondon comme expert interne.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci. On voit DUPIXENT, le dupilumab, c'est une solution injectable par voie sous-cutanée à un dosage à 300 milligrammes et c'est une extension d'indication. Le produit s'administre à raison de 300 milligrammes chaque semaine, toutes les semaines, on reviendra là-dessus tout à l'heure. Le laboratoire demande une inscription en ville et à l'hôpital. L'indication que vous avez évaluée, c'est le traitement de l'œsophagite à éosinophiles chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kilos et en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux traitements médicamenteux conventionnels. On va en rediscuter ensuite.

C'est une indication récente de janvier 2023 et on pourra aussi revenir sur ce point. Vous vous souvenez, la commission avait été sollicitée pour une demande d'accès précoce pré-AMM et l'avait refusée le 10 novembre 2022.

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

La stratégie thérapeutique, je vais très vite parce qu'elle va être rediscutée, simplement pour préciser que ce que l'on entend par traitement conventionnel. Cela comprend notamment pour le traitement médical, la prescription de médicaments, à savoir en première intention les IPP et en seconde intention les corticoïdes topiques avec en particulier JORVEZA que la commission avait évalué. Je vous rappellerai le résultat de cette évaluation.

Concernant les données disponibles. On dispose d'une étude dite LIBERTY EoE TREET, c'est une étude de phase III, contre placebo, dont l'objectif était de montrer la supériorité d'efficacité du médicament, le dupilumab, par rapport au placebo, après 24 semaines de traitement, et d'évaluer sa tolérance dans la population de l'AMM. On note que cette étude, qui a été réalisée entre 2018 et 2021, comprend trois parties distinctes. Il y a deux sous-études qui sont finalement indépendantes, les parties A et B, et une phase d'extension des parties A et B, avec un suivi non comparatif ouvert de 28 semaines additionnelles.

Le point fort que j'ai mis en vert dans la diapositive, c'est que les parties A et B sont deux études de phase III, comparatives versus placebo, randomisées en double aveugle en groupes

parallèles. On peut considérer que les résultats contre placebo que vous allez analyser et discuter sont globalement assez solides, en tout cas reproduits, ce qui est assez rare.

Les critères de jugement qui doivent être remplis, il y en a deux : la proportion de patients atteignant un nombre maximal d'éosinophiles intra-épithéliaux œsophagiens, avec une définition standardisée, les experts vont y revenir, et la variation en valeur absolue du score de dysphagie selon une échelle un peu exotique, les experts y reviendront, entre l'inclusion et la semaine 24.

Je ne discute pas des résultats parce que Monsieur Bigard va le faire. Je souligne simplement les limites. Il faut d'abord noter que la population incluse dans ces études est hétérogène, puisqu'elle mélange des patients qui étaient en échec à un IPP et des patients qui étaient plus ou moins en échec à un corticoïde, ce qui ne correspond pas formellement à l'AMM. Par ailleurs, la taille d'effet, notamment sur la dysphagie, n'est pas importante, je laisse les experts commenter. Par ailleurs, il n'y a pas de corrélation entre la clinique et le nombre d'éosinophiles. Le premier critère de jugement présenté ne permet pas de prédire le bénéfice clinique pour le patient. Par ailleurs, dans cette maladie, il y a des complications, les impactions alimentaires et la fibrose de la mycose. On n'a pas de données démontrant un effet, cela n'a pas été étudié sur ces deux complications. Enfin, la qualité de vie a été évaluée de manière exploratoire.

Finalement, pour lancer la discussion, voici les points de discussion : on peut noter tout d'abord que le produit a démontré qu'il était bien plus efficace qu'un placebo, dans deux études de phase III pour réduire la dysphagie, c'est le résultat, avec une taille d'effet qu'on peut qualifier de modéré, chez des patients qui étaient en échec à un IPP et plus ou moins un échec à un corticoïde. Le choix du placebo est discutable, surtout essentiellement chez les patients qui n'avaient pas reçu de corticoïdes. Quant au profil de tolérance, il est connu, puisque le produit a d'autres indications, notamment chez l'adulte, mais aussi chez les enfants, conjonctivites. Là, il y a un rappel des effets indésirables qui peuvent survenir. Quant à l'adolescent, puisqu'il fait partie du champ de l'indication, l'EMA a considéré que le rapport efficacité-effet indésirable était moins bien établi. Par contre, on peut mettre en balance avec l'expérience dont on dispose dans d'autres indications du produit.

La question qui vous est posée, c'est la place du médicament dans la stratégie thérapeutique. A priori, ce n'est pas en première intention, mais en deuxième intention, puisque ce n'est pas le champ de l'indication AMM. JORVEZA, qui avait été évalué par la commission en septembre 2020, est un corticoïde topique, le budésonide, est le seul médicament qui avait l'AMM dans cette indication. Il a été considéré par la commission comme le corticoïde à privilégier systématiquement pour les patients. Il avait obtenu un SMR important et une ASMR IV chez les patients non-répondeurs aux IPP, il y avait une restriction à l'époque du champ de l'indication de ce médicament.

Le dupilumab a obtenu l'AMM en cas d'échec des corticoïdes et des IPP. Les essais auraient dû situer le dupilumab par rapport aux corticoïdes topiques également. On n'a pas cette comparaison, donc on pourrait considérer que c'est une alternative au JORVEZA en cas d'échec et chez les patients où une corticothérapie, au long cours, n'est pas tolérée.

Là, je cite le professeur Bigard : « Cette séquence thérapeutique avec IPP, corticoïdes et ce nouveau médicament ne devrait être envisagée qu'après discussion avec le patient, certains patients étant peu gênés dans la vie courante. On peut notamment adapter l'alimentation et, par ailleurs, lorsque les impactions surviennent, le traitement n'est pas médical. Par ailleurs, aucun traitement, DUPIXENT et les autres, n'a fait la preuve d'une efficacité pour éviter la fibrose. »

Au total, le produit est probablement utile, avec une démonstration limitée de son intérêt clinique pour les patients, avec une taille d'effet modérée sur la dysphagie, l'impact sur la qualité de vie n'est pas documenté. Or l'administration du produit se fera au long cours, à dose élevée et par voie sous-cutanée. A dose élevée puisque la posologie dans cette indication, c'est 300 milligrammes toutes les semaines, dans toutes les autres c'est toutes les deux semaines. On peut avoir potentiellement un profil de tolérance moins bon chez ces patients. Enfin, ce sera tout de même un produit relativement contraignant à vie pour un résultat clinique pour le moment qui n'est tout de même pas extraordinaire.

Par ailleurs, on peut regarder ce que l'évaluation allemande a considéré de ce produit, ainsi que l'évaluation du NICE. Pour le NICE, c'est très rapide, le laboratoire n'a pas soumis de dossier au NICE. Sur leur site, il est indiqué que le NICE n'a pas pu se prononcer sur le produit en termes d'évaluation médico-économique.

Quant aux Allemands, les deux organes qui font de l'évaluation HTA en Allemagne se sont prononcés, d'abord l'IQIG ensuite le GBA. Je vous montre les conclusions de la décision finale, le GBA. Vous voyez qu'ils ont considéré qu'il n'y avait pas de démonstration d'une valeur ajoutée thérapeutique supplémentaire dans l'indication que vous évaluez aujourd'hui. Le principal reproche, c'est que les comparateurs n'étaient pas appropriés. Ils soulignent un point que je n'avais pas relevé pour ma part, c'est qu'il y a d'une part le problème de l'absence de comparaison corticoïde et des critères d'inclusion ou de non-inclusion, Monsieur Bigard y reviendra, mais il y a aussi probablement des patients qui n'ont pas reçu un traitement par IPP de manière optimisée. C'est ce que les Allemands ont noté.

Voilà pour la présentation. Les experts, Pierre, tu les as annoncés.

M. le Pr COCHAT, Président. - Parfait. Merci à toi. C'est à vous, Monsieur Bigard.

M. BIGARD. - C'était à moi ou à l'association ?

M. le Pr COCHAT, Président. - Pardon, l'association avant. Oui, absolument. Vas-y, Fatiha.

M^{me} BARKA, membre de la CT. - Bonjour à tous. C'est l'association pour l'information sur les maladies éosinophiles. APIMEO est une association non agréée, qui recense une trentaine d'adhérents avec 150 bénéficiaires. Concernant l'impact de la maladie, ils évoquent la sensation de gêne, de brûlure, d'irritation au niveau de l'œsophage, des sensations d'étouffement, des difficultés à avaler, des remontées acides et des douleurs abdominales invalidantes au quotidien.

Étant donné les difficultés à s'alimenter, les patients bénéficient d'un régime alimentaire spécifique qui varie en fonction du niveau d'intensité des douleurs, avec un régime sans allergènes anti-inflammatoires, en évitant les aliments générant de l'acidité. La maladie engendre également des impacts importants au niveau de la vie sociale et professionnelle, avec les rendez-vous médicaux fréquents, de nombreux traitements qui génèrent des absences fréquentes à l'école pour les enfants et au travail, en ce qui concerne les patients adultes. Les patients évitent les temps de repas en groupe et ils expriment des angoisses et l'absence de perspective de guérison définitive, avec un sentiment d'isolement également.

Concernant les traitements actuels utilisés, cela a été évoqué. Ils citent le JANSSEN, le budésonide, les corticoïdes, les inhibiteurs de la pompe à protons, ainsi que les recherches d'éventuelles allergies avec les régimes d'éviction proposés notamment aux enfants.

Enfin, concernant le médicament évalué, ils indiquent que les attentes sont l'efficacité pour tous les patients atteints de la pathologie, avec en priorité un mode d'administration adapté, notamment pas de médicaments à avaler et ils souhaitent avoir connaissance des effets secondaires. Voilà pour cette contribution.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien merci. Cette fois-ci c'est à vous.

M. BIGARD. - Ce dossier est intéressant parce qu'il amène à se réinterroger un peu sur cette maladie. C'est considéré comme une maladie chronique allergique avec une inflammation de type TH2. Chez l'adulte, la révélation, c'est la dysphagie, ce sont les blocages alimentaires. Chez l'enfant, c'est quelquefois des douleurs, du pyrosis, c'est différent. C'est une évolution extrêmement lente. On s'aperçoit qu'il y a 70 % de sténose au bout de 20 ans, c'est une évolution lente. Le diagnostic est généralement facile. Sur l'endoscopie, il y a des aspects évocateurs, mais il faut faire des biopsies et on a plus de 15 éosinophiles par champ. Il faut penser au diagnostic, il faut faire des biopsies et c'est pour cela que l'on en voit plus maintenant parce que c'est plus connu, la pathologie et les biopsies sont faites plus facilement, alors qu'avant, quand il y avait un œsophage qui paraissait normal, on ne faisait pas forcément de biopsie. C'est difficile de voir le calibre d'un œsophage s'il est très légèrement rétréci en endoscopie.

Le traitement, on l'a vu, c'était les IPP, on ne sait pas bien comment cela marche, il y a quelques hypothèses, parce que c'est une maladie qui a tout de même été un peu difficile à différencier du reflux gastro-œsophagien dans lesquels il peut y avoir un peu d'infiltrat éosinophile. En cas d'échec, on a un budésonide topique qui est tout de même facile à avaler. Cela a été un progrès parce qu'avant, il fallait préparer du budésonide, le patient devait le préparer, ce n'était pas simple. C'est pour cela qu'il a été bien évalué par la commission.

Les régimes d'exclusion, je n'ai jamais vu d'adultes qui en suivaient parce que c'est extrêmement difficile, peut-être chez l'enfant, chez l'adolescent, mais à mon avis, ce n'est pas très facile à garder de façon pérenne.

Cet anticorps a été étudié, on l'a vu, dans une phase avec deux parties. La première partie, c'est une partie de supériorité versus placebo pendant 24 semaines. La deuxième partie a comparé deux posologies, 300 milligrammes par semaine ou toutes et deux semaines, ce qui

a permis grosso modo d'enlever cette posologie de 300 milligrammes par semaine qui n'était pas efficace, notamment sur le score de dysphagie.

Ce sont des patients en échec des IPP, mais bizarrement, dans le protocole, il fallait que les patients n'aient pas reçu d'IPP depuis trois mois. Je n'ai pas trop bien compris : ils sont en échec des IPP, mais ils n'en prennent pas depuis trois mois, c'est qu'ils ne sont pas très gênés puisqu'ils ont interrompu le traitement. Les patients avaient reçu quelquefois des corticoïdes ingérés, mais pas forcément avec un échec. C'est assez imprécis, environ 25 % des patients n'ont pas reçu de corticoïdes du tout.

Les critères sont deux critères très différents : le nombre maxi d'éosinophiles qui doit chuter à moins de 6 par champ, le plus grand champ qu'on puisse faire, et la variation d'un score de dysphagie qui a été élaboré quasiment pour ce médicament. Il y a eu un essai avec un score qui va jusqu'à 84 points, mais de fait, on ne peut pas comparer ce score avec d'autres essais de la littérature, d'autres médicaments, parce qu'il n'était pas utilisé à ce moment-là.

L'étude A montre une diminution significative d'éosinophiles, une réduction du score DSQ, elle est positive à S4 et S24. L'étude B a permis grosso modo d'enlever la posologie la plus faible. Dans ces études, les patients ont un âge moyen d'environ 30 ans, il y a environ 25 à 30 % d'adolescents. Il y a une étude C qui est une étude de long cours jusqu'à 52 semaines, mais là, on n'est plus dans une étude randomisée, il y a quelques réponses tardives, mais, on ne gagne pas tellement à attendre, après 24 semaines, il n'y a tout de même pas beaucoup de réponses tardives.

Les points critiques, les patients sont en échec des IPP, mais 25 % n'avaient pas reçu de corticoïdes. Pouvait-on faire un essai sans placebo ? Ce n'est pas facile parce que si on dit que les patients sont en échec des IPP, oui, mais les IPP n'ont pas d'AMM. Pourquoi faire un essai avec un médicament qui n'a pas d'AMM ? Ce n'est pas facile. On aurait pu faire éventuellement versus régime, mais là, c'était encore plus compliqué. Le placebo, on doit l'accepter dans ce cas. Cela nous apporte tout de même des renseignements, même si le protocole aurait dû être un peu plus sévère.

Il y a une discordance claire entre les résultats histologiques qui sont bons, mais pourquoi il y a 35 % d'échecs vu le mécanisme du médicament ? A la limite, on pourrait attendre 100 % de succès sur la population des éosinophiles. Puis, il y a les résultats cliniques qui sont tout de même à la limite de la significativité, puisque la réduction du score, c'est -13 points, et -13,5, pour être relativement soulagé, et là, on n'a que 12 et 10 points. On est vraiment à la limite. On voit que les gens ne sont pas très améliorés du point de vue dysphagie.

Bien sûr, on n'a aucune donnée sur la prévention des sténoses, des récidives, alors que c'est tout de même le but du traitement au long cours. On a vu que 20 à 30 % des patients avaient eu des dilatations, ceux-là, on n'aurait plus éventuellement étudié au long cours, savoir s'ils avaient moins besoin de dilatation dans les années ultérieures.

Cette dose utilisée, comme on l'a dit, est deux fois plus élevée que dans les autres indications. On peut s'interroger sur la relation entre infiltrat éosinophile et lésions histologiques. Il y a une fibrose, mais qui n'est pas en rapport avec la densité à éosinophiles. Des études ont été

faites, qui sont très intéressantes. On a étudié la compliance œsophagienne, c'est-à-dire qu'avec un *barostat*, on regarde comment l'œsophage s'adapte lorsque l'on le dilate. On s'aperçoit que, bien sûr, dans cette maladie, puisqu'il y a une fibrose, il y a une perte de la compliance œsophagienne, mais qui n'a aucun rapport avec l'infiltrat éosinophile. C'est-à-dire que l'infiltrat éosinophile peut être dense et la compliance peut être encore bonne, et inversement. On peut donc s'interroger sur le mécanisme exact de cette maladie.

Notamment, on a deux essais qui sont parus dans le *New England* tout à fait récemment, au mois de mai, chez l'enfant pour le dupilumab. Et pour un autre anticorps, un anti-IL-13 chez l'adolescent et l'adulte, qui montre une efficacité sur l'infiltrat, mais qui sont négatifs pour l'amélioration clinique. On voit bien qu'on a une discordance entre l'infiltrat qui diminue, mais l'amélioration clinique qui ne suit pas de façon parallèle.

Le traitement actuel, c'est clair, c'est le régime d'exclusion dans certains cas, mais surtout les IPP, les corticoïdes topiques, les dilatations chez les patients qui en ont besoin. Certains patients vont avoir une dilatation tous les ans, tous les deux ans, qui les supportent parfaitement bien, qui ne voient pas l'intérêt de prendre des médicaments de façon permanente, surtout quand on leur dit qu'il y a tout de même des effets secondaires, par exemple pour les corticoïdes topiques. Même si c'est du budésonide à assez faible dose, il y a toujours un effet tout de même corticoïde. Il faut impliquer le patient dans cette prise en charge. Il faut lui expliquer la tolérance des médicaments au long cours, les dilatations, s'il les supporte bien, pas bien, et il faut étudier son retentissement sur la qualité de vie qui peut être très variable.

A mon avis, DUPIXENT apporte un traitement utilisable après un échec de la séquence traditionnelle IPP corticoïdes, et cela apporte quelque chose, mais sans être un médicament tout à fait révolutionnaire qui va résoudre le problème de ces patients. Je vous remercie.

M. le Pr COCHAT, Président. Merci beaucoup. Hugues.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Bonjour. Je ne vais pas reprendre tout ce qui a été dit, avec lequel je suis globalement d'accord. Je vais juste essayer de marquer quelques points saillants pour le choix de notre commission.

Tout d'abord, rappeler que l'œsophagite à éosinophiles est une maladie parfaitement bénigne, dont le retentissement est essentiellement les symptômes, les épisodes de dysphagie, et souvent, ces épisodes de dysphagie et d'impaction alimentaire, comme cela a été dit, qui sont intermittents. Un point tout de même important, c'est qu'il y a le risque de développement de sténose organique de l'œsophage au cours du temps, avec une proportion qui n'est pas très bien connue. Monsieur Bigard a évoqué à terme le chiffre de 70 %. C'est ce qui ressort de certaines data de la littérature, mais ce sont des études essentiellement rétrospectives, monocentriques, dans des centres de référence. L'expérience clinique semble montrer tout de même que les chiffres ne sont pas forcément aussi importants que cela.

Habituellement, cette pathologie était traitée essentiellement sur le plan symptomatique, avec des traitements qui étaient intermittents et des dilatations œsophagiennes le cas échéant lorsqu'il y avait des sténoses qui le nécessitaient.

Actuellement, les recommandations ont évolué et recommandent plutôt des traitements permanents, continus, d'entretien, à la fois dans le but d'éliminer les rechutes, mais l'alternative des traitements intermittents reste, à mon sens, tout à fait pertinente. C'est également dans l'hypothèse que le contrôle chronique de l'inflammation TH2 permettrait de diminuer le risque de survenue de sténose à long terme. C'est un point important, mais c'est un point qui n'a absolument été démontré jusqu'à présent avec aucune thérapeutique et qui reste tout à fait putatif. Ce point explique aussi pourquoi les recommandations actuelles ont une tendance à privilégier des critères histologiques dans l'évaluation de la réponse à la maladie. Toujours dans cette hypothèse, j'insiste, non démontrée, que la diminution de l'inflammation à éosinophiles obtenue par les traitements pourrait permettre de limiter le risque de sténose à long terme. Voilà ce rappel.

Ensuite, concernant les études dont on vient de parler, le point important est que ce médicament, qui reste un médicament par voie injectable avec des effets secondaires potentiels, ne doit s'adresser logiquement qu'aux patients réfractaires aux traitements dont l'efficacité est démontrée, qui ont une grande iniquité et une grande facilité d'usage, que sont les IPP et les corticoïdes.

Il est donc tout à fait logique de positionner le DUPIXENT dans la population réfractaire à ces traitements, qui reste une population relativement faible, puisque ces traitements sont efficaces. Le problème est que l'étude DUPIXENT a été menée dans une population qui ne correspond pas exactement à cette population réfractaire aux traitements usuels.

Cela a été largement expliqué, puisque dans cette population, 50 % des patients à peu près ne sont pas réfractaires aux corticoïdes, puisque soit ils n'ont pas eu de corticoïdes, soit ils ont eu des corticoïdes et les corticoïdes se sont avérés efficaces. La démonstration qui a été obtenue se fait dans une population qui n'est pas exactement celle pour laquelle l'AMM a été obtenue et pour laquelle le remboursement est demandé.

Par ailleurs, le placebo est certainement un comparateur logique dans cette population réfractaire aux traitements usuels. Toutefois, cela a été rappelé brièvement par Monsieur Bigard, il existe une alternative qui est efficace dans plus de 80 % des cas, mais qui est peu utilisée, car de mise en œuvre à la fois complexe, et parce que ce n'est pas réellement dans les habitudes des gastro-entérologues, mais qui est possible. Ce sont les traitements d'éviction des six aliments, soit en *step-up*, soit en *top-down*. Cela peut donner des résultats tout à fait favorables chez les patients qui sont réfractaires aux médicaments usuels, puisque, rappelons-le, c'est une maladie allergique, et allergique à des allergènes alimentaires. En règle générale, on n'arrive pas à identifier l'allergène précisément, et notamment les tests de recherche d'allergènes ne sont pas utiles pour cette pathologie. Mais les régimes d'éviction bien standardisés avec six catégories d'aliments permettent de déterminer les groupes d'aliments qui peuvent être incriminés. Même si c'est difficile de faire une étude contre un régime d'exclusion, cette alternative existe chez les patients qui ne sont pas complètement démunis en cas d'échecs des corticoïdes et des IPP.

Ensuite, concernant les résultats de l'étude, on a vu que l'étude est efficace sur des critères histologiques. On est très content pour les éosinophiles, mais reste à savoir si cette efficacité histologique se traduit en une efficacité clinique pour les patients. Là, cela a été largement dit,

la pertinence clinique des résultats sur le score clinique est interrogeable, puisque le bénéfice est vraiment juste en deçà du seuil reconnu pour une efficacité clinique pertinente avec le score de dysphagie utilisé. Le bénéfice est modeste.

Monsieur Bigard l'a dit également, c'est que deux études récentes viennent montrer que les inhibiteurs de la voie TH2 dans cette pathologie qui sont efficaces histologiquement, que ce soit le DUPIXENT chez l'enfant ou un autre chez l'adulte, ont également des efficacités histologiques qui ne se traduisent pas nécessairement par des efficacités cliniques pertinentes. Ce qui a amené d'ailleurs un éditorialiste du *New England Journal of Medicine* à s'interroger sur le fait de savoir si effectivement le fait de cibler les éosinophiles était réellement la bonne option thérapeutique dans cette pathologie.

Ensuite, le point encore plus important au-delà de l'efficacité sur les symptômes, c'est le problème de l'efficacité sur les sténoses. On l'a vu, l'idée actuelle d'un traitement d'entretien DUPIXENT se présente bien comme un traitement d'entretien, c'est de limiter à moyen ou long terme le risque de sténose fibreuse qui sera probablement la complication la plus embêtante de la pathologie, même si on y fait face, comme je l'ai dit, de façon assez facile par des dilatations endoscopiques. Là, on n'a aucune démonstration d'une quelconque efficacité.

Finalement, l'argument de dire que ces complications sont assez rares et surviennent à long terme et sont difficiles à évaluer ne tient pas forcément, notamment dans la population de cette étude où les patients ont déjà été dilatés. Je crois qu'ils ont en moyenne deux dilatations qui ont déjà été effectuées et au moins 30 % des patients ont déjà été dilatés. Il s'agit d'une population assez grave, assez fibreuse, assez sténosée et chez laquelle on aurait pu attendre, ou en tout cas rechercher l'existence d'une efficacité clinique sur ce critère. Cela n'a pas été fait. C'est vraiment un point important qui manque, puisqu'un traitement qui sera vraiment modificateur de l'histoire de la maladie, c'est un traitement qui aura fait la démonstration d'un bénéfice sur ces sténoses. Je pense que c'est possible dans une population sélectionnée, comme semblait l'être celle de cette étude.

Voilà les principaux points que je voulais souligner concernant le DUPIXENT. J'avais plutôt tendance à proposer un SMR modéré qu'un SMR important, étant donné toutes ces réserves que j'ai présentées. Quant à l'ASMR, c'est à débattre entre IV et V à mon avis.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci à vous deux. Etienne ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Oui, merci. J'avais une question sur le comparateur, le JORVEZA. L'AMM pour DUPIXENT est donnée à partir de 12 ans, alors que JORVEZA n'a une AMM que chez les adultes après 18 ans. Dans la tranche 12-18, vous dites qu'il n'y a pas d'autres médicaments que les IPP, si je comprends bien. Ceux qui n'ont pas reçu dans le cadre de l'essai n'étaient-ils pas justement ces patients, pour lesquels il n'y avait finalement pas de comparateur ?

M. BIGARD.- Comme comparateur, il y avait les régimes d'exclusion.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est en adonne, non ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce qu'il faut savoir également, c'est que le JORVEZA a depuis peu l'AMM et le remboursement, mais avant d'avoir cette forme galénique particulièrement adaptée, on utilisait tous comme gastro-entérologues d'autres formes de corticoïdes hors AMM, mais qui avaient une efficacité d'ailleurs démontrée dans des études cliniques, par exemple les corticoïdes inhalés qui étaient utilisés de façon déglutie, notamment.

Pour revenir sur les populations, effectivement l'étude a inclus des patients plus jeunes que ce que l'on a l'habitude de voir dans les autres études, puisqu'il se trouve qu'il y a eu des patients inclus à partir de 12 ans, et même dans l'une des études avant 12 ans, ce qui ne correspond pas à l'AMM. Cela me permet de souligner aussi qu'il y a un déséquilibre important entre les deux bras dans les populations d'études concernant l'âge. Je ne sais pas si cela a pu jouer sur le résultat, mais là encore, il y a aussi un élément de discussion à ce niveau.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe Lega.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci pour vos analyses. Personnellement, la lecture du *standard of care* est compliquée. Vous l'avez dit, il y a des patients qui n'étaient pas vraiment réfractaires, c'étaient des traitements qui étaient non autorisés ou qui pouvaient être autorisés en cas de rechute. Autrement dit, pourriez-vous expliciter le fait que pour vous le bras placebo correspondait bien à un *standard of care* ? Autrement dit, peut-on imaginer qu'il y a une surestimation de l'efficacité parce que les patients étaient sous-exposés à des traitements efficaces qu'ils auraient dû recevoir, éthiquement et pharmacologiquement d'ailleurs ?

M. BIGARD.- Ce qui est sûr, c'est qu'on interdisait les IPP depuis trois mois, et que les patients souvent avaient reçu des corticoïdes, mais sans qu'on sache trop si cela avait été efficace. Souvent, cela avait été efficace dans 70 % des cas, donc c'est très hétérogène, c'est certain. C'est peut-être une cause du bon résultat, mais le critère tout de même, c'est la filtration éosinophile. Si on prend ce critère comme un critère important, là on n'a pas... On sait bien que les patients qui reçoivent des IPP ne diminuent pas leur nombre d'éosinophiles.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Mais vous avez bien dit, et on l'entend, que ce n'était pas corrélé à l'activité clinique, c'est donc un critère intermédiaire et pas final important pour le patient.

M. BIGARD.- Oui, mais c'était un des deux critères principaux.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- On peut imaginer que le critère le plus pertinent tout de même pour une agence telle que la nôtre et les patients, c'est bien l'échelle clinique. On pourrait imaginer que si les patients avaient reçu des traitements actifs, efficaces, dans le bras contrôle, la différence minimale dont on discute de la pertinence aurait pu disparaître. C'est une question que je pose.

M. BIGARD.- Absolument, parce qu'on est en deçà du nombre de points nécessaires pour juger que c'est pertinent cliniquement. On est juste en dessous 10-12 points versus 13,5 sur un total de 84.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Par ailleurs, à mon sens, pour répondre de façon un peu clairement à la question de Jean-Christophe : on n'a pas de démonstration claire de l'efficacité dans une population réellement réfractaire au traitement standard, au *standard of care*, qui est la succession d'IPP et, en cas d'échec d'IPP, ce qui arrive dans moins de 50 % des cas, de corticoïdes topiques. Comme on l'a dit, la population n'était pas une population réfractaire aux corticoïdes topiques.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Serge Kouzan.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je suis très dubitatif sur ce dossier, parce que, d'une part, si on prend l'*endpoint* biologique d'éosinophiles, dans le même numéro du *New England*, il y a l'essai avec le benralizumab qui est un anti-L5 qui montre que la déplétion en éosinophiles ne change rien à la clinique. D'autre part, comme vous l'avez dit tous les deux, les patients dans le groupe comparateur n'ont pas le traitement optimal. Cela me fait penser à l'asthme où, il y a 15 ans, les premiers anti-L5 supprimaient les éosinophiles dans les bronches sans aucune modulation des symptômes aigus. D'ailleurs, les anti-L5 avaient failli être mis à la poubelle, et ce n'est que secondairement qu'il y a eu une réorientation vers l'*endpoint* des exacerbations.

Je voulais aussi vous poser comme question, dans l'œsophage, à part la dysphagie, y a-t-il des épisodes d'exacerbation où tout coince, etc. ?

M. BIGARD.- J'ai suivi un certain nombre de patients. Nous, on les voyait au stade de blocage alimentaire, donc petits rétrécissements, voire de rétrécissements plus étendus. Ils étaient dilatés, ils étaient traités, ensuite, ils évoluaient tranquillement vers souvent une récurrence dans un an, deux ans, trois ans après leur blocage. Je ne peux pas parler d'exacerbation, pour ma part, d'après mon expérience clinique.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce qu'on peut dire tout de même, c'est qu'au-delà des impactions alimentaires liées à des sténoses organiques, il y a un certain nombre de symptômes, notamment la dysphagie, qui survient du fait de l'infiltration éosinophile, sans aucune sténose, et que ces symptômes sont plutôt fluctuants dans le temps. De là, faut-il parler d'exacerbation ? Je n'en sais rien, mais je note tout de même le caractère très fluctuant des symptômes dans le temps pour les patients.

M. BIGARD.- C'est étroitement aussi en rapport avec leur alimentation. Beaucoup de patients vont adapter leur alimentation. C'est difficile de dire. Ils disent : oui, cela ne me gêne pas, mais évite de manger, par exemple, un steak.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est juste. Il y a peut-être aussi le contact avec l'allergène, qui n'est pas connu qui peut provoquer des exacerbations.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci à vous deux. Merci pour l'exercice et pour répondre aux questions.

(Pr Marc-André BIGARD quitte la séance)

M. le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des commentaires complémentaires ?

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - DUPIXENT 300 mg (œsophagite à éosinophiles 12+ et -40 kg) (dupilumab) - (CT-20856)

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, je voulais juste rebondir sur la discussion que vous avez eue par rapport au *standard of care*. C'était effectivement un point clé. C'est ce que j'ai essayé de dire rapidement pour ce qui est de l'évaluation allemande, ils ont clairement conclu que ce n'était pas le cas. Ce n'était pas le *standard of care*, c'était la principale raison qui a justifié leur position. Pourquoi ? Parce que d'abord, le problème des corticoïdes a été largement développé, ensuite, pour les IPP, ils considéraient que 30 % des patients n'avaient pas eu un traitement à dose optimisée. Effectivement, clairement, ce n'est pas la population des patients réfractaires qui a été majoritairement évaluée.

Je voulais aussi préciser l'intérêt du JORVEZA, parce qu'on s'était interrogé notamment avec Monsieur Bigard, sur le niveau d'ASMR IV de JORVEZA et on se disait pourquoi ne pas donner une ASMR IV à celui-ci. JORVEZA n'avait pas des performances tellement meilleures que celui-ci, par contre, là où il a apporté un plus, cela a été souligné par l'un d'entre vous, c'est qu'avant, c'étaient des préparations galéniques, ce n'était pas top. Lui a amené une standardisation et c'est pour cela que la commission lui a salué cette commodité d'emploi qui a changé l'utilisation potentiellement de ce médicament, du budésonide. C'est pour cela qu'elle lui a donné une ASMR IV.

Enfin, je voulais juste dire à la commission que le refus de l'AP était à la lumière de ces discussions. Vous n'avez pas de regret à avoir sur le refus de l'AP. Vous aviez eu raison de ne pas accorder cet AP et le collège de suivre ce qu'avait décidé la commission.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'allais dire simplement que ce que tu viens de dire sur JORVEZA, cela confirme aussi le bénéfice de l'effet topique du médicament et non pas de la corticothérapie systémique qu'on aurait pu aussi évoquer.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- La corticothérapie systémique qui n'est pas du tout utilisée dans l'œsophagite à éosinophiles.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait, mais on pouvait se poser la question tout de même en termes d'efficacité : qu'est-ce qui était efficace ? Là, ça démontre bien que c'est la corticothérapie topique.

OK. Je propose qu'on passe au vote. Le bureau est un peu moins optimiste que Hugues. On proposait un SMR modéré, pas d'ISP et une ASMR V. C'est ce qui semble ressortir un peu aussi des échanges qu'on vient d'avoir, mais je vous laisse noter.

(A été procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Concernant l'ISP, il y a 19 voix contre l'ISP. Concernant le SMR, il y a 9 voix pour modéré, 8 voix pour faible, 2 insuffisant. Pour le niveau d'ASMR, il y a 18 voix pour le niveau V et 1 voix pour le niveau IV.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, c'est modéré, V.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il ne faut pas revoter ?

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est ce que j'étais en train de demander, normalement, parce qu'il y avait combien ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- 10 sur 19.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Faible plus insuffisant ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord, le nombre incite à revoter le SMR. On ne va revoter que le SMR avec deux options seulement, modéré ou faible.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Donc 19 votants, 11 voix pour faible et 8 voix pour modéré.

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela change tout, c'est un faible, V. Très bien.

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude du terme suivant :

IQIYG.....5

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