



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 27 novembre 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.

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

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On va pouvoir y aller.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Je vais faire entrer le laboratoire. Madame Pickaert ne peut pas assister à l'examen de ce dossier étant donné ses liens avec le laboratoire.

(Laure Perrin, Jordan Mecca, Christèle Da Silva et Pr Frank Zerbib rejoignent la séance.)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour, Mesdames et Messieurs du laboratoire Sanofi. Vous êtes là pour une audience que vous avez demandée concernant l'évaluation de DUPIXENT dans l'oesophagite à éosinophiles. Notre chef de projet va présenter le dossier. Puis vous aurez un quart d'heure précisément pour votre présentation et nous aurons ensuite dix minutes pour débattre avec vous s'il y a des commentaires ou des questions éventuelles de la part de la commission.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, vous devez vous prononcer suite à une demande d'audition du laboratoire Sanofi pour DUPIXENT. C'est un produit qui se présente en seringue préremplie et s'administre par voie sous-cutanée, dosé à 300 milligrammes. Le médicament est le dupilumab. Il s'agit d'une extension d'indication de ce médicament.

L'avis qui fait l'objet de l'audition date du 11 septembre 2024. Pour rappel, la commission a rendu un avis favorable pour la prise en charge dans le traitement de l'oesophagite à éosinophiles. La population ciblée comprend les adultes et les enfants de 12 ans ou plus et d'au moins 40 kilos. La situation de prescription, telle que précisée par l'AMM, concerne les patients qui sont en échec, en contre-indication ou en intolérance au traitement médicamenteux conventionnel.

Pour rappel, la commission a rendu un service médical rendu faible et n'a pas considéré qu'il y avait d'intérêt de santé publique attendu supplémentaire. Je vous rappelle également la motivation de l'ASMR qui est actuellement une ASMR de niveau V, pas de progrès thérapeutique supplémentaire attendu avec ce produit. Certes le dossier, c'est le point le plus positif, repose sur deux études contre placebo. Il s'agit de deux essais contrôlés, randomisés, en double aveugle, avec des schémas permettant d'avoir un bon niveau de preuve. Cependant, l'étude a été menée chez des patients qui étaient en échec à un IPP et certains seulement à un corticoïde topique constituant le traitement conventionnel, donc le champ de l'indication AMM.

Le deuxième élément était une taille d'effet qui avait été jugée au mieux modeste sur la dysphagie. Ensuite, la pertinence clinique du co-critère de jugement principal, qui était la proportion de patients ayant un nombre maximal d'éosinophiles intra-épithéliaux inférieur ou égal à 6 par champ à fort grossissement. On note également l'absence d'effets démontrés sur les impactions alimentaires ou sur l'évolution vers la fibrose de la muqueuse oesophagienne. Le profil de tolérance au long cours reste à établir à une posologie préconisée qui est double de celle recommandée dans les autres indications de l'AMM, à savoir la dermatite atopique,

l'asthme sévère, le prurigo nodulaire, et la polypose nasosinusienne pour être complet. Enfin, l'absence d'effets clairement démontrés sur la qualité de vie a été soulignée. Pour rappel, la population cible est estimée entre 3 000 et 4 000 patients, enfants compris.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien, merci. Vous avez la parole pour 15 minutes.

M^{me} PERRIN.- Merci beaucoup, Monsieur le Président, Mesdames, Messieurs, bonjour. Je suis Directrice d'accès au marché pour le laboratoire Sanofi. Je suis accompagnée aujourd'hui de Jordan Mecca, responsable d'accès au marché, et de Christèle Da Silva, responsable médicale. Nous avons également le plaisir d'être accompagnés d'un expert clinicien, le professeur Zerbib, gastro-entérologue et chef de service du CHU de Bordeaux, à qui je donnerai la parole dans quelques instants.

Comme cela a été rappelé, la Commission a octroyé en premier passage un SMR faible, une ASMR V dans l'indication. Nous souhaitons revenir aujourd'hui avec vous sur l'impact de l'œsophagite à éosinophiles pour les patients et le bénéfice que pourrait apporter DUPIXENT pour les patients en échec des IPP et des corticostéroïdes topiques. Dans ce cadre, nous sollicitons un SMR modéré et une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique au lieu de V.

Je laisse tout de suite la parole au professeur Zerbib.

M. ZERBIB.- Bonjour à tous, je suis gastro-entérologue au CHU de Bordeaux. Je m'intéresse depuis de très nombreuses années à cette maladie et j'ai coordonné la rédaction cette année des premières recommandations françaises pour la prise en charge et le diagnostic de cette pathologie : l'œsophagite à éosinophiles.

Je vous rappelle que cette pathologie a une origine immunoallergique, essentiellement liée à des allergènes alimentaires chez les patients génétiquement prédisposés. Ces patients vont développer une inflammation de leur muqueuse œsophagienne qui sera infiltrée par des éosinophiles. Nous y reviendrons.

Cette inflammation de la muqueuse œsophagienne va être responsable d'une dysphagie constante chez les adultes, avec un impact significatif sur leur qualité de vie en fonction de sa sévérité. Souvent, les patients adoptent des attitudes certes parfois adaptatives qui leur permettent de vivre à peu près normalement, mais surtout, ils vont avoir tendance à éviter tout contact social pour ne pas avoir à justifier ces difficultés alimentaires qui sont parfois très importantes, allant jusqu'à l'impaction alimentaire.

L'impaction alimentaire est une expérience extrêmement traumatisante. Il s'agit d'un aliment qui se bloque dans l'œsophage et qui va nécessiter une manœuvre endoscopique d'extraction sous anesthésie générale, avec des durées de prise en charge qui peuvent, dans certains endroits, prendre des heures, entraînant parfois des complications liées à la durée de l'impaction. Ces impactions alimentaires sont révélatrices de la maladie chez 30 % des patients, ce qui est loin d'être un accident rare.

La caractéristique de cette maladie inflammatoire est qu'avec le temps et sans traitement, elle va être à l'origine du développement d'une fibrose et d'un remodelage de la paroi de l'œsophage. Cela va progressivement en réduire le calibre et être responsable de sténoses plus ou moins serrées de la lumière œsophagienne qui nécessiteront, en l'absence d'efficacité du traitement médical, des traitements instrumentaux par dilatation. Ces derniers vont, là encore, nécessiter des anesthésies itératives chez ces patients.

Comme on l'a dit, cela représente dans l'indication actuelle pour le dupilumab environ 3 000 à 4 000 patients qui sont en échec des traitements de première ligne. Ces traitements sont les IPP et, plus récemment, le budésonide orodispersible qui a obtenu une AMM il y a deux ans en France, avec un remboursement en cas d'échec des IPP.

La troisième possibilité thérapeutique concerne les régimes d'éviction qui sont extrêmement difficiles à mettre en place. En effet, les tests cutanés ou sanguins d'allergies habituelles ne sont pas opérants et il faut mettre en place des stratégies extrêmement complexes pour déterminer l'aliment responsable. Par ailleurs, ces régimes d'exclusion sont souvent difficiles à suivre sur le long terme.

Concernant le dupilumab, je vous rappelle le schéma de l'essai qui s'adressait à des patients en échec des IPP avec des critères tout à fait classiques d'inclusion : infiltration en éosinophiles de plus de 15 par champ à fort grossissement, une dysphagie significative, on y reviendra, avec un score que je vous expliquerai plus tard, et des critères de non-inclusion également classiques. Il n'y avait pas de modification du régime ni de traitement par corticoïdes dans les huit semaines précédant l'inclusion pour éviter toute interférence.

Vous voyez qu'on a deux études parallèles à six mois contre placebo, les études A et B. Tous les patients ont ensuite été traités dans un second temps du sixième mois à un an avec le dupilumab toutes les semaines ou toutes les deux semaines, mais on ne vous montrera que les résultats à une semaine.

Les co-critères principaux de jugement étaient à la fois un critère clinique et un critère histologique. Ce sont les critères utilisés dans tous les essais cliniques pour cette pathologie actuellement, à savoir un critère clinique qui utilise le seul score validé aujourd'hui. C'est le score DSO, qui est un questionnaire qui prend en compte la fréquence et la sévérité de la dysphagie avec un score. L'intérêt de ce questionnaire, outre le fait qu'il soit validé, est qu'on a calculé la différence minimale cliniquement significative qui permet de déterminer la pertinence de la diminution des scores de dysphagie obtenus.

Le deuxième co-critère est le critère classique utilisé dans tous les essais thérapeutiques dans l'œsophagite à éosinophiles, c'est le nombre de patients qui obtiennent un nombre maximal d'éosinophiles intra-épithéliaux inférieur à 6, c'est-à-dire quasiment aucun éosinophile, ce qu'on appelle la rémission profonde. Pour la population AMM qui est déjà exposée aux corticoïdes locaux, dans l'étude A, il s'agit d'une étude post hoc et dans l'étude B, une étude qui était pré-spécifiée dès le départ.

Un mot sur le profil des patients inclus : ils étaient surtout en échec d'IPP. Certains l'ont continué pour diverses raisons pendant l'étude, mais ça n'avait pas d'impact puisqu'ils étaient

inopérants sur l'œsophagite. Environ 75 % des patients avaient déjà été exposés aux corticoïdes topiques et plus de la moitié étaient considérés comme en échec ou en contre-indication à ces traitements. On avait des maladies d'évolution longue avec des symptômes fréquents, dix jours sur quatorze en moyenne avant l'inclusion, et des maladies évoluées puisque près d'un patient sur trois avait déjà été dilaté pour une sténose.

Le premier résultat concerne l'effet sur le critère clinique, la dysphagie. On a les deux études A et B. La population en intention de traiter est à la partie gauche et la population de l'AMM à la partie droite. Vous voyez que quelles que soient les populations étudiées, les scores symptomatiques se sont nettement améliorés. Je vous rappelle la différence minimale cliniquement significative qui est de -6,5 points. Par rapport au placebo, si on se concentre sur les populations de l'AMM, -16,7 pour l'étude A, -12,1 pour l'étude B. On a donc des effets non seulement statistiquement significatifs sur la dysphagie, mais également cliniquement pertinents.

Le deuxième co-critère, la diminution du nombre d'éosinophiles intra-épithéliaux, montre qu'on n'a quasiment pas de réponse avec le placebo. Que ce soit dans les patients en ITT ou dans les patients de la population AMM, à six mois, on atteint pratiquement les 60 % de patients qui ont une disparition totale des éosinophiles dans la muqueuse œsophagienne.

À un an, les populations qui étaient initialement sous placebo, qui rejoignent le groupe du dupilumab au bout du sixième mois, atteignent quasiment les valeurs obtenues à six mois, qui se maintiennent dans l'étude A et qui progressent même dans l'étude B, puisqu'on a encore une efficacité supplémentaire avec le temps dans l'étude B. 85 % des patients ont une disparition quasi totale de leurs éosinophiles sur les biopsies.

Un mot sur le profil de tolérance qui était excellent durant l'étude. Malgré, comme cela a été signalé, l'augmentation des doses à une injection à 36 milligrammes toutes les semaines, les principales réactions signalées sont des réactions au site d'injection du produit. Aucun accident effet indésirable grave attribuable au traitement n'a été signalé.

Voici en quelques mots ce que je voulais vous dire sur cette pathologie, qui n'est pas sévère chez tout le monde, mais qui est potentiellement sévère, qui expose les patients à des complications que je ne souhaite à personne d'expérimenter. Une impaction œsophagienne alimentaire, c'est extrêmement douloureux et très anxiogène. On a des patients qui ont parfois des attitudes de désocialisation en raison de leur difficulté d'alimentation.

Il y a un sous-groupe de patients qui est en échec des traitements dits conventionnels, des traitements de première ligne, que sont les IPP et les corticoïdes ingérés locaux. C'est la raison pour laquelle personnellement, je suis convaincu que le dupilumab est une réelle avancée pour ce sous-groupe de patients qui est réfractaire aux traitements habituels. Je suis convaincu que les résultats des études que je vous ai montrées nous poussent à favoriser la mise sur le marché et le remboursement de ce traitement.

M^{me} PERRIN.- Merci, Professeur Zerbib. En conclusion, étant donné la gravité de la maladie chez certains malades, de l'efficacité du dupilumab démontrée en particulier dans le sous-groupe de patients en échec au traitement conventionnel, de la qualité de la démonstration

avec deux études de phase III contrôlées versus placebo, de la quantité d'effets supplémentaires et de leur pertinence clinique, ainsi que du besoin médical partiellement couvert, nous sollicitons un SMR modéré et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique.

Merci pour votre écoute. Nous restons à votre disposition pour les questions.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci d'avoir bien respecté votre temps. Première question, Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Bonjour, et merci pour votre présentation. Je voudrais vous poser trois questions qui recoupent un peu les interrogations que nous avons eues lors de l'analyse de ce dossier.

La première concerne les symptômes. Vous avez bien insisté sur le caractère parfois très symptomatique et invalidant de la pathologie, et vous nous avez montré que le traitement améliore le score DSQ par rapport au placebo. Toutefois, on voit que cette différence est faible. Si elle atteint le seuil de pertinence minimale pour *little better*, elle n'atteint pas le seuil de différence minimale pour *better* dans l'étude d'évaluation qui a validé ce score DSQ. Cela signifie que ce traitement apporte un soulagement symptomatique qui reste modeste. Je voulais savoir si vous étiez d'accord avec ce point.

Ma deuxième question concerne le fait que les populations étudiées dans ces essais ne recoupent pas la population revendiquée. Comme vous l'avez bien montré, il y a seulement un peu plus de la moitié de la population qui est effectivement en échec, à la fois des IPP et des corticoïdes. On se questionne sur le fait de savoir si ce traitement est effectivement efficace chez les patients cortico-résistants, et si ce n'est pas à mettre en rapport avec le fait qu'il y a plus de 40 % d'échecs sur le plan histologique dans cette étude.

Ma troisième question concerne un point qui me paraît capital pour l'évaluation des traitements dans cette pathologie : l'évolution fibrosante et notamment l'évolution sur les sténoses. On voit que les populations incluses étaient des populations relativement graves, car, comme vous l'avez montré, entre un tiers et la moitié des patients avaient déjà eu une sténose fibreuse. Si mes souvenirs sont bons, la médiane des dilatations était de deux dans la population. On pouvait penser que dans cette population particulièrement grave, elle était susceptible de pouvoir montrer un bénéfice symptomatique sur l'évolution des sténoses, ce qui, à ma connaissance, n'a pas été le cas, ou du moins n'a pas été rapporté.

Excusez-moi d'avoir été un peu long, mais j'aimerais que vous commentiez ces trois points, si vous vous en souvenez encore.

M. ZERBIB.- J'ai pris des notes, je vais répondre si vous voulez bien. Concernant l'effet, vous contestez la pertinence du questionnaire. On peut en discuter effectivement, mais le fait est que cette différence qui est considérée comme cliniquement significative. Il y a d'autres données qui sont peut-être plus parlantes, comme le nombre de jours sans dysphagie. On avait une médiane à dix jours sur quatorze à l'inclusion, et la médiane est entre deux et trois jours maximum sous traitement. Cette façon de voir les choses peut aussi vous donner une idée du caractère pertinent de l'effet observé.

Ce questionnaire est utilisé dans toutes les études. Il est toujours difficile d'évaluer la dysphagie. C'est un symptôme qui est difficile à appréhender et on a toujours des difficultés à mettre en évidence, dans toutes les pathologies, un effet très spectaculaire sur la dysphagie. Si vous demandez à des personnes dans la rue s'ils ont du mal à avaler, 10 à 20 % vous diront oui, alors qu'ils n'ont aucune pathologie.

Concernant l'effet de la population AMM, on a tout de même les données de l'étude B où l'échec et l'intolérance des traitements étaient spécifiés et où on avait plus de la moitié des patients qui étaient dans ce cas. Dans ce sous-groupe de patients déjà exposés, qui correspond totalement à la population de l'AMM, on a des résultats qui sont bons, voire meilleurs. Rappelez-vous qu'on avait à un an 84 % des patients de l'étude B qui étaient en rémission et les chiffres étaient identiques dans les deux sous-groupes de patients. Je ne pense pas que ce soit une critique recevable, puisque ce sous-groupe de patients a été identifié et pré-spécifié dans l'étude B de l'étude *treat*.

Dernier point, concernant l'évolution fibrosante, qui est un phénomène long. Il n'y a pas beaucoup d'études dans les maladies inflammatoires qui vont pouvoir mettre en évidence un effet sur les phénomènes fibrosants, avec simplement un an de suivi. Je suis gastro-entérologue, on n'a aucune étude pivot des biothérapies qu'on utilise dans les maladies inflammatoires qui va au-delà d'un an de suivi, avec aucune étude qui peut nous dire que ces patients font moins d'occlusion, de sténose, etc. Sur un an de suivi, c'est très difficile à montrer. Aucune étude d'aucun médicament de l'œsophagite à éosinophiles n'a donné des résultats dans ce sens, avec des suivis supérieurs à un an. Je pense que c'est un mauvais procès que de ne pas avoir montré d'évolution fibrosante, c'est très difficile à démontrer. Après à l'entrée dans l'étude, les patients avaient eu des dilatations et on peut imaginer qu'effectivement, il n'y a pas eu d'autres accidents fibrosants dans l'évolution.

On a aussi une autre façon de répondre, c'est quand on regarde les sous-groupes, quand on regarde l'aspect endoscopique. On a des aspects endoscopiques qui nous montrent la fibrose, les anneaux pseudo-trachéo et les sténoses. On a un sous-score des lésions fibrosantes dans ces pathologies qui évolue aussi favorablement à un an sous traitement. On a des résultats indirects, on n'a pas la preuve formelle qu'on a un effet fibrosant. Tout cela va tout de même dans le sens d'un effet bénéfique du traitement sur l'évolution. Par exemple, aucun accident d'impaction alimentaire n'a été signalé dans l'année de suivi. Mais encore une fois, un an c'est court, je le répète.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Tu voulais intervenir encore ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT. - Je voulais juste revenir sur deux points. Ce médicament a un effet bénéfique, on l'a tout à fait reconnu, puisqu'on l'a admis au remboursement. Ce point ne fait pas débat.

Sur le plan des corticoïdes, il me semble que tous les patients n'étaient pas non-répondeurs aux corticoïdes. L'analyse en sous-groupe concerne les patients qui ont été exposés aux corticoïdes, mais pas spécifiquement les patients cortico-résistants. Il me semble que pour des patients qui n'étaient pas cortico-résistants, ils représentaient un quart des patients. C'est donc un peu difficile à interpréter.

M. ZERBIB.- Dans l'étude B, les patients étaient intolérants ou réfractaires aux corticoïdes, et dans l'étude A, la moitié avaient été exposés.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- La deuxième chose, effectivement, les évolutions de la fibrose sont des évolutions lentes qui ne concernent pas tous les patients. Mais en prenant une population sélectionnée de patients qui sont particulièrement exposés à ces fibroses, qui en ont déjà eues, qui ont déjà été dilatés à plusieurs reprises, on peut espérer que c'est dans cette population que l'on puisse, à relativement court terme, mettre en évidence un effet bénéfique. C'était juste le point que je voulais remarquer. Merci.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Pierre Attali ou Dominique Trégourès, vous voulez poser une question ? Dominique.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Oui, je voulais savoir s'il y a un effet rebond quand on arrête le traitement ?

M. ZERBIB.- Quand on arrête le traitement, tous les patients rechutent.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Mais rechutent-ils encore plus ?

M. ZERBIB.- Ils rechutent.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Ça sont donc des traitements qu'il faut garder à vie.

M. ZERBIB.- Pour l'instant, on ignore si d'autres schémas de traitement, par exemple plus intermittents, pourraient être valides. C'est une maladie récente. Elle a été décrite pour la première fois en 1993, donc on n'a pas d'énormes données. Il y a probablement des patients qui ont une évolution fibrosante avec remodelage très rapide, puisqu'ils vont développer très vite des sténoses et des complications, et d'autres chez qui cela va mettre beaucoup plus longtemps et chez qui on pourrait probablement proposer des traitements, disons, moins continus. Mais pour l'instant, aujourd'hui, on ne sait pas identifier ces patients et on ne sait pas répondre à votre question. Ce qui est sûr, c'est qu'aujourd'hui, si on arrête le traitement, à un an, ils ont tous rechuté.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Pierre voulait poser une question ?

M. Le Dr ATTALI, membre de la CT.- Oui, merci pour l'exposé. J'avais deux questions, dont une sur la corticothérapie à laquelle vous avez répondu. J'avais une question concernant les impactions. Y a-t-il une relation entre l'index de dysphagie et le risque d'impaction ? Si c'est le cas, avez-vous constaté moins d'impactions ? C'est un paramètre qui a été étudié, puisque cela a l'air d'être un effet particulièrement gênant et pénible pour le patient.

M. ZERBIB.- Il n'y a pas eu d'impaction pendant la durée du suivi dans aucun des deux groupes, puisque cela aurait été un effet indésirable grave. Une impaction nécessite une hospitalisation non prévue, une anesthésie générale et un geste endoscopique non prévu en urgence.

Votre question est intéressante parce qu'il faut bien comprendre que les patients développent des stratégies. Leur œsophage se rétrécit et ils vont apprendre à manger des petits morceaux de telle consistance, etc. Ce jusqu'au jour où ils se font surprendre. S'ils ont vraiment une dysphagie sévère, ils vont vraiment faire très attention. Souvent, il n'y a pas forcément de corrélation entre la sévérité de la dysphagie et l'accident, puisque par définition, l'accident est imprévu et les patients n'ont pas fait suffisamment attention ou leur maladie a progressé, donc ils se font surprendre. Il n'y a pas toujours de corrélation entre la sévérité de la dysphagie et l'impaction.

M. Le Dr ATTALI, membre de la CT.- Merci.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Je ne vois pas d'autres questions. Nous allons vous demander de vous déconnecter. Nous avons bien écouté et entendu vos arguments. Nous allons discuter et prendre une décision en revotant. Merci beaucoup, je vous souhaite une bonne fin de journée.

(Laure Perrin, Jordan Mecca, Christèle Da Silva et Pr Frank Zerbib quittent la séance.)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Patrick, et peut-être Hugues, un petit commentaire après.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je voulais dire que les rapports des deux experts, dans leur rapport, si je me souviens bien, demandaient tous les deux un SMR, l'un important, l'autre modéré, et une ASMR IV. Il faut peut-être se souvenir de ce point, peut-être que Hugues me contredira.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Sur le plan des votes, nous avons voté deux fois parce qu'on était partagé entre modéré et faible. Il y avait eu un ou deux votes pour important, et finalement, c'est le faible qui a été prépondérant. L'ASMR, par contre, était plus cohérente sur V. C'est dans la transcription de notre première évaluation.

Mais, Hugues, vas-y.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, ce n'est pas un dossier facile. L'enjeu n'est pas très important, mais le dossier reste complexe. Effectivement, dans mon rapport, j'avais écrit ASMR IV. Également, comme vous le verrez sur les transcriptions, j'avais dit que pour moi, c'était entre IV et V, parce qu'il y a sans doute un bénéfice dans cette population qui est finalement en impasse thérapeutique. Mais ce n'est pas tout à fait une impasse thérapeutique, car même si on dit que c'est très difficile et qu'on ne fait pas les régimes d'exclusion, dans la réalité, on peut être amené à les faire, et ça marche très bien. C'est casse-pieds, on n'aime pas le faire chez l'adulte, on préfère donner des cachets plutôt que des conseils et de les suivre, mais ça marche très bien. C'est 85 % de réponses dans les séries, dans les traitements d'exclusion.

Ce sont des patients relativement en impasse, mais pas totalement, qui ont des maladies pouvant effectivement affecter beaucoup la qualité de vie, mais qui ne mettent jamais en jeu le pronostic vital.

L'autre point discuté, c'est que finalement, pour les raisons que j'ai essayé de rappeler, le bénéfice existe, mais il est mal assis, il n'est pas très important. Encore une fois, deux seuils de pertinence clinique ont été établis pour le score DSQ. Ces deux seuils sont 6,5 et 12,5. 6,5, celui présenté par l'expert, est dans l'article qui a validé la métrique du test, c'est *little better*. Pour *better*, c'est-à-dire cliniquement pertinent, c'est 12,5 et ce n'est pas atteint dans l'étude. Cela reste entre les deux.

Je reste partagé entre IV et V. C'est vrai que V veut dire qu'il n'y a aucun bénéfice, ou aucun bénéfice parfaitement démontré. Je crois que chacun doit voter selon son avis. J'ai du mal à conseiller. Je suis vraiment partagé entre les deux.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vais donner la parole pour les autres questions. Simplement, dans la discussion, le placebo est-il le bon comparateur sachant que tous les patients n'avaient pas été exposés aux corticoïdes et qu'on avait attribué une ASMR IV au budésonide ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est la vraie question. C'est aussi ce que j'ai essayé de demander. Les patients qui sont non répondeurs ne sont-ils pas justement les cortico-résistants ? On n'aura jamais la réponse à cette question, mais cela veut peut-être dire que ce traitement est moins efficace chez les cortico-résistants qui vont être les patients à qui il va s'adresser. On peut se poser la question, mais on n'aura pas la réponse.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Le chef de projet, puis Catherine et Audrey.

Un chef de projet pour la HAS.- Je voulais juste, pour nourrir la réflexion, vous rappeler qu'on avait vu deux produits dans cette indication. Michel a évoqué JORVEZA, le budésonide qui a été évalué en septembre 2020 avec un avis favorable, à l'époque uniquement chez les patients non répondeurs aux IPP et insuffisant pour les autres situations, et une ASMR IV, notamment parce que la forme galénique était mieux adaptée, les corticoïdes étant avant utilisés en spray pour l'administration buccale.

DUPIXENT, le médicament sur lequel vous devez vous prononcer aujourd'hui, a fait l'objet d'une demande d'accès précoce, pré-AMM, par un avis rendu le 26 octobre 2022. Pour rappel, cet avis avait été défavorable. L'argumentaire était qu'il existait des traitements appropriés. Cela renvoie à la discussion des comparateurs avec le problème des patients qui auraient pu recevoir des corticoïdes et qui n'en ont pas eus. Il y avait un traitement approprié au moins pour certains patients. C'était notamment le budésonide JORVEZA.

La commission avait aussi estimé qu'il n'était pas présumé innovant, pour toutes les raisons qui viennent d'être rappelées par Hugues, et en particulier le fait que le médicament n'avait pas montré qu'il permettait d'éviter ou de réduire le recours à la dilatation œsophagienne.

Enfin, je voulais aussi noter qu'il n'y avait pas eu d'évaluation de la qualité de vie solide dans le dossier qui avait été soumis, ce qui est regrettable tout de même.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Catherine.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Merci Michel. J'ai une question pour Hugues sur la durée du traitement, parce qu'apparemment, quand on commence ce traitement, on ne peut pas l'arrêter sans voir réapparaître les symptômes. Qu'en penses-tu ? Quels sont les risques pour les patients ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- En sachant que dans mon expérience personnelle de cette pathologie, parce que je vois des patients, peut-être des patients moins graves que ceux qui sont recrutés par des équipes hyperspécialisées, mais il me semble que les symptômes sont fluctuants dans le temps et que je ne suis pas sûr que ce soit toujours lié à l'adaptation par les patients de leur alimentation. J'ai l'impression que la maladie évolue sans doute par poussées, peut-être par exposition à l'allergène, qui n'est pas connue la plupart du temps.

Il y a des patients qui peuvent avoir des évolutions épouvantables. Effectivement, il y a les impactions alimentaires, c'est-à-dire en gros le morceau de viande qui se coince dans l'œsophage, qui reste coincé des heures et des heures. Le patient passe en urgence, doit avoir une endoscopie sous anesthésie générale pour être libéré, puis la dilatation. Ce sont des choses qui sont difficiles à vivre. Finalement, cela ne concerne, me semble-t-il, qu'une partie des patients, ce n'est pas la majorité. Je ne sais pas si cela répond à ta question.

Le fait est qu'il n'y a pas de traitement curatif, les patients sont exposés aux symptômes quand ils ne sont pas traités, de façon soit permanente, soit intermittente. Le fait que les symptômes les plus graves soient liés à l'impaction alimentaire sur des sténoses, parce que les symptômes peuvent être liés à l'œsophagite en l'absence de sténose ou aux sténoses secondaires à l'œsophagite, le fait qu'aucun traitement n'ait montré qu'il avait un bénéfice sur la survenue des sténoses, c'est embêtant. Un médicament qui montrerait cela aurait vraiment un plus. C'est ce qui devrait être demandé pour établir l'efficacité d'un traitement dans cette pathologie, d'un traitement de fond, j'entends.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Audrey.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je comprends de ce que tu as dit que les autres traitements sont pris de façon chronique : IPP, budésonide, corticoïde topique ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Il y a une ambiguïté, parce que dans le passé pas très lointain, on traitait au coup par coup et le traitement était théoriquement donné par période de huit semaines, puis on retraitait quand les patients avaient de nouveau des symptômes. Actuellement, les recommandations, fondées sur des avis d'experts, sont de traiter de façon continue avec des objectifs qui étaient cliniques dans le passé récent, et qui sont devenus histologiques. L'idée est toujours que si on limite l'inflammation par des traitements d'entretien, on va certes améliorer les symptômes, mais surtout limiter le risque de survenue ultérieure de fibroses. Mais c'est putatif et c'est bien rappelé dans les recommandations dont a parlé le professeur Zerbib, qui ont été récemment rédigées, c'est qu'on n'a aucune preuve d'un bénéfice d'aucun traitement sur cet événement.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- J'avais une deuxième question. On parle du score de dysphagie, j'imagine qu'il n'est pas spécifique à l'œsophagite à éosinophiles. Sait-on ce que les autres traitements, et notamment peut-être le budésonide qui a été validé il n'y a pas

longtemps, font en termes de score de dysphagie ? J'ai bien compris que l'on est juste dans le score *little better*, mais si c'est ce que font les autres, si personne n'a atteint le seuil vraiment franche amélioration et vraiment *better*, ce n'est peut-être pas si mal d'être à *little better*.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Certes, c'est une très bonne question. C'est un score qui a été développé pour l'œsophagite à éosinophiles. À ma connaissance, je ne suis pas sûr qu'il ait été appliqué aux autres traitements, je ne sais pas vraiment répondre à ta question. Mais je me demande si ce n'est pas un score qui a été développé justement avec le développement du DUPIXENT. Cela reste à vérifier. Peut-être que le chef de projet sait cela.

Un chef de projet pour la HAS.- Je peux peut-être apporter un élément d'information. Je m'appuie ici sur le rapport du référent, il y avait une étude réalisée aux États-Unis en phase II avec une forme de budésonide en suspension orale. Cette étude avait inclus 93 patients résistants aux IPP et l'évaluation de la dysphagie avait utilisé le score VASQ à la semaine 12, donc il faut être prudent, et le résultat est de 6,8. Les auteurs de cette publication avaient estimé qu'une amélioration du score de 7 points correspondait à un jour de dysphagie en moins par semaine.

Par ailleurs, pour répondre précisément à votre question sur l'évaluation du budésonide en comprimé disponible de JORVEZA, c'était une échelle d'évaluation numérique qui avait été utilisée. C'est plus simple à interpréter, cela va de 0 à 10 en général et non de 0 à 84.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- La dernière question sera pour Matthieu parce qu'après, il faut qu'on vote.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- J'avais une question par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents. Le comparateur pertinent, placebo, serait pour la population AMM, en échec des corticoïdes. Si j'ai bien suivi, dans l'étude B seulement, c'était une analyse de sous-groupe pré-spécifiée, il me semble. Je voulais savoir si cela avait été prévu dans le plan de gestion du risque, alpha global de pouvoir conclure sur ce sous-groupe, parce que je n'ai pas trouvé trop de détails là-dessus.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je ne sais pas répondre à cette question si c'était dans le plan de l'analyse statistique.

Un chef de projet pour la HAS.- Non, je revérifierai, mais je suis à peu près certain. Dans les deux cas, ce sont des analyses en sous-groupe exploratoires.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Pré-spécifiées, mais ça reste exploratoire ?

Un chef de projet pour la HAS.- Exactement. Il n'y a pas de gestion du risque alpha global, pas de gestion du risque de faux positif, pour être très clair.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, c'est vraiment dommage qu'ils aient inclus des patients qui n'étaient pas cortico-résistants, mais c'est comme ça.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien, il nous semblait qu'on avait été peut-être un peu sévères, mais on va voter maintien ou pas maintien d'abord. Puis, si ce n'est pas maintien, à ce moment-là, on revotera SMR et ASMR. Donc maintien ou pas maintien ?

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants, 12 voix pour le maintien et 8 voix contre.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est un maintien du SMR faible et d'une ASMR. Très bien.

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