

Décision n°2022.0375/DC/SEM du 10 novembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité DUPIXENT

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 10 novembre 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire SANOFI AVENTIS France pour la spécialité DUPIXENT, reçue le 29 juin 2022 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 8 juillet 2022 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 8 août 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 5 septembre 2022 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 4 octobre 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 26 octobre 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament DUPIXENT, dans l'indication « chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements médicamenteux conventionnels ».

Le laboratoire SANOFI AVENTIS France a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée, étaient fortement présumées.

Néanmoins, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande n'est pas destinée à traiter une maladie rare, grave ou invalidante. L'incidence et la prévalence de cette pathologie, bien que sous-diagnostiquée, sont en augmentation. Au total, la prévalence pourrait être plus importante que celle décrite actuellement. L'œsophagite à éosinophiles est une maladie chronique d'évolution très lentement progressive sans retentissement sur l'espérance de vie. A ce titre, les situations où les patients sont en échec aux IPP et aux corticoïdes sont exceptionnelles du fait de l'histoire naturelle de la maladie. Il s'agit d'une maladie généralement sans caractère habituel de gravité avec des symptômes spontanément fluctuants. Il n'est pas démontré qu'un traitement précoce limite la sténose, qui est la principale complication à long terme.
- Il existe des traitements appropriés au regard des connaissances médicales avérées : En effet, chez les rares patients en échec des traitements médicamenteux conventionnels (environ 10%-20% selon les experts) peuvent être proposés plusieurs types de régime d'exclusion alimentaire. Le régime peut aussi être un traitement de première intention, notamment chez l'adolescent, néanmoins rarement mis en œuvre.
- La mise en œuvre du traitement peut être différée sans présenter un risque grave pour la santé du patient. Même si dans l'indication revendiquée (échec aux IPP et aux corticoïdes topiques), il n'existe pas de traitement

approprié chez ces patients, la maladie n'est généralement pas grave et d'évolution très lente. De plus en cas de sténose ou d'impactions alimentaires, le traitement n'est pas médical mais interventionnel (dilatations) ; il n'est pas établi que DUPIXENT (dupilumab) évite ou réduise le recours à la dilatation œsophagienne pour ces complications.

- Ce médicament n'est pas présumé innovant en l'absence de données cliniques établissant l'efficacité du dupilumab (DUPIXENT) dans l'indication revendiquée à savoir les patients pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements médicamenteux conventionnels (IPP et corticoïdes topiques). En effet, le traitement ne représente pas une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients que ce soit en termes d'efficacité (y compris la qualité de vie), de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soins (impact organisationnel). De plus, la population évaluée dans l'étude clinique ne correspond pas à celle de l'indication revendiquée. Le plan de développement est par ailleurs non adapté (absence de comparaison aux corticoïdes topiques) et ne présente pas des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Le médicament ne comble pas le besoin médical partiellement couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère par conséquent que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis.

La demande d'autorisation d'accès précoce est donc refusée.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 10 novembre 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

dupilumab

DUPIXENT 300 mg,**Solution injectable en seringue préremplie****Demande d'autorisation d'accès précoce pour des indications ne disposant pas d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 26 octobre 2022**

- **Maladie concernée : Œsophagite à éosinophiles**
- **Population concernée : Adulte et adolescent ≥ 12 ans**
- **Secteur : Hôpital**

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence.

La décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au Collège de la HAS.

L'essentiel

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de DUPIXENT (dupilumab) dans l'indication suivante : « traitement de l'oesophagite à éosinophiles chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements médicamenteux conventionnels. »

Synthèse des conclusions

Indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce	« Traitement de l'oesophagite à éosinophiles chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements médicamenteux conventionnels ».
Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	DUPIXENT (dupilumab) n'est pas destiné à traiter une maladie rare ou grave ou invalidante.
	Il existe des traitements appropriés.
	DUPIXENT (dupilumab) n'est pas susceptible d'être innovant.
	La mise en œuvre du traitement par DUPIXENT (dupilumab) peut être différée.

Sommaire

Table des matières

1. Contexte	3
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection traitée	5
2.2 Prise en charge actuelle	5
2.3 Comparateurs cliniquement pertinents	6
2.3.1 Médicaments	6
2.3.2 Comparateurs non médicamenteux	6
2.3.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données cliniques	7
3.1 Données disponibles	7
3.2 Synthèse des données d'efficacité	7
3.2.1 Méthodologie	7
3.2.2 Résultats d'efficacité (dont qualité de vie)	8
3.3 Profil de tolérance	10
3.4 Données d'utilisation (issues de l'ATU ou de l'accès compassionnel)	11
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	11
3.6 Programme d'études	11
4. Discussion	12
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	13
6. Recommandation de la Commission de la Transparence	14
7. ANNEXE : définitions des questionnaires et scores	15

1. Contexte

Nature de la demande	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Demandeur	SANOFI AVENTIS France
DCI (code ATC)	dupilumab (D11AH05)
Spécialité	DUPIXENT, solution injectable en seringue préremplie
Présentations	Boite de 2 seringues préremplies (code CIP : 34009 xxx xxx xx)
Indication concernée par la demande (en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique)	« Adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements médicamenteux conventionnels. »
Avis de l'ANSM sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication précitée	Favorable dans l'indication « traitement de l'œsophagite à éosinophiles chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements médicamenteux conventionnels. » à la date du 04/10/2022.
Conditions de prescription et de délivrance / Statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en allergologie, en hépato-gastro-entérologie, en pédiatrie et en médecine interne.
Posologie usuelle dans l'indication évaluée	300 mg une fois par semaine par injection sous-cutanée (SC)
Demande d'AMM	En cours
Statut particulier en Europe	NON
Classe pharmaco-thérapeutique	Nouvelle classe pharmaco-thérapeutique dans cette indication.
Mécanisme d'action	Anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 inhibant la signalisation de l'interleukine-4 et l'interleukine-13 des cytokines. Le mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé. Le blocage de ces deux cytokines diminue plusieurs médiateurs de l'inflammation de type 2 contribuant à la physiopathologie de l'EoE.
Information à l'international Préciser si statut particulier	Aux Etats-Unis, DUPIXENT (dupilumab) est approuvé depuis le 20 mai 2022 dans l'indication suivante : « traitement des patients adultes et des adolescents de 12 ans et plus et pesant plus de 40 kg dans l'œsophagite à éosinophiles » à la posologie de 300 mg par semaine par voie SC.

	Dans cette indication : statut de 'breakthrough therapy' à la FDA.
Rappel du libellé des autres indications AMM	Dermatite atopique : Adultes et adolescents : DUPIXENT est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique. Enfants âgés de 6 à 11 ans : DUPIXENT est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique. Asthme : Adultes et adolescents : DUXIXENT est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, voir rubrique Pharmacodynamie, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme. Enfants âgés de 6 à 11 ans : DUXIXENT est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, voir rubrique Pharmacodynamie, chez les enfants âgés de 6 à 11 ans qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose moyenne à élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.
Evaluation par la Commission	Date de dépôt du dossier : 29/06/2022 Date d'accusé réception de dossier complet : 08/07/2022 Date de l'avis de l'ANSM : 04/10/2022 Date d'examen et d'adoption par la CT : 26/10/2022
Expertise externe	Oui
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non.

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection traitée

Description de la maladie ciblée

L'œsophagite à éosinophiles (OeE) est une **maladie chronique inflammatoire** de l'œsophage d'origine immuno-allergique avec infiltration de la muqueuse œsophagienne par des polynucléaires éosinophiles.

Epidémiologie et Population cible

La prévalence est estimée entre 10 et 56 cas pour 100 000 ; son incidence annuelle, en augmentation, entre 6 et 13 cas pour 100 000 personnes¹. Cependant, elle est probablement sous-diagnostiquée et son incidence et sa prévalence sont en augmentation. Au total, la prévalence pourrait être plus importante². L'OeE peut survenir à tout âge, mais concerne préférentiellement les enfants et les jeunes adultes, avec une prédominance masculine³. La majorité des patients (75% des cas) ont des antécédents allergiques (allergie alimentaire, asthme, eczéma atopique notamment). L'utilisation d'antibiotiques dans l'enfance serait un facteur de risque.

Symptômes et retentissement clinique

L'OeE n'a **pas de caractère habituel de gravité** avec des symptômes souvent intermittents et peu sévères. Chez l'enfant, les symptômes sont variables et polymorphes : nausées, vomissements, pyrosis, odynophagie, perte de poids voire retard de croissance. Chez l'adolescent et l'adulte, la dysphagie est fréquente, souvent modérée et sans retentissement sur l'état général ; des impactions alimentaires surviennent dans environ 30% des cas. Ces deux symptômes, plus fréquents chez l'adulte sont liés au développement d'une fibrose œsophagienne. Le pourcentage de sténose est de 17% après 2 ans en cas de maladie non traitée, de 39% après 5 à 8 ans et de 71% après 20 ans. Le risque de sténose augmente de 9% par an en cas de maladie non traitée. La mesure de la compliance œsophagienne montre une diminution de la distensibilité œsophagienne sans corrélation avec l'infiltration à éosinophiles.

L'OeE est une maladie chronique d'évolution très lentement progressive sans retentissement sur l'espérance de vie. Elle n'engage pas le pronostic vital mais a **un impact sur la qualité de vie des patients et peut entraîner des complications à long terme** : fibrose œsophagienne, impaction alimentaire, nécessité de dilatation œsophagienne instrumentale pouvant conduire à des hospitalisations itératives, retard de croissance chez l'enfant).

DUPIXENT (dupilumab) n'est pas destiné à traiter une maladie rare, grave ou invalidante dans l'indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce.

2.2 Prise en charge actuelle

Les objectifs thérapeutiques sont d'obtenir une rémission clinique et histologique en améliorant la qualité de vie des patients à court terme ; à plus long terme, de prévenir l'évolution vers une fibrose de la paroi œsophagienne et/ou la survenue d'une sténose de l'œsophage à l'origine d'impactions nécessitant des dilatations. **En l'absence de sténose ou de blocages alimentaires, la prise en charge est médicale et/ou diététique.**

La prise en charge actuelle de l'OeE repose sur les régimes d'exclusion alimentaire, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), les corticoïdes topiques et les dilatations œsophagiennes. Seul un régime

¹ Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J 2017;5(3):335-58.

² Cf. Assessment report pour JORVEZA (budesonide). Procedure No. EMA/H/C/004655/0000. 09 November 2017.

³ Avis de la Commission rendu pour JORVEZA 0,5 mg et 1 mg, comprimés orodispersibles (budénoside) du 09/09/2020.

d'éviction/réintroduction des aliments potentiellement en cause peut être curatif à long terme. Les aliments le plus souvent exclus sont le blé et les produits laitiers, avec une observance difficile chez les adolescents. Cette stratégie implique des endoscopies itératives ce qui la rend difficilement applicable à long terme.

Les médicaments recommandés consensuellement par différentes sociétés savantes européennes et américaines sont les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP ; hors AMM) et les corticoïdes topiques en spray ou en solution visqueuse à déglutir (principalement le fluticasone et le budésonide). **Ces médicaments ont un effet suspensif, la maladie rechutant à leur arrêt.**

La stratégie pour leur utilisation est la suivante :

- les IPP sont utilisés en 1^{ère} ligne (hors AMM) mais avec une grande hétérogénéité de résultats. Ils se caractérisent par leur facilité d'emploi et une bonne tolérance à court et long terme ;
- généralement en 2^{ème} ligne, les corticoïdes topiques (fluticasone, budésonide) permettent d'obtenir une rémission histologique (64,6% des cas versus 13,3% sous placebo à court terme) et une rémission clinique (dans environ 55% des cas). Le principal effet indésirable est la candidose oropharyngée (15% des cas). Depuis 2020, la spécialité JORVEZA (budésonide) est disponible sous forme de comprimés orodispersibles dont la galénique est adaptée à l'œsophage ce qui facilite la prescription (SMR important et ASMR mineure dans la prise en charge chez l'adulte mais uniquement chez les patients non répondeurs aux IPP)³. Seul médicament à disposer d'une AMM en France dans le traitement l'OeE, il s'agit du corticoïde de choix⁴.

Il n'est pas établi que la rémission histologique induite par l'ensemble de ces médicaments prévienne la survenue de sténoses et évite ainsi le recours aux dilatations œsophagiennes. **Aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité pour éviter l'évolution vers la fibrose œsophagienne.**

Les dilatations œsophagiennes sont réalisées en cas de sténose, souvent révélatrices de la maladie chez l'adulte. Elles améliorent cliniquement 95% des malades avec une durée médiane de l'amélioration de 12 mois. Elles doivent être suivies d'un traitement anti-inflammatoire.

2.3 Comparateurs cliniquement pertinents

2.3.1 Médicaments

Le traitement fait appel aux IPP et, en cas d'échec (environ 50% des cas) aux corticoïdes topiques.

Chez les patients en échec aux IPP, aux corticoïdes topiques et aux régimes d'exclusion, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à DUPIXENT (dupilumab) au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

2.3.2 Comparateurs non médicamenteux

Chez les rares patients en échec de ces traitements médicamenteux conventionnels (environ 10%-20% selon les experts) notamment chez l'enfant, peuvent être proposés plusieurs types de régime d'exclusion alimentaire. Le régime peut aussi être un traitement de 1^{ère} intention, néanmoins rarement mis en œuvre, notamment chez l'adolescent.

Pour rappel, le traitement des sténoses est endoscopique et non médical.

⁴ La Commission a relevé que sa place par rapport aux médicaments prescrits hors AMM, IPP et corticoïdes en spray déglutis, n'a pas été établie eu que l'intérêt de maintenir sa prescription au long cours pour prévenir l'évolution vers la fibrose et/ou la sténose œsophagienne n'avait pas été démontré. Il existe des incertitudes sur l'intérêt du traitement d'entretien continu en comparaison à un traitement intermittent. Une étude visant à documenter cet aspect est en cours.

2.3.3 Couverture du besoin médical

Chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans atteints d'œsophagite à éosinophiles, en cas d'échec de contre-indication ou d'intolérance aux IPP et aux corticoïdes, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les protocoles d'éviction/réintroduction alimentaire complexes à mettre en œuvre. **Par conséquent, il persiste un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés permettant d'obtenir une rémission clinique et histologique et à plus long terme de prévenir l'évolution vers la sténose et la fibrose œsophagienne, tout en améliorant la qualité de vie des patients.**

3. Synthèse des données cliniques

3.1 Données disponibles

A l'appui de la demande, le laboratoire présente les résultats d'une étude de phase 3 (étude NCT03633617 dite LIBERTY EoE TREET) réalisée entre 2018 et 2021.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Méthodologie

L'objectif était de démontrer la supériorité de l'efficacité du dupilumab par rapport au placebo après 24 semaines de traitement et d'évaluer sa tolérance chez des adultes et adolescents (âgés de 12 à 17 ans ; au moins 40 kg) jusqu'à la semaine 64.

Schéma de l'étude : il s'agit d'une étude de contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles et multicentrique (dont un centre en France). Elle comporte plusieurs parties :

- les parties A et B, qui sont deux sous-études distinctes, ont été réalisées indépendamment, sans chevauchement des patients, pendant 24 semaines. Une stratification selon l'âge (au moins 18 ans ou entre 12 et 18 ans) a été faite. La partie A est une étude de supériorité du dupilumab (300 mg) versus placebo, stratifiée également sur l'utilisation ou non d'IPP à l'inclusion. La partie B a comparé 2 fréquences d'administration du dupilumab (DUPIXENT) au placebo
- la partie C est une phase d'extension des parties A et B de 52 semaines.

Critères d'inclusion : les critères d'inclusion pour les parties A et B ont comporté notamment un diagnostic documenté d'OeE (≥ 15 éosinophiles intraépithéliaux par champs à fort grossissement dans au moins deux des trois régions œsophagiennes) avec échec d'un traitement par IPP. La dysphagie a été évaluée par un questionnaire (DSQ *Dysphagia Symptom Questionnaire*) élaboré pour cette pathologie, le score devant être d'au moins 10 points sur un maximum de 84. Pour être inclus, les patients ne devaient donc pas être nécessairement en échec au traitement conventionnel.

Traitements : Les patients de la partie A ont reçu 300 mg de dupilumab par voie SC toutes les semaines ou un placebo ; ceux de la partie B 300 mg de dupilumab toutes les semaines ou toutes les 2 semaines ou un placebo.

Critères de jugement (d'efficacité) : les co-critères de jugement principaux (parties A et B avec groupe contrôle) ont été la proportion de patients atteignant un nombre maximal d'éosinophiles intra-épithéliaux œsophagiens ≤ 6 EOS/CFG à la 24^{ème} semaine (rémission histologique) et la variation en valeur absolue du score de dysphagie (DSQ) entre l'inclusion et la semaine 24, ce score variant de 0 à 84. Le critère portant sur la rémission a une pertinence clinique discutable, la disparition des éosinophiles n'est pas prédictive de l'évolution des symptômes et de la survenue des complications.

Autres critères évalués avec gestion du risque alpha : en cas de différence statistiquement significative en comparaison au placebo sur les deux co-critères d'efficacité principaux, quatre autres critères ont été testés selon une procédure d'analyse hiérarchisée : numération maximale des

éosinophiles intra-épithéliaux œsophagiens (en pourcentage) ; grade et stade histologique moyen selon le score EoEHSS (en valeur absolue) ; score endoscopique moyen EoE-EREFS (en valeur absolue)⁵.

3.2.2 Résultats d'efficacité (dont qualité de vie)

Les données de la partie A, de la partie B et de la partie A/C sont présentées dans ce dossier. Les données de la partie B/C, en cours, ne sont pas disponibles (annoncées pour le 4^{ème} trimestre 2022).

3.2.2.1 Partie A

Caractéristiques des patients inclus

Un total de 81 patients a été randomisé : 39 dans le groupe placebo et 42 dans le groupe dupilumab 300 mg x1/semaine (QW). La majorité des patients a été des hommes (60,5%). L'âge moyen était de 32 ans (médiane 30 ans [13 à 62 ans]), avec une majorité d'adultes (75,3% : 43,2% de ≥ 18 à < 40 ans et 32,1% de ≥ 40 à < 65 ans ; aucun patient de ≥ 65 ans) et 25% d'adolescents 12-18 ans. Les deux groupes étaient équilibrés en termes de maladie, avec des patients symptomatiques (DSQ moyen à 33, 43% avec antécédent de dilatation, 74% avec antécédent d'utilisation de corticoïdes topiques avec une efficacité dans 20 % des cas). Le nombre maximal d'éosinophiles sur 3 régions était de 89% et on retrouvait des antécédents de dermatite atopique dans 20% des cas, d'asthme dans 35% et de rhinite allergique chez 60% des malades.

Parmi les patients inclus, 37% avaient été à la fois traités par corticoïdes topiques à déglutir et subi une dilatation œsophagienne. Au total, 60 patients (74,1%) avaient utilisé (échec ou intolérance non précisés) au moins un corticoïde topique/systémique à avaler : 31 patients (79,5%) dans le groupe placebo et 29 patients (69,0 %) dans le groupe dupilumab. Dans la plupart des cas (58/81 ; 71,6%) il s'agissait de corticoïdes topiques à avaler, plus rarement (4/81 ; 4,9%) de corticoïdes systémiques. Le traitement par corticoïdes à avaler n'a pas été efficace chez 44 des 60 patients (73,3%) avec un historique de corticoïdes à avaler. **Donc environ 1 patient sur 2 n'était pas en échec aux corticoïdes topiques, ce qui correspond pourtant à l'indication revendiquée. Pour les autres, les données ne permettent pas de savoir s'ils étaient en échec à un traitement bien conduit (dose prescrite, durée du traitement, résultats obtenus).**

Cette population est représentative de la population des patients atteints d'OeE. En revanche, au moins 50% des patients inclus n'étaient pas en échec au traitement conventionnel, ce qui correspond pourtant à l'indication revendiquée.

Résultats d'efficacité après 24 semaines de traitement (population ITT)

Co-critères principaux de jugement : une plus grande proportion de patients du groupe dupilumab (DUPIXENT) (59,5 %) a eu une rémission histologique (nombre maximal d'éosinophiles intraépithéliaux œsophagiens ≤ 6 EOS/CFG) par rapport au placebo (5,1 %), soit une différence moyenne entre les deux groupes de 55,3%, IC_{95%} [39,58 ; 71,04] ; p < 0,0001. **La pertinence clinique de ce résultat est cependant discutable.**

Le traitement par dupilumab (DUPIXENT) a entraîné une amélioration du score moyen DSQ par rapport au placebo (second critère principal de jugement) à la semaine 24, avec une différence moyenne de -12,32 IC_{95%} [-19,11 ; -5,54], p=0,0004. **Cette amélioration sous dupilumab est considérée comme cliniquement pertinente dans la mesure où la différence minimale absolue cliniquement pertinente est de -6,5 points.** Une constance d'effet, notamment selon l'âge à l'inclusion, a été observée.

⁵ Cf. Annexes – Paragraphe 140

Autres résultats : la différence étant statistiquement significative en comparaison au placebo sur les deux co-critères d'efficacité principaux, les quatre critères suivants ont été testés selon une procédure d'analyse hiérarchisée prévue au protocole. Les résultats sont en faveur du dupilumab (DUPIXENT) en comparaison au placebo à 24 semaines (nombre maximal d'éosinophiles intraépithéliaux de l'œsophage, stade et grade histologique moyen selon le score EoEHSS, score endoscopique EoE-EREFS), avec les différences suivantes entre les deux groupes :

- variation moyenne des moindres carrés du nombre maximal d'éosinophiles intraépithéliaux de l'œsophage exprimé en pourcentage à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale : -68,26% ; IC_{95%} [-86,90 ; -49,62], p < 0,0001 ;
- variation du grade histologique moyen selon le score EoEHSS à la semaine 24 par rapport à l'inclusion : -0,759 ; IC_{95%} [-0,91 ; -0,613], p<0,0001 ;
- variation du stade histologique moyen selon le score EoEHSS par rapport au placebo à la semaine 24 : -0,741 ; IC_{95%} [-0,88 ; -0,598], p<0,0001 ;
- variation moyenne du score endoscopique EoE-EREFS par rapport au placebo à la semaine 24 par rapport à l'inclusion : -2,9 ; IC_{95%} [-3,91 ; -1,84] ; p<0,0001).

La pertinence clinique de ces résultats est discutable.

3.2.2.2 Partie B

Caractéristiques des patients inclus

Un total de 240 patients a été randomisé dans l'un des 3 groupes de traitement : 80 patients dans le groupe dupilumab 300 mg x1/semaine (QW), 81 patients dans le groupe dupilumab 300 mg x 2/sem (Q2W) (hors AMM) et 79 patients dans le groupe placebo. Les populations ont été homogènes entre les 3 groupes de traitement. La majorité des patients ont été des hommes (63,8%). L'âge moyen était de 28 ans, avec 1/3 d'adolescents, des antécédents de rhinite allergique chez 64% des patients, d'asthme chez 45% des patients et de dermatite atopique dans 26% des cas. Les patients inclus étaient plutôt à un stade avancé (DSQ moyen 37, 36% d'antécédent de dilatation, 73% d'antécédent d'utilisation de corticoïdes topiques avec une efficacité dans 30% des cas). La numération maximale moyenne des éosinophiles dans trois régions de l'œsophage était de 87.

Plus de 2/3 des patients avaient déjà utilisé des corticoïdes topiques à déglutir pour le traitement de l'OeE (176/240, soit 73,3%) ; parmi eux 104 (59,1%) étaient non contrôlés ; un tiers avait déjà subi des dilatations œsophagiennes (35,4%) ; en moyenne 2,3 dilatations ; près d'un tiers (29,2%) avait été à la fois traité par corticoïdes topiques à avaler et subi une dilatation œsophagienne ; 143 patients (59,6%) avaient déjà suivi un régime d'éviction alimentaire. Au total, 175 patients (73,2%) avaient utilisé (échec et/ou intolérant ?) au moins un corticoïde topique/systémique à avaler : 55 patients (70,5%) dans le groupe placebo, 55 patients (68,8%) dans le groupe QW et 65 (80,2%) dans le groupe Q2W. Dans la plupart des cas, (175/239, 73,2%) il s'agissait de corticoïdes topiques à avaler, plus rarement (8/239, 3,3%) de corticoïdes systémiques. Le traitement par corticoïdes topiques à avaler n'a pas été efficace chez 104 des 176 patients (59,1%) avec un historique de corticoïdes à avaler. Les données ne permettent pas néanmoins de savoir s'ils étaient en échec à un traitement bien conduit (dose prescrite, durée du traitement, résultats observés).

Cette population est représentative de la population des patients atteints d'OeE. En revanche, au moins 50% des patients inclus n'étaient pas en échec au traitement conventionnel, ce qui correspond pourtant à l'indication revendiquée.

Résultats d'efficacité après 24 semaines de traitement (population ITT)

Co-critères principaux de jugement : une plus grande proportion de patients du groupe dupilumab (DUPIXENT) QW (58,8%) a été en rémission histologique (nombre maximal d'éosinophiles intraépithéliaux œsophagiens ≤ 6 EOS/CFG) par rapport au placebo (6,3 %), soit une variation moyenne entre les deux groupes de 53,5%, IC_{95%} [41,20 ; 65,79] ; $p < 0,0001$.

Le traitement par dupilumab (DUPIXENT) a entraîné une amélioration du score moyen DSQ par rapport au placebo (second critère de jugement). La variation moyenne de ce score à la semaine 24 par rapport à l'inclusion a été statistiquement significative : -9,92 ; IC_{95%} [- 14,81 ; - 5,02], $p < 0,0001$. Cette variation sous dupilumab est considérée comme cliniquement pertinente dans la mesure où la différence minimale absolue cliniquement pertinente est de - 6,5 points. A noter qu'aucune différence n'a été observée pour ce critère entre les groupes dupilumab Q2W et placebo ; cette posologie n'a pas été validée par l'AMM. Une constance d'effet, notamment selon l'âge à l'inclusion, a été observée.

Autres résultats : aucune différence statistiquement significative entre le groupe dupilumab Q2W et placebo ayant été observée sur un des deux co-critères d'efficacité principaux, la procédure d'analyse hiérarchisée prévue au protocole pour les quatre autres critères suivants a été interrompue. Bien que les résultats semblent numériquement en faveur du dupilumab QW (DUPIXENT) en comparaison au placebo, les résultats sont exploratoires, non interprétables pour conclure sur la différence entre les groupes dupilumab et placebo, et ne sont donc pas présentés.

3.2.2.3 Partie A/C

En l'absence de groupe contrôle, les résultats ne sont pas présentés.

3.3 Profil de tolérance

Données issues des études cliniques

Dans l'étude R668-EE-1774, l'événement indésirable considéré comme lié au traitement le plus fréquent dans les groupes dupilumab par rapport au placebo a été des réactions au site de l'injection non grave ni sévère (érythème, douleur, ecchymose). Un patient du groupe dupilumab (partie A de l'étude) a eu une arthralgie modérée considérée comme liée au traitement et conduisant à l'arrêt définitif du traitement. Pour la partie B de l'étude, 4 patients du groupe dupilumab (dont deux dans le groupe QW) et deux patients du groupe placebo ont aussi dû interrompre le traitement pour événements indésirables. Il n'y a eu aucun décès et **les données issues de cette étude ne mettent pas en évidence de nouveau signal par rapport au profil de tolérance connu chez l'adulte du dupilumab (DUPIXENT)**. Chez les 72 enfants inclus dans les parties A et B de l'étude contrôlée, le profil de tolérance semble similaire à celui observé chez les adultes.

Selon le rapport de l'ANSM, « *dans le traitement de l'OeE, bien que le nombre d'événements indésirables était élevé, la plupart des événements étaient d'intensité légère ou modérée et le nombre d'événements indésirables graves était faible. Aucun nouveau risque de sécurité en comparaison aux autres indications du dupilumab autorisées dans le cadre de l'AMM n'a été identifié. Au total, les données cliniques sont estimées suffisantes pour présumer de l'efficacité et garantir la sécurité des patients dans le cadre d'un accès précoce.* »

Autres informations

Données issues du PGR (Plan de Gestion des Risques) : Le PGR actualisé (version 6.1 du 31/08/2021) fait état de deux risques importants identifiés : hypersensibilité systémique et conjonctivite et kératite chez les patients atteints de dermatite atopique. Les informations manquantes concernent

l'utilisation du dupilumab chez la femme enceinte ou allaitante et le profil de tolérance pour une utilisation au long cours. Les données issues de l'étude R668-EE-1774 ne mettent pas en évidence de nouveau signal par rapport au profil de tolérance connu du dupilumab (DUPIXENT).

A noter que selon l'AMM récente octroyée par la FDA :

- Hypersensibilité : réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie, maladie sérique ou pseudo-maladie sérique, œdème de Quincke, urticaire généralisée, éruption cutanée, érythème noueux et érythème polymorphe ont été rapportés.
- Conjonctivites et kératoses : des cas de conjonctivites et de kératites ont été rapportés dans les essais cliniques et après commercialisation (surtout chez les patients atteints de dermatite atopique). Chez les sujets atteints d'OeE, la fréquence des conjonctivites et des kératites a été de 0 % et 0 % dans groupe DUPIXENT (dupilumab) et 2 % et 0 % dans le groupe placebo, respectivement.
- Arthralgies : des arthralgies ont été rapportées chez certains patients signalant des troubles de la marche ou une diminution de la mobilité associés à des symptômes articulaires ; certains cas ont entraîné l'hospitalisation. Selon les données de post-commercialisation, l'apparition d'arthralgies a varié de quelques jours à quelques mois après la première dose de DUPIXENT (dupilumab). Les symptômes ont disparu chez certains patients sous traitement par DUPIXENT (dupilumab) ou après l'arrêt de DUPIXENT (dupilumab) chez d'autres. Si les symptômes persistent ou s'aggravent, l'arrêt du traitement doit être envisagé.
- **Enfants âgés de 12 à 17 ans** : chez les 72 enfants inclus dans les parties A et B de l'étude contrôlée dans le traitement de l'OeE, le profil de tolérance a été similaire à celui observé chez les adultes.

Données issues des PSUR/PBER : selon le dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PBRER), le nombre cumulé de patients exposés au dupilumab en post-commercialisation entre le 1er mars 2017 et le 28 mars 2022 pour les indications approuvées est estimé à 706 212 patients-années. Un total de 108 552 cas de PV cumulés a été rapporté durant l'utilisation post-commercialisation, dont 55 714 rapportés durant la période couverte du 29 mars 2021 au 28 mars 2022. Cette relative augmentation du nombre d'événements, s'explique notamment par une augmentation de l'exposition suite à la mise sur le marché et à la commercialisation du dupilumab. Parmi ces 108 552 cas, 93% soit 101 321, étaient des cas non graves. La revue cumulée des données des études cliniques, et des données post-commercialisation internationales, en date du 28 mars 2022, n'a décelé aucun changement concernant la tolérance à long terme du dupilumab.

3.4 Données d'utilisation (issues de l'ATU ou de l'accès compassionnel)

Sans objet.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

La voie d'administration de DUPIXENT (dupilumab) diffère de celle des corticoïdes qui sont administrés par voie orale : le dupilumab s'administre par voie sous-cutanée une fois par semaine et nécessite une formation du patient.

Commodités d'emploi pédiatrique : l'administration par voie sous-cutanée une fois par semaine peut nécessiter une aide des parents chez l'adolescent.

Les modalités d'utilisation de DUPIXENT (dupilumab) ne modifient pas le parcours de soin des patients dans cette indication. Il n'y a pas d'impact organisationnel attendu.

3.6 Programme d'études

- Etudes en cours/prévues dans l'indication faisant l'objet de l'accès précoce : néant

Programme d'étude pédiatrique :

- Etude prévue dans une autre population que celle faisant l'objet de l'accès précoce : étude OeE Kids NCT04394351 en cours dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance chez les enfants (1-11 ans) dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles, en comparaison au placebo.

Le plan de développement n'apportera pas d'information à court terme dans l'indication évaluée.

4. Discussion

L'étude de phase 3 (étude NCT03633617 dite LIBERTY EoE TREET) apporte la preuve d'une supériorité statistiquement significative du dupilumab 300 mg QW par rapport au placebo sur des critères histologique (diminution de l'infiltrat à éosinophiles) et clinique (amélioration du score de dysphagie DSQ) dans une population de patients en échec du traitement par IPP.

Cependant, la méthodologie de l'étude présentée n'a pas été conçue pour établir l'efficacité dans la population des patients en échec aux IPP et aux corticoïdes topiques, qui est pourtant l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM. Les traitements conventionnels médicamenteux incluent les IPP et les corticoïdes topiques. Si un certain nombre de patients avaient reçu des corticoïdes topiques, il n'est pas possible de caractériser sur la base des données fournies les résultats du dupilumab en cas d'échec des deux classes thérapeutiques disponibles. **La population étudiée ne correspond donc pas à la population de l'indication revendiquée, laquelle ne concerne que les malades en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements médicamenteux conventionnels.**

On note aussi que **la quantité d'effet sur la dysphagie, symptôme le plus fréquent pour les patients est modérée.** Dans les parties A et B de l'essai la diminution du score DSQ (0-84) est de 12 et 10 points. La durée d'évaluation en comparaison au placebo a une durée limitée à 24 semaines. L'intérêt d'un traitement au long cours n'est pas documenté, notamment sur le risque d'évolution vers la sténose et la fibrose œsophagienne, principales complications de la maladie.

Le profil de tolérance du dupilumab (DUPIXENT) dans cette indication ne semble pas différer de celui déjà connu chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 12 ans selon les données disponibles. Selon le PGR, deux risques importants sont identifiés : hypersensibilité systémique et conjonctivite et kératite chez les patients atteints de dermatite atopique.

Chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans atteints d'œsophagite à éosinophiles, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux IPP et aux corticoïdes, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les protocoles d'éviction/réintroduction alimentaire complexes à mettre en œuvre. Par conséquent, il persiste un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés permettant d'obtenir une rémission clinique et histologique et à plus long terme de prévenir l'évolution vers la sténose et la fibrose œsophagienne, tout en améliorant la qualité de vie des patients. Les données cliniques auraient dû situer le dupilumab par rapport aux corticoïdes topiques ; en l'absence de cette comparaison, il est difficile de situer le produit autrement que comme une alternative à JORVEZA (budésonide) par exemple chez les patients pour lesquels une corticothérapie au long cours n'est pas tolérée ou souhaitée.

Au total, le dupilumab (DUPIXENT) n'a pas fait la preuve de sa supériorité d'efficacité par rapport à un placebo chez les patients en échec aux IPP et aux corticoïdes topiques. DUPIXENT (dupilumab) ne démontre pas qu'il apporte une réponse au besoin médical identifié.

Le plan de développement n'apportera pas d'information à court terme dans l'indication évaluée.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de DUPIXENT (dupilumab) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que :

- ➔ **DUPIXENT (dupilumab) n'est pas destiné à traiter une maladie rare⁶, grave ou invalidante :** l'OeE est une maladie chronique d'évolution très lentement progressive sans retentissement sur l'espérance de vie. L'OeE est une maladie généralement sans caractère habituel de gravité avec des symptômes spontanément fluctuants. Il n'est pas démontré qu'un traitement précoce limite le risque d'évolution vers la sténose, qui est la principale complication. De plus, le diagnostic intervient souvent avec un retard de plusieurs mois ou années par rapport au début des symptômes. Il n'y a donc pas urgence à débiter un traitement.
Les situations où les patients sont en échec aux IPP et aux corticoïdes sont exceptionnelles du fait de l'histoire naturelle de la maladie.
- ➔ **Il existe des traitements appropriés au regard des connaissances médicales avérées :**
En effet, chez les rares patients en échec des traitements médicamenteux conventionnels (environ 10%-20% selon les experts) peuvent être proposés plusieurs types de régime d'exclusion alimentaire. Le régime peut aussi être un traitement de 1^{ère} intention, notamment chez l'adolescent, néanmoins rarement mis en œuvre.
- ➔ **DUPIXENT (dupilumab) n'est pas présumé innovant** en l'absence de données cliniques établissant l'efficacité du dupilumab (DUPIXENT) dans l'indication revendiquée à savoir les patients en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements médicamenteux conventionnels (IPP et corticoïdes topiques) :
 - le traitement ne représente pas une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients que ce soit en termes d'efficacité (y compris la qualité de vie), de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soins (impact organisationnel) dans l'indication revendiquée en l'absence de donnée clinique spécifique dans cette population.
 - le plan de développement n'est pas adapté : absence de comparaison aux corticoïdes topiques et de résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Chez les patients en échec aux seuls IPP, les alternatives sont les suivantes : corticoïdes topiques, régimes d'exclusion chez certains patients.
 - le médicament ne comble pas le besoin médical partiellement couvert.
- ➔ La mise en œuvre du traitement peut être différée sans présenter un risque grave pour la santé du patient. En effet, dans l'indication revendiquée (échec aux IPP et aux corticoïdes topiques), la maladie n'est généralement pas grave et d'évolution lente. En cas de sténose ou d'impactions alimentaires, le traitement n'est pas médical mais interventionnel (dilatations) ; il n'est pas établi que DUPIXENT évite ou réduise le recours à la dilatation œsophagienne pour ces complications.

⁶ Lucendo A et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. UEG Journal 2017;5(3) 335-358.

La Commission donne un avis défavorable à la demande l'autorisation d'accès précoce de DUPIXENT (dupilumab) dans l'indication suivante : « adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements médicamenteux conventionnels » ;

6. Recommandation de la Commission de la Transparence

Sans objet.

7. ANNEXE : définitions des questionnaires et scores

Questionnaire DSQ (Dysphagia Symptom Questionnaire)

Questionnaire validé pour mesurer la fréquence et la sévérité de la dysphagie chez les patients atteints d'OeE. Il consiste à déterminer si des aliments solides ont été consommés et s'ils sont descendus lentement ou sont restés coincés, et à évaluer quelles mesures ont été prises, le cas échéant, pour obtenir un soulagement.

Questionnaire sur les symptômes de dysphagie (DSQ) (Adapté de Hudgens, 2017)

Numéro de la question	Option de réponse	Score
1. Depuis votre réveil ce matin, avez-vous mangé des aliments solides ?	Non	Aucun score attribué
	Oui	
1a. Veuillez choisir la raison pour laquelle vous n'avez pas mangé de la nourriture solide depuis votre réveil	A cause de quelque chose qui n'est PAS lié à vos problèmes pour avaler des aliments solides	Aucun score attribué
	En raison de vos problèmes pour avaler des aliments solides	
2. Depuis votre réveil ce matin, les aliments sont-ils descendus lentement ou sont-ils restés dans votre gorge ?	Non	0
	Oui	2
3. Au moment le plus difficile pour avaler des aliments aujourd'hui (au cours des 24 dernières heures), avez-vous dû faire quelque chose pour faire descendre la nourriture ou pour vous soulager ?	Non, cela s'est amélioré ou a disparu tout seul	0
	Oui, j'ai dû boire du liquide pour être soulagé(e)	1
	Oui, j'ai dû tousser et/ou m'étouffer pour être soulagé(e)	2
	Oui, j'ai dû vomir pour être soulagé	3
	Oui, j'ai dû demander des soins médicaux pour être soulagé	4
4. Question concernant l'intensité de la douleur que vous avez ressentie en avalant des aliments. Quelle a été la douleur la plus intense que vous ayez ressentie en avalant de la nourriture au cours des 24 dernières heures ?	Aucune, je n'ai pas eu mal	0
	Légère	1
	Modérée	2
	Sévère	3
	Très sévère	4

Calcul du score DSQ : un minimum de 8 entrées dans le journal (y compris les jours où le patient a répondu " non " à la question 1) est nécessaire pour chaque période de 14 jours pour obtenir un score total standardisé basé sur les scores cumulés sur 14 jours. Si ≤ 8 entrées dans le journal pour une période de 14J, le score est considéré comme manquant pour cette période. Les scores peuvent varier de 0 à 84, un score plus faible indiquant une dysphagie moins fréquente ou moins grave.

Score EoEHSS (Eosinophilic Esophagitis Histology Scoring System)

Ce score évalue des changements histologiques. La gravité (grade) et l'étendue (stage) des anomalies ont été notées par des pathologistes centraux en aveugle à l'aide d'une échelle à 4 points (0 normal ; 3 changement maximal) pour 8 caractéristiques : densité des éosinophiles, hyperplasie de la zone basale, abcès d'éosinophiles, stratification de surface des éosinophiles, espaces intercellulaires dilatés, altération épithéliale de surface, cellules épithéliales dyskératosiques et fibrose de la lamina propria (absente/présente). **Un score plus élevé indique une plus grande sévérité et étendue des anomalies histologiques.**

Score EoE-EREFS (Eosinophilic Esophagitis-Endoscopic Reference Score)

Score endoscopique validé pour les caractéristiques inflammatoires et de remodelage de l'EoE, notamment l'œdème, les anneaux, les exsudats, les sillons et la sténose. Le score est évalué dans les régions proximales et distales de l'œsophage, chaque région étant notée de 0 à 9, le score total pouvant aller de 0 à 18. **Un score plus élevé indique une détérioration des résultats endoscopiques.**