



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 SEPTEMBRE 2020

budésonide

JORVEZA 0,5 mg, comprimés orodispersibles

JORVEZA 1 mg, comprimés orodispersibles

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles chez les adultes, uniquement chez les patients non répondeurs aux IPP.

Avis défavorable au remboursement chez les patients répondeurs aux IPP.

► Quel progrès ?

Progrès thérapeutique dans la prise en charge des patients adultes atteints d'œsophagite à éosinophiles (OeE), uniquement chez les patients non répondeurs aux IPP.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge des patients peut être médicamenteuse et/ou diététique. Aucun médicament ne dispose actuellement d'une AMM dans l'OeE. Quand un traitement médicamenteux est proposé, les médicaments recommandés et utilisés hors AMM sont les IPP et les corticoïdes topiques en spray ou en solution visqueuse à déglutir (principalement le fluticasone et le budésonide). Ces traitements sont uniquement suspensifs, la maladie rechute systématiquement à l'arrêt de ces traitements. Seul un protocole d'éviction/réintroduction des aliments potentiellement en cause, lourd et difficile à mettre en œuvre, peut représenter un traitement curatif à long terme.

Place du médicament

JORVEZA (budésonide sous forme de comprimés orodispersibles) est un traitement de 2^{ème} intention qui doit être réservé aux patients adultes n'ayant pas répondu aux IPP utilisés hors AMM, seule population pour laquelle son efficacité et sa tolérance sont documentées *versus* placebo. En effet, JORVEZA (budésonide) a été évalué dans des études qui ont exclusivement inclus des patients chez qui une réponse clinico-histologique aux IPP avait été exclue après un traitement d'au moins 4 semaines avec une dose qui devait être au moins la dose standard selon le RCP.

JORVEZA (budésonide) est actuellement le seul médicament et notamment le seul corticoïde à disposer d'une AMM en France dans le traitement l'OeE et par conséquent il est le corticoïde de choix dans cette indication.

La place de JORVEZA (budésonide) par rapport aux médicaments actuellement prescrits hors AMM, IPP et corticoïdes en spray déglutis, ne peut être définie faute de données comparatives directes. En comparaison aux autres corticoïdes utilisés hors AMM, JORVEZA (budésonide) présente l'avantage d'une forme galénique mieux adaptée.

A ce jour, seules des données comparatives versus placebo à 48 semaines sont disponibles, durée trop courte dans cette maladie chronique dont l'évolution est généralement lente et sur plusieurs années. Par conséquent, l'intérêt de maintenir JORVEZA (budésonide) au long cours pour prévenir l'évolution vers la fibrose et/ou la sténose œsophagienne n'est pas démontré. Il existe par ailleurs des incertitudes sur l'intérêt d'un tel traitement d'entretien pris en continu en comparaison à un traitement intermittent. Une étude visant à documenter cet aspect est en cours.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« Traitement de l'œsophagite à éosinophiles chez les adultes (âgés de plus de 18 ans). »
SMR	Important uniquement chez les patients non répondeurs aux IPP. Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients répondeurs aux IPP, au regard des alternatives disponibles.
ASMR	Traitement de l'œsophagite à éosinophiles chez les patients non répondeurs aux IPP Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de JORVEZA (budésonide en comprimé orodispersible) par rapport au placebo sur le taux de rémission histologique et clinique (critère de jugement principal) à 6 semaines, et le maintien de cette rémission à 48 semaines, dans des études de phase III randomisées contrôlées ayant uniquement inclus des patients non répondeurs aux IPP, - du profil de tolérance satisfaisant, - du fait que JORVEZA (budésonide) dispose du meilleur niveau de preuve, les autres corticoïdes actuellement utilisés en 2^{ème} intention ne disposant pas d'AMM, et malgré : <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme (notamment l'absence d'impact démontré sur l'évolution vers la sténose et la fibrose œsophagienne, principales complications de la maladie), la commission de la Transparence considère que JORVEZA (budésonide) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'œsophagite à éosinophiles des patients adultes non répondeurs aux IPP. Traitement de l'œsophagite à éosinophiles chez les patients répondeurs aux IPP Sans objet.
ISP	JORVEZA (budésonide) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	JORVEZA (budésonide sous forme de comprimés orodispersibles) est un traitement de 2 ^{ème} intention qui doit être réservé aux patients adultes n'ayant pas répondu aux IPP utilisés hors AMM, seule population pour laquelle son efficacité et sa tolérance sont documentées versus placebo. En effet, JORVEZA (budésonide) a été évalué dans des études qui ont exclusivement inclus des patients chez qui une réponse clinico-histologique aux IPP avait été exclue après un traitement d'au moins 4 semaines avec une dose qui devait être au moins la dose standard selon le RCP. JORVEZA (budésonide) est actuellement le seul médicament et notamment le seul corticoïde à disposer d'une AMM en France dans le traitement l'OeE et par conséquent il est le corticoïde de choix dans cette indication. La place de JORVEZA (budésonide) par rapport aux médicaments actuellement prescrits hors AMM, IPP et corticoïdes en spray déglutis, ne peut être définie faute de données comparatives directes. En comparaison aux autres corticoïdes utilisés hors AMM, JORVEZA (budésonide) présente l'avantage d'une forme galénique mieux adaptée. A ce jour, seules des données comparatives versus placebo à 48 semaines sont disponibles, durée trop courte dans cette maladie chronique dont l'évolution est généralement lente et sur plusieurs années. Par conséquent, l'intérêt de maintenir JORVEZA (budésonide) au long cours pour prévenir l'évolution vers la fibrose et/ou la sténose œsophagienne n'est pas démontré. Il existe par ailleurs des incertitudes sur l'intérêt d'un tel traitement d'entretien pris en continu en comparaison à un traitement intermittent. Une étude visant à documenter cet aspect est en cours.

Population cible	La population cible de JORVEZA (budésouide) est estimée à environ 11 000 patients.
Recommandations	<p> ► Conditionnements Le conditionnement proposé (boite de 90 comprimés), permettant un traitement de 45 jours, est particulièrement adapté au traitement d'induction de 6 semaines. S'agissant du traitement d'entretien, sa durée est à déterminer par le médecin traitant. Le conditionnement en boîte de 90 comprimés est adapté à 45 jours de traitement d'entretien. </p> <p> ► Demandes de données La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de l'étude BUL-3/EER dont l'objectif est d'évaluer l'intérêt d'un traitement d'entretien au long cours en comparaison à un traitement intermittent, laquelle jugera de l'opportunité d'une réévaluation. </p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de JORVEZA 0,5 mg et 1 mg, comprimés orodispersibles (budésonide) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de l'œsophagite à éosinophiles (OeE) chez les adultes ».

JORVEZA (budésonide) a un statut de médicament orphelin et a obtenu l'AMM dans cette indication le 8 janvier 2018.

Il s'agit du seul médicament disposant d'une AMM dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles. Son principe actif est un corticoïde, le budésonide, et il se présente sous forme de comprimés orodispersibles. Les patients relevant d'un traitement médicamenteux sont actuellement pris en charge par des traitements prescrits hors AMM (IPP et corticoïdes topiques à déglutir dont le budésonide).

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« JORVEZA est indiqué dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles (OeE) chez les adultes (âgés de plus de 18 ans) ».

03 POSOLOGIE

« Le traitement par ce médicament doit être instauré par un médecin expérimenté en matière de diagnostic et de traitement de l'œsophagite à éosinophiles. »

Posologie

Induction de la rémission

La dose journalière recommandée est de 2 mg de budésonide, soit un comprimé de 1 mg le matin et le soir.

Le traitement d'induction dure généralement 6 semaines. Pour les patients qui ne répondent pas convenablement au cours des 6 semaines, la durée du traitement peut être prolongée jusqu'à 12 semaines.

Entretien de la rémission

La dose journalière recommandée est de 1 mg de budésonide, soit un comprimé de 0,5 mg le matin et un comprimé de 0,5 mg le soir, ou de 2 mg de budésonide, soit un comprimé de 1 mg le matin et un comprimé de 1 mg le soir, selon les besoins cliniques du patient.

Une dose d'entretien de 1 mg de budésonide deux fois par jour est recommandée pour les patients présentant une maladie ancienne et/ou une inflammation de l'œsophage fortement étendue au stade aigu de la maladie, voir également rubrique 5.1.

La durée du traitement d'entretien est déterminée par le médecin traitant.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant les patients atteints d'insuffisance rénale. Le budésonide n'étant pas excrété par les reins, les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée peuvent être traités, avec précaution, aux mêmes doses que les patients ne présentant pas d'insuffisance rénale. L'utilisation du budésonide n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Lorsque les patients atteints d'insuffisance hépatique ont été traités par d'autres produits contenant du budésonide, les taux de budésonide ont été accrus. Cependant, aucune étude systématique n'a été réalisée pour évaluer les différents niveaux d'insuffisance hépatique. Les patients atteints d'insuffisance hépatique ne doivent pas être traités.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de JORZEVA chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

04 BESOIN MEDICAL^{1,2,3,4,5}

L'œsophagite à éosinophiles (OeE) est une pathologie œsophagienne chronique d'origine allergique et dysimmunitaire caractérisée par une réaction inflammatoire locale au sein de laquelle prédominent les éosinophiles. Il s'agit d'une forme d'allergie alimentaire, la plupart des allergènes responsables provenant de l'alimentation.

L'OeE est une pathologie relativement récente, décrite au début des années 90. Historiquement on estimait que l'OeE était une manifestation du reflux gastro-œsophagien pathologique (RGO), mais on considère désormais que ce sont deux pathologies différentes. Sa prévalence est estimée à environ 1 à 5 pour 10 000 et son incidence annuelle de 2 à 7 pour 100 000. La maladie peut survenir à tout âge, mais elle atteint son point culminant chez les adultes à l'âge de 30 à 50 ans. Une nette prédominance masculine est observée.

La maladie n'engage pas le pronostic vital et ne modifie pas l'espérance de vie, mais elle peut avoir un impact sur la qualité de vie des patients et entraîner des complications à long terme telles que la fibrose œsophagienne, l'impaction alimentaire, la nécessité de dilatation œsophagienne instrumentale pouvant conduire à des hospitalisations itératives. Chez l'enfant, l'OeE se manifeste par des symptômes tels que pyrosis, nausées, vomissements, douleurs épigastriques, difficultés d'alimentation, ou retard de croissance. Chez l'adolescent et l'adulte, la présentation clinique est plus uniforme, la dysphagie étant au premier plan dans l'immense majorité des cas. Celle-ci est de sévérité variable, souvent modérée et sans retentissement sur l'état général. Les patients sont habitués à vivre avec une dysphagie modérée, adaptent leur alimentation et ne consultent le plus souvent qu'en cas d'aggravation des symptômes ou en urgence en cas d'impaction alimentaire œsophagienne. Le tableau typique d'OeE est représenté par des impactions alimentaires récidivantes chez un adulte jeune ayant un terrain allergique connu.

Les symptômes peuvent être chroniques ou intermittents, certains patients semblent asymptomatiques pendant de longues périodes, bien que cela soit principalement dû à des comportements adaptatifs. Globalement, les symptômes peuvent persister jusqu'à 4 ou 5 ans avant qu'un diagnostic ne soit posé. Dans 75 % des cas, il existe des antécédents personnels ou familiaux d'autres maladies atopiques (par exemple dermatite atopique, rhinite allergique, asthme).

L'OeE est liée au développement d'une barrière muqueuse œsophagienne déficiente et à une réaction immunitaire anormale aux allergènes environnementaux. La maladie est multifactorielle

¹ Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG Clinical Guideline: Evidenced Based Approach to the Diagnosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis (EoE). Am J Gastroenterol 2013;108:679-92.

² Orphanet : « [Eosinophilic esophagitis](#) ». Mise à jour avril 2020. Consulté le 22/04/2020.

³ Assessment report Jorveza. Procedure No. EMEA/H/C/004655/0000 EMA .09 November 2017.

⁴ Lucendo, A., Molina-Infante, J., Arias, Á., von Arnim, U., Bredenoord, A., Bussmann, C., et al. (2017). Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology J*, 5(3), 335-58.

⁵ Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, et al. REE Task Force of the European Society of Eosinophilic Oesophagitis (EUREOS) Proton Pump Inhibitor-Responsive Oesophageal Eosinophilia: An Entity Challenging Current Diagnostic Criteria for Eosinophilic Oesophagitis 2016 Mar;65(3):524-31.

avec une composante génétique. L'environnement semble être le principal déterminant, en particulier les expositions précoces, notamment l'utilisation d'antibiotiques, sont associées à un risque accru d'OeE.

Le diagnostic de l'OeE repose sur la clinique et les biopsies œsophagiennes endoscopiques. Il est actuellement recommandé d'effectuer 2 à 4 biopsies à 2 niveaux différents, idéalement au niveau de l'œsophage proximal et distal, même en cas de muqueuse apparemment normale. La présence d'une infiltration de la muqueuse œsophagienne supérieure à 15 éosinophiles par champ est obligatoire pour le diagnostic.

Les diagnostics différentiels comprennent le reflux gastro-œsophagien, la candidose œsophagienne et d'autres causes locales et systémiques d'éosinophilie œsophagienne (notamment la gastro-entérite éosinophile et le syndrome hyperéosinophile, la maladie de Crohn touchant l'œsophage, les infections parasitaires, l'hypersensibilité aux médicaments, l'achalasie, la vascularite, les pemphigoïdes, les troubles du tissu conjonctif et la maladie du greffon contre l'hôte).

L'objectif thérapeutique est d'obtenir une rémission à la fois histologique et clinique. La définition de la rémission n'est toutefois pas consensuelle. A plus long terme, il s'agit de prévenir l'évolution vers la fibrose ou la sténose œsophagienne responsable d'impactions itératives, de dysphagie et nécessitant des dilatations. Il n'est à ce jour pas formellement démontré que la rémission histologique permettrait de bloquer cette évolution.

La prise en charge des patients peut être médicamenteuse et/ou diététique (régime d'élimination le plus souvent). A l'heure actuelle, aucun médicament ne dispose d'une AMM dans l'OeE. Quand un traitement médicamenteux est proposé, les médicaments recommandés par les différentes sociétés savantes et largement utilisés hors AMM sont les IPP et les corticoïdes topiques en spray ou en solution visqueuse à déglutir (principalement le fluticasone et le budésonide). La maladie rechute systématiquement à l'arrêt de ces traitements : tous les traitements sont suspensifs⁶. Seul un protocole d'éviction/réintroduction des aliments potentiellement en cause peut représenter un traitement curatif à long terme. Néanmoins il est lourd et difficile à mettre en œuvre, rarement accepté par les patients (nécessité d'une endoscopie pour biopsies à chaque réintroduction, toutes les 6 semaines).

Le besoin médical dans l'œsophagite à éosinophiles est actuellement partiellement couvert par des médicaments utilisés hors AMM et 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.

⁶ Dellon, E. (2019). No Maintenance, no gain in long-term treatment of eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol, 17(3), 397-399.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de JORVEZA (budésonide) sont les thérapeutiques utilisés chez les adultes dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles chez les patients non répondeurs aux IPP (situation clinique ayant obtenu un SMR suffisant).

05.1 Médicaments

Aucun médicament ne dispose d'AMM dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles en France.

Chez les patients non répondeurs aux IPP, on dispose des corticoïdes en spray à inhaler utilisés hors AMM. D'après les recommandations^{1,2,4,5}, deux spécialités sont habituellement utilisées :

- Budésonide : PULMICORT (Astra Zeneca) et ses génériques ;
- Propionate de fluticasone : FLIXOTIDE (GlaxoSmithKline) et ses génériques.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Un traitement diététique, plus particulièrement le régime d'exclusion alimentaire, est une alternative non médicamenteuse.

► Conclusion

Chez les patients non répondeurs aux IPP (situation clinique ayant obtenu un SMR suffisant), les comparateurs cliniquement pertinents de JORVEZA (budésonide) sont le régime d'éviction alimentaire (non médicamenteux) ainsi que les corticoïdes cités utilisés hors AMM.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION ÉVALUÉE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Indication Idem à celle évaluée ou restreinte	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Idem	NICE : en cours SMC : en cours	-
Allemagne	Oui	Idem	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	Idem	Oui depuis 01/2019	AMM
Belgique	Oui	Idem	Non (pas de demande)	-
Espagne	Oui	Idem	En cours	-
Italie	Oui	Idem	En cours	-
Etats-Unis	Non (pas de demande)	-	-	-
Suède	Oui	Idem	Oui	AMM
Norvège	Oui	Idem	Oui	AMM
Danemark	Oui	Idem	En cours	-
République Tchèque	Oui	Idem	En cours	-
Croatie	Oui	Idem	Oui depuis 01/2020	AMM
Slovénie	Oui	Idem	En cours	-
Portugal	Oui	Idem	En cours	-
Finlande	Oui	Idem	En cours	-
Hongrie	Oui	Idem	En cours	-
Suisse	Oui	Idem	Oui	AMM
Canada	Oui	Idem	En cours	-

07 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

La demande d'inscription de JORVEZA (budésone), comprimés orodispersibles, repose principalement sur 2 études cliniques de phase III de supériorité versus placebo réalisées chez des patients atteints d'œsophagite à éosinophiles :

- Une étude à court terme (BUL-1/EEA), contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, réalisée chez 88 patients non répondeurs aux IPP, dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité du budésone de 1 mg deux fois par jour versus placebo **à 6 semaines** pour l'induction d'une rémission clinico-pathologique ;
- Une étude au long cours (BUL-2/EER), contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, ayant inclus 204 patients non répondeurs aux IPP, dont l'objectif principal était de comparer le budésone (deux doses évaluées) versus placebo en traitement d'entretien **pendant 48 semaines** chez des patients en rémission clinico-pathologique sous budésone.

Le laboratoire a également présenté les résultats de comparaisons indirectes réalisées dans le cadre d'une évaluation médico-économique destinée à la Suède. Compte tenu des limites de ces comparaisons (études incluses hétérogènes en termes de méthode pour certaines non randomisées, souvent de faibles effectifs, avec des posologies et des durées de traitement variables pour les corticoïdes, peu de données sur les traitements concomitants tels que les IPP), les résultats de ces comparaisons ne sont pas retenus.

Le laboratoire a de plus fourni une étude de phase II (BUU-2/EEA) de recherche de dose, qui a comparé 2 doses de budésone en comprimés orodispersibles et une dose de suspension de

budésonide visqueuse par rapport au placebo. Les résultats de cette étude ne seront pas décrits dans la mesure où il s'agit d'une étude de recherche de doses de courte durée (14 jours) dans un contexte où 2 études de phase III permettant de quantifier de manière plus robuste l'effet du budésonide sont disponibles. De plus, la formulation en suspension visqueuse évaluée n'est pas proposée au remboursement.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude BUL-1/EEA : étude versus placebo de 6 semaines (induction de la rémission clinico-pathologique)

Référence	Lucendo AJ, Miehlike S, Schlag C, et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. <i>Gastroenterology</i> . 2019 Jul ;157(1):74-86.e15.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02434029 / EudraCT No. : 2014-001484-12
Objectif principal de l'étude	Évaluer l'efficacité du budésonide 1 mg deux fois par jour versus placebo pour l'induction d'une rémission clinico-pathologique chez les patients adultes atteints d'OeE active.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée randomisée, en double-aveugle, en groupe parallèles, comparative versus placebo. Aucune stratification n'a été effectuée.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : novembre 2015 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 4 Octobre 2016 Au total 19 centres de 4 pays ont randomisé au moins 1 patient : 10 centres en Allemagne, 6 centres en Espagne, 2 centres en Suisse, et 1 centre au Pays-Bas. Aucun centre n'était situé en France.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient âgé de 18 à 75 ans - Diagnostic clinico-pathologique confirmé d'OeE active sur la base des critères de Liacouras et al. [<i>J Allergy Clin Immunol</i>. 2011;128(1):3-20] : <ul style="list-style-type: none"> o Antécédents de symptômes de dysfonction œsophagienne o ET pic d'éosinophiles ≥ 15 dans au moins 1 champs lors du screening ou de l'endoscopie précédente. - OeE active symptomatique et histologique répondant aux critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> o Dysphagie d'au moins 1 jour au cours des 7 derniers jours, avec une sévérité ≥ 4 points sur une échelle d'évaluation numérique (EEN) de 10 points o OU douleur pendant la déglutition, pendant au moins un jour au cours des 7 derniers jours, avec une sévérité ≥ 4 sur une EEN de 10 points o Pic d'éosinophiles $\geq 65/\text{mm}^2$ dans au moins 1 champs à fort grossissement (CFG), sur un total de 6 échantillons lors de la biopsie du screening. - Au moins 4 points sur l'échelle d'évaluation globale par le patient⁷ (EGP) relative à la sévérité des symptômes, sur une échelle numérique allant de 0 à 10, à la visite d'inclusion. - Un « essai documenté »⁸ de traitement par IPP afin d'exclure l'éosinophilie œsophagienne sensible aux IPP (PPI-REE ; cf. les critères de non-inclusion)⁹
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Suspicion clinique <u>et</u> endoscopique de RGO

⁷ Dans le texte : « *Patient's Global Assessment (PatGA)* ». Source : rapport d'étude.

⁸ Il s'agissait de tester la réponse du patient au IPP. Si cela n'avait pas déjà été réalisé dans les antécédents du patient et documenté dans son dossier, cela devrait être testé avant son entrée dans l'étude. La durée minimale du traitement devait être de 4 semaines et la dose d'IPP utilisée au moins la dose standard selon le RCP respectif des différents IPP (par exemple, oméprazole 20 mg/jour, pantoprazole 40 mg/jour, ésoméprazole 40 mg/jour).

⁹ Comme mentionné dans le rapport d'évaluation de l'EMA, conformément aux dernières recommandations et consensus européens PPI-REE et EoE sont désormais indissociables l'un de l'autre et doivent être considérés comme faisant partie du même spectre de maladies. Le terme "PPI-REE" est destiné à disparaître.

	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents (dans les 6 mois précédent la consultation d'inclusion) de résultats anormaux dans le cadre d'une surveillance optionnelle du pH de l'œsophage distal - Patients avec une OeE répondeurs aux IPP (« PPI-REE »)⁹, selon la définition de Liacouras et al. (J Allergy Clin Immunol.2011 ;128(1):3-20), avec (1) présentation typique des symptômes de l'OeE, (2) exclusion du diagnostic de RGO et (3) a démontré une réponse clinico-pathologique aux IPP. Une « réponse clinico-pathologique aux IPP » est définie comme la présence de symptômes de dysfonctionnements œsophagiens, avec une nette amélioration des symptômes et un pic d'eos <15/hpf après un traitement de 4 à 8 semaines par IPP. La dose d'IPP utilisée pendant au moins 4 semaines doit avoir été au moins la dose standard selon le RCP respectif des différents IPP (par exemple, oméprazole 20 mg/jour, pantoprazole 40 mg/jour, ésoméprazole 40 mg/jour), - Achalasie, sclérodermie de l'œsophage ou sclérose systémique, - Autre cause cliniquement évidente que l'OeE pour l'éosinophilie de l'œsophage (maladie de Crohn, gastro-entérite éosinophilique, vascularite, syndrome hyperéosinophilique, ...) - Toute maladie œsophagienne concomitante ou maladie gastro-intestinale ou systémique pertinente - Antécédent de procédure chirurgicale de l'œsophage ou de dilatation œsophagienne dans les 8 semaines précédant la visite de sélection - Hémorragie gastro-intestinale supérieure dans les 8 semaines avant la sélection - Restrictions alimentaires mises en place au cours des 4 semaines précédant la visite de sélection
<p>Principaux critères d'exclusion post-randomisation.</p>	<p>Après la phase de traitement de 6 semaines en double-aveugle, l'étude se poursuivait par une 2^{ème} phase de 6 semaines de traitement par budésonide à la même posologie en ouvert. Cette phase était <u>optionnelle</u>. Étaient éligibles les patients qui :</p> <ul style="list-style-type: none"> - n'étaient pas en rémission clinico-pathologique à la fin de la phase en double aveugle - ou qui ont arrêté prématurément le traitement en raison d'un manque d'efficacité (après au moins 4 semaines de traitement, patients qui avaient aucune modification ou une détérioration de l'évaluation globale par le patient (EGP) relative à la sévérité des symptômes lors de leur dernière visite pendant la phase de traitement, ou les patients ayant présenté à tout moment une impaction alimentaire qui a nécessité une intervention endoscopique).
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>A l'issue de la phase de traitement de 6 semaines comparative, les patients pouvaient participer s'ils le souhaitaient et selon les critères d'éligibilité définis :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en cas de rémission : à l'étude BUL-2/EER évaluant JORVEZA (budésonide) en traitement d'entretien ; - en cas de non rémission : à une nouvelle phase d'induction non comparative, ouverte, de 6 semaines de traitement supplémentaires par budésonide. <pre> graph TD Start[Randomisée 2:1 BUL 1 mg BID : Placebo] --> Selection[La sélection 1-6 sem.] Selection --> DoubleBlind[Phase en double aveugle 6 sem.] DoubleBlind --> Endoscopy6[Endoscopie à la semaine 6] Endoscopy6 --> Remission[Remission] Endoscopy6 --> NonRemission[Non-rémission] Remission --> Maintenance[Passage facultatif à l'étude de maintenance BUL-2/EER] NonRemission --> Induction[BUL 1 mg BID Phase de traitement d'induction en ouverte 6 sem.] Induction --> Endoscopy6_2[Endoscopie à la semaine 6] Endoscopy6_2 --> Remission_2[Remission] Endoscopy6_2 --> NonRemission_2[Non-rémission] Remission_2 --> Maintenance NonRemission_2 --> FollowUp[Suivi de 4 semaines] Maintenance --> FollowUp FollowUp --> End </pre>

	<p><u>Phase de traitement d'induction ouverte</u> : cf. critères d'éligibilité ci-dessus dans la rubrique « Principaux critères d'exclusion post-randomisation ».</p> <p><u>Phase de suivi</u> : tous les patients de l'étude BUL-1/EEA en rémission clinico-pathologique (soit après la phase de traitement en double-aveugle, soit après la phase de traitement en ouvert) pouvaient choisir de participer à une étude clinique en double aveugle, randomisée, contrôlée, visant à évaluer l'efficacité d'un traitement d'entretien par JORVEZA (budésonide) en comparaison au placebo, pendant un maximum de 48 semaines (BUL-2/EER).</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients en phase de traitement en double aveugle ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe A : comprimés orodispersibles d'1 mg de budésonide (JORVEZA) 2 fois/jour pendant 6 semaines. - Groupe B : placebo 2 fois/jour pendant 6 semaines. <p>Pour les patients éligibles (absence de rémission), cette phase pouvait être suivie par une phase optionnelle de 6 semaines de traitement supplémentaires par budésonide (JORVEZA) à la même posologie, en ouvert.</p> <p>D'après le laboratoire, le ratio d'allocation déséquilibré a été choisi afin :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'augmenter la taille de l'échantillon et donc les données sur le profil de tolérance pour les patients traités par budésonide, - de faciliter le recrutement puisque la probabilité de recevoir un placebo a été réduite de la moitié à un tiers. <p><u>Traitements concomitants</u> : les traitements des maladies ne répondant pas aux critères d'exclusion étaient autorisés, à savoir s'ils n'avaient aucune influence sur les mesures des critères de jugement de l'étude ou ne présentaient pas d'interaction avec le médicament à l'étude. Aucun traitement concomitant autorisé n'a été précisé.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Taux de patients avec une rémission clinico-pathologique à la semaine 6 (LOCF) définie par la présence des <u>deux critères suivants</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rémission histologique, définie par un nombre maximal d'éosinophiles <16/mm² CFG à la semaine 6 (LOCF), - ET résolution des symptômes (c.-à-d. problèmes minimes ou absents) définie comme une sévérité ≤ 2 points pour la dysphagie sur l'échelle d'évaluation numérique (EEN) allant de 0 à 10 points ET une sévérité ≤ 2 points sur l'EEN (de 0 à 10) pour la douleur lors de la déglutition, chaque jour au cours de la semaine précédant la semaine 6 (LOCF). <p>Tout patient ayant besoin d'une intervention endoscopique (par ex. pour l'impaction alimentaire ou la dilatation) était considéré comme un échec du traitement.</p> <p>L'analyse principale était réalisée sur la population FAS.</p> <p><u>Note : argumentaire du laboratoire sur le choix de ce critère</u> « La mesure/quantification de l'activité de l'OeE et la définition de la rémission clinico-pathologique ont été définies en suivant les recommandations du département de soutien scientifique du développement de produit de l'EMA. Il n'existe actuellement pas de critère spécifique validé pour l'évaluation de l'activité de l'OeE. Les directives de l'<i>American College of Gastroenterology</i> (Dellon, et al., 2013) recommandent que les principaux critères de jugement de l'OeE comprennent à la fois l'amélioration en termes de symptômes cliniques et l'inflammation de l'œsophage avec présence d'éosinophiles. Un critère de jugement principal clinico-pathologique a donc été validé avec l'EMA. L'EMA a considéré que la valeur seuil proposée de <16 eos/mm² (c.-à-d. <5 eos/CFG) était acceptable car utilisée dans la plupart des études antérieures dans le domaine. L'agence a proposé de couvrir les principaux aspects des symptômes de l'OeE (dysphagie et douleur lors de la déglutition) avec des questionnaires journaliers simples reposant sur des échelles numériques prenant en compte la gravité des symptômes ». Les échelles utilisées pour leur évaluation dans la présente étude n'avaient pas été utilisées auparavant dans les études menées dans l'OeE.</p>

<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Six critères de jugement secondaires étaient analysés selon une séquence hiérarchisée (méthode LOCF) :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Taux de patients en rémission histologique définie par un pic de <16 eos/mm² CFG à la semaine 6 (co-critère principal), 2. Modification du pic d'éosinophiles/mm² CFG entre l'inclusion et la semaine 6, 3. Taux de patients avec résolution des symptômes (co-critère principal), 4. Taux de patients avec un score EEsAI-PRO (<i>Eosinophilic Esophagitis Activity Index – Patient-Reported Outcome</i>)¹⁰ hebdomadaire total ≤ 20 à la semaine 6, 5. Taux de patients avec une amélioration à la semaine 6 du score VDQ évaluant la sévérité de la dysphagie (composant du score EEsAI-PRO)¹¹. 6. Taux de patients avec une amélioration du score AMS évaluant le changement de comportement alimentaire liés aux symptômes de la dysphagie (<i>Exclusion, Modification et Lentement pour manger</i>) à la semaine 6 (composant du score EEsAI-PRO)¹². <p><u>Autres critères de jugement secondaires exploratoires :</u></p> <p>Le protocole prévoyait l'analyse de 29 critères secondaires à titre exploratoire pour la phase principale en double-aveugle, dont une évaluation de la qualité de vie selon différents questionnaires.</p> <p>S'agissant de la phase d'induction optionnelle en ouvert, le protocole prévoyait notamment d'évaluer le taux de patients en rémission clinico-pathologique après 6 semaines.</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Afin de mettre en évidence une différence d'au moins 40% entre les deux groupes de traitement sur les taux de rémission, la valeur attendue dans le groupe placebo étant de 10% et celle dans le groupe budésonide de 50%, avec une puissance > à 90% et un risque alpha unilatéral de 0,025, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 81. Cette taille d'échantillon a été augmentée pour tenir compte des 10 % de patients randomisés qui n'ont pas pris au moins une dose de traitement. Ainsi, il était prévu de randomiser (2 :1) 90 patients (population FAS) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 60 patients dans le groupe budésonide ; - 30 patients dans le groupe placebo. <p>L'étude a été réalisée selon un plan séquentiel adaptatif en 2 étapes avec la possibilité d'adapter la taille de l'échantillon et d'interrompre pour efficacité lors de l'analyse intermédiaire planifiée après obtention des données pour 54 patients (population FAS).</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u></p> <p>L'analyse du critère principal de jugement était prévue sur la population FAS avec une prise en compte des données manquantes selon la méthode LOCF, puis sur la population PP.</p> <p>Le critère de jugement principal était soumis à une analyse confirmatoire (risque alpha unilatéral de 0,025) dans un plan d'étude adaptatif séquentiel à 2 étapes en utilisant les bornes de O'Brien and Fleming.</p> <p>L'hypothèse principale testée en utilisant le test de Fisher était la suivante : H₀ : π_{Pla} ≥ π_{Eff} contre H₁ : π_{Pla} < π_{Eff}, avec π_{Pla} et π_{Eff} correspondant aux taux de rémission clinico-pathologique à 6 semaines dans les groupes placebo et traitement actif respectivement.</p>

¹⁰ Le score EEsAI-PRO (PRO : *Patient Reported Outcomes*) est un instrument de mesure des symptômes développé pour évaluer l'activité de l'œsophagite à éosinophile chez les patients adultes. Les éléments constitutifs de ce score EEsAI-PRO étaient :

- Fréquence des troubles de la déglutition (avec 4 incréments allant de jamais à quotidien),
- Durée des épisodes de dysphagie (≤ 5 / > 5 minutes),
- Présence / absence de douleur lors de la déglutition,
- Evaluation de la dysphagie par une échelle visuelle analogique sur 8 aliments de 8 consistances différentes (notes 0 à 3) donnant lieu à un score dit « QDV »,
- Stratégies de changement comportemental sur des aliments spécifiques avec 8 consistances différentes : évitement, modification, manger lentement. Ces trois derniers sous-points sont les constituants du score dit « AMS » (évitement, modification et d'alimentation lente (AMS)).

Le score total est compris entre 0 et 100. Le protocole prévoyait qu'un score inférieur à 20 soit le reflet d'une rémission.

¹¹ Score compris de 0 à 23. Une baisse du score reflète une amélioration. Aucun seuil de pertinence clinique n'était défini.

¹² Score compris de 0 à 25. Une baisse du score reflète une amélioration. Aucun seuil de pertinence clinique n'était défini.

L'analyse intermédiaire était planifiée après obtention des données pour 54 patients (population FAS).

Les tests de confirmation de l'hypothèse pour l'analyse intermédiaire et l'analyse finale ont été réalisés selon la méthode normale inverse associant les valeurs p du test de Fisher pour la comparaison des taux de rémission.

Le recrutement a été interrompu pour efficacité (supériorité du budésonide) après l'analyse intermédiaire, avec un recrutement supplémentaire de 34 patients sur le nombre de patients inclus dans cette analyse (population FAS). Par conséquent, un test Cochran-Mantel-Haenszel a été réalisé avec une stratification sur le groupe de traitement et l'effectif supplémentaire afin d'évaluer l'hétérogénéité potentielle des effets du traitement avant et après l'analyse intermédiaire.

Population d'analyse

Six populations d'analyses ont été utilisées pour les analyses statistiques :

- Population FAS-DA : tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de médicament expérimental lors de la phase en double-aveugle. L'ensemble d'analyse primaire pour les analyses d'efficacité ;
- Population PP : tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de médicament expérimental sans déviation majeure au protocole.
- Population tolérance : tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement.

Principaux amendements au protocole Aucun changement probant des méthodes n'a été effectué après le démarrage de l'étude.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 88 patients ont été randomisés dans la phase initiale en double aveugle et tous ont été traités :

- 81 patients ont terminé la phase de traitement en double aveugle (94,9% dans le groupe budésonide et 86,2% dans le groupe placebo) ;
- 7 patients ont arrêté prématurément le traitement en l'absence d'efficacité : 4 (13,8%) du groupe placebo et 3 (5,1%) du groupe budésonide.

Les patients ont été recrutés principalement en Allemagne (n=43/88) et en Espagne (n=34/88).

Seuls étaient inclus des patients chez qui une réponse clinico-histologique aux IPP avait été exclue.

Un total de 51 patients est entré dans la phase de traitement ouverte et 30 patients, tous issus du groupe budésonide (soit 50,8% de l'effectif), sont entrés dans l'étude du traitement d'entretien BUL-2/EER.

Des déviations majeures au protocole ont été rapportées chez 15,3 % des patients (n=9) du groupe budésonide et 10,3 % des patients (n=3) du groupe placebo.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes de traitement (cf. tableau ci-après) à l'exception de la durée du dernier épisode d'OeE et de la durée de la dernière phase de rémission.

La durée du dernier épisode d'OeE était de 3 mois pour le groupe placebo et de 1,8 mois dans le groupe sous traitement actif (médiane). La durée de la dernière phase de rémission déclarée par les patients était respectivement de 7,8 mois et de 9,1 mois.

Moins de 50 % des patients suivaient un régime d'élimination alimentaire à l'inclusion, aucun ne suivait un régime élémentaire (formulation liquide complète basée sur des acides aminés). La majorité suivait un régime d'élimination non basé sur les résultats de tests allergiques.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude BUL-1/EEA

	Placebo (N = 29)	Budésouide 1 mg x2/jour (N = 59)
Age, ans- moyenne (ET)		
	36,9 (9,20)	37,0 (11,47)
Sexe – n (%)		
Homme	25 (86,2)	48 (81,4)
Femme	4 (13,8)	11 (18,6)
Antécédents - n (%)		
Dysphagie	29 (100,0)	58 (98,3)
Odynophagie	14 (48,3)	35 (59,3)
Impaction alimentaire	26 (89,7)	56 (94,9)
Dilatation de l'œsophage	5 (17,2)	9 (15,3)
Régimes d'élimination indirects	10 (34,5)	24 (40,7)
Historique des maladies allergiques – n (%)		
	23 (79,3)	47 (79,7)
Utilisation concomitante d'IPP – n (%)		
	3 (10,3)	7 (11,9)
Temps depuis, mois - moyenne (ET)		
Premiers symptômes	27 (93,1)	58 (98,3)
Diagnostic	2 (6,9)	1 (1,7)
Nombre de segments inflammés - n (%)		
1	2 (6,9)	6 (10,2)
2	4 (13,8)	10 (16,9)
3	23 (79,3)	43 (72,9)
Localisation de l'inflammation - n (%)		
Proximal	25 (86,2)	47 (79,7)
Moyen	26 (86,7)	52 (88,1)
Distal	28 (96,6)	56 (94,9)
Pic global eos/mm² CFG		
Moyenne (ET)	239 (125,0)	242 (140,7)
Médiane (étendue)	197 (99-620)	205 (56-611)
Évaluation globale par le patient EGP - moyenne (ET)		
	6,0 (1,5)	5,9 (1,5)
Évaluation globale par le médecin EEN - moyenne (ET)		
	6,2 (1,3)	6,1 (1,3)
Évaluation endoscopique de l'OeE activité – n (%)		
Aucune	0 (0,0)	1 (1,7)
Moyenne	3 (10,3)	9 (15,3)
Modérée	17 (58,6)	30 (50,8)
Sévère	9 (31,0)	19 (32,2)

► Critère de jugement principal

L'analyse finale à 6 semaines a été effectuée sur les 88 patients initialement randomisés (population FAS). Le taux de patients avec rémission clinico-pathologique a été supérieur dans le groupe de budésouide en comparaison au placebo : 57,6 % versus 0 %, soit une différence absolue de 55,6% IC95% [26,97% ; 73,57%], $p < 0,001$. A noter que la différence entre les groupes était plus importante en termes de rémission histologique que de rémission clinique.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 2. Taux de rémission clinico-pathologique à la semaine 6 de la phase de traitement en double aveugle dans l'étude BUL-1/EEA (LOCF)

Taux de rémission clinico-pathologique n (%)	Population FAS			Population PP		
	Placebo	Budésouide 1 mg 2x/jour	Différence absolue [IC95%] p	Placebo	Budésouide 1 mg 2x/jour	Différence absolue [IC95%] p
Analyse finale	0/29 (0,0)	34/59 (57,6)	57,63% [38,22 ; 71,97] p < 0,00001	0/26 (0,0)	31/51 (60,8)	< 0,00001
Patients inclus dans l'analyse intermédiaire	0/18 (0,0)	20/36 (55,6)	-	0/15 (0,0)	17/30 (56,7)	-
Patients inclus après l'analyse intermédiaire	0/11 (0,0)	14/23 (60,9)	-	0/11 (0,0)	14/21 (66,7)	-
Composantes du critère principal						
Rémission histologique	0/29 (0,0)	55/59 (93,2)	-	0/26 (0,0)	47/51 (92,2)	
Résolution des symptômes	4/29 (13,8)	35/59 (59,3)		4/26 (15,4)	32/51 (62,7)	

La supériorité de JORVEZA (budésouide) au placebo a été confirmée dans la population Per-Protocol (n=77), avec un taux de rémission clinico-pathologique de 60,8% dans le groupe de budésouide versus 0% dans le groupe placebo.

Analyses en sous-groupes (exploratoires)

L'ensemble des analyses en sous-groupes pré-spécifiées ont été globalement cohérentes avec le résultat de l'analyse principale, notamment en fonction de la localisation de l'inflammation.

► **Critères de jugement secondaires hiérarchisés**

Les résultats de l'analyse séquentielle prédéfinie portant sur 6 critères secondaires ont montré la supériorité de JORVEZA (budésouide) par rapport au placebo à 6 semaines sur les 4 premiers critères testés à savoir :

- Taux de patients en rémission histologique définie par un pic de <16 eos/mm² CFG (co-critère principal),
- Modification du pic d'éosinophiles/mm² CFG depuis l'inclusion,
- Taux de patients avec résolution des symptômes (co-critère principal),
- Taux de patients avec un score EEsAI-PRO (*Eosinophilic Esophagitis Activity Index – Patient-Reported Outcome*) hebdomadaire total ≤ 20.

En revanche, la supériorité du budésouide n'a pas été démontrée sur l'amélioration des sous-scores VDQ (sévérité de la dysphagie). Par conséquent, le critère de jugement suivant portant sur l'AMS (changement du comportement alimentaire lié à la dysphagie) depuis l'inclusion, composantes du score EEsAI-PRO n'a pu être analysé (séquence hiérarchique interrompue).

Les résultats pour ces six critères de jugement secondaires sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 3. Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés à 6 semaines dans l'étude BUL-1/EEA (population FAS)

	Placebo (N=29)	Budésonide 1 mg 2x/jour (N=59)	Comparaison p
Taux de patients en rémission histologique définie par un pic de <16 eos/mm ² CFG, n (%)*	0/29 (0,0)	55/59 (93,2)	<0,0001
Modification du pic d'éosinophiles/mm ² CFG depuis l'inclusion, moyenne (ET)	- 4,3 (135,64)	-225,5 (150,37)	<0,0001
Taux de patients avec résolution des symptômes, n (%)*	4/29 (13,8)	35/59 (59,3)	<0,0001
Taux de patients avec un score EEsAI-PRO (Eosinophilic Esophagitis Activity Index – Patient-Reported Outcome) hebdomadaire total ≤ 20, n (%)	2/29 (6,9)	30/59 (50,8)	<0,0001
Taux de patients avec une amélioration du score VDQ évaluant la sévérité de la dysphagie (composant du score EEsAI-PRO), n (%)	11/29 (37,9)	30/59 (50,8)	NS
Taux de patients avec une amélioration du score AMS évaluant le changement de comportement alimentaire liés aux symptômes de la dysphagie (composant du score EEsAI-PRO), n (%)	3/29 (10,3)	7/59 (11,9)	NS

* Composantes du critère principal composite

► Résultats exploratoires de la phase en ouvert

A l'issue de la phase ouverte de 6 semaines de traitement supplémentaire par JORVEZA (budésonide) pour les patients qui n'étaient pas en rémission clinico-pathologique au terme des 6 premières semaines en double-aveugle ou ayant arrêté prématurément le traitement pour manque d'efficacité, le taux d'induction d'une rémission clinico-pathologique (critère principal) a été de :

- 78,6 % (n=22/28) parmi les patients précédemment traités 6 semaines par placebo ;
- 69,6% (n=16/23) parmi les patients précédemment traités 6 semaines par budésonide.

7.1.2 Etude BUL-2/EER : étude versus placebo d'une durée de 48 semaines (maintien de la rémission clinico-pathologique)

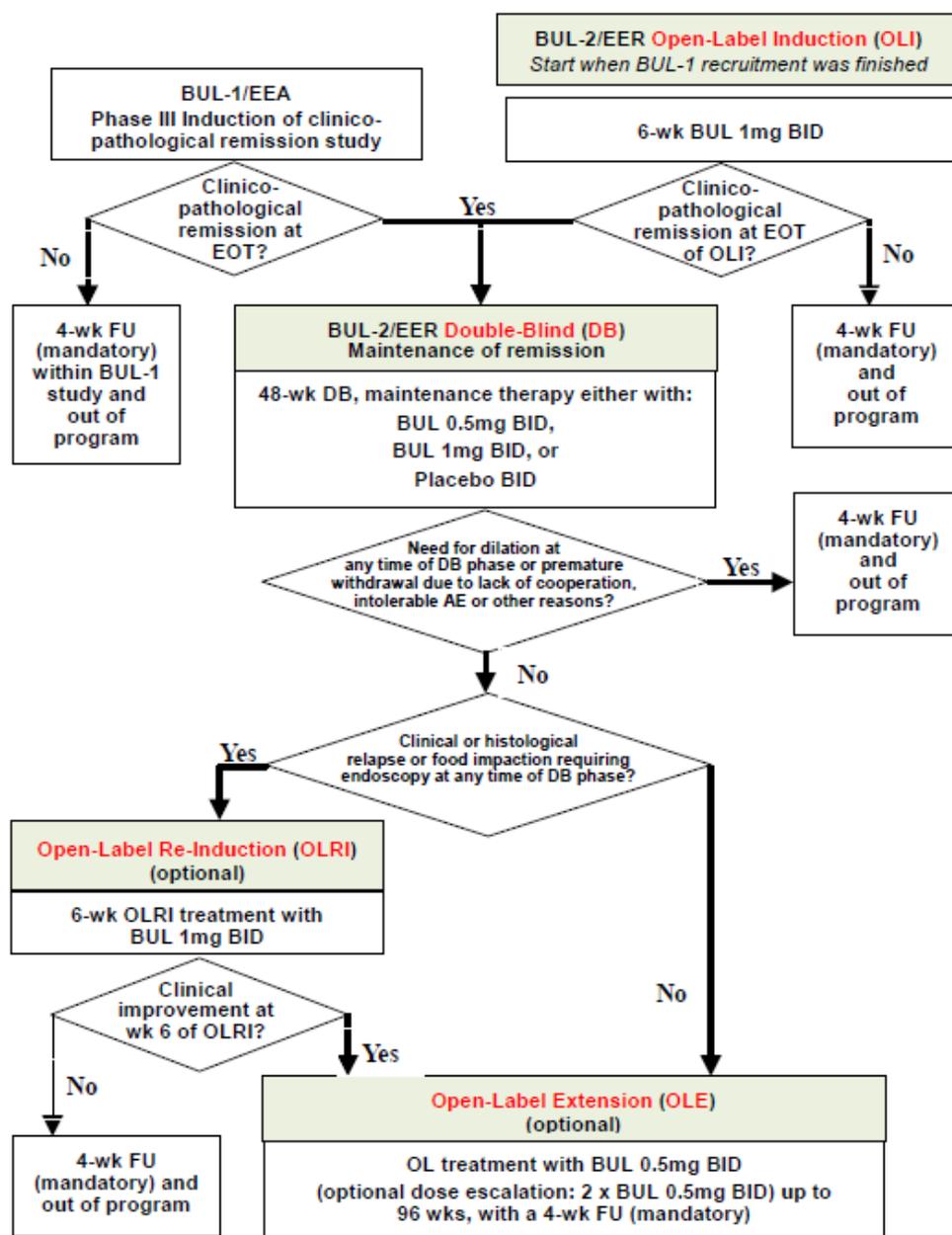
Référence	Etude non publiée
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02493335 / EudraCT No. : 2014-001485-99
Objectif principal de l'étude	Évaluer l'efficacité d'un traitement de 48 semaines du budésonide 0,5 mg ou 1 mg deux fois par jour versus placebo pour le maintien de la rémission clinico-pathologique chez les patients adultes atteint d'OeE.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée randomisée, en double-aveugle, en groupe parallèles, comparative versus placebo. Aucune stratification n'a été effectuée.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : janvier 2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : novembre 2018 Au total 29 centres ont randomisé au moins 1 patient : 13 centres en Allemagne, 8 centres en Espagne, 4 centres en Suisse, 2 centres en Pays-Bas, 1 centre au Belgique, et 1 centre au Royaume-Uni. Aucun centre n'était situé en France.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient âgé de 18 à 75 ans - Un « essai documenté »¹³ avec des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) afin d'exclure une éosinophilie œsophagienne sensible aux IPP (IPP-REE pour éosinophilie œsophagienne qui répond aux IPP ; cf. les critères d'exclusion)⁹ - Antécédents de symptômes de dysfonction œsophagienne (au moins un des symptômes suivants : dysphagie, douleur pendant la déglutition, impaction

¹³ Il s'agissait de tester la réponse du patient au IPP. Si cela n'avait pas déjà été réalisé dans les antécédents du patient et documenté dans son dossier, cela devrait être testé avant son entrée dans l'étude. La durée minimale du traitement devait être de 4 semaines et la dose d'IPP utilisée au moins la dose standard selon le RCP respectif des différents IPP (par exemple, oméprazole 20 mg/jour, pantoprazole 40 mg/jour, ésoméprazole 40 mg/jour).

	<p>alimentaire transitoire, trouble thoracique, gêne épigastrique, vomissements/régurgitation)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédents de pic d'éosinophiles pics ≥ 15 dans au moins 1 hpf (grossissement de 400 fois) - Rémission clinico-pathologique définie comme remplissant les deux critères lors de la consultation de fin de traitement de l'étude d'induction BUL-1/EEA ou de la phase en ouvert de l'étude BUL-2/EER : <ul style="list-style-type: none"> o Rémission histologique, c.-à-d. pic < 16 eos/mm² hpf) ET o Résolution des symptômes (c.-à-d. pas ou peu de problèmes) définie comme une sévérité ≤ 2 points sur 0-10 points EEN pour la dysphagie ET avec une sévérité ≤ 2 points sur 0-10 EEN pour la douleur rencontrée lors de la déglutition, chaque jour de la semaine avant la consultation de fin de traitement.
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Suspicion clinique <u>et</u> endoscopique de RGO - Les patients atteints d'IPP-REE⁹, définie selon Liacouras et al. (J Allergy Clin Immunol.2011 ;128(1):3-20), avec (1) présentation typique des symptômes de l'OeE, (2) exclusion du diagnostic de RGO et (3) a démontré une réponse clinico-pathologique aux IPP. Une « réponse clinico-pathologique aux IPP » est définie comme la présence de symptômes de dysfonctionnements œsophagiens, avec une nette amélioration des symptômes et un pic d'eos < 15/hpf après un traitement de 4 à 8 semaines par IPP. La dose d'IPP utilisée pendant au moins 4 semaines doit avoir été au moins la dose standard selon le RCP respectif des différents IPP (par exemple, oméprazole 20 mg/jour, pantoprazole 40 mg/jour, ésoméprazole 40 mg/jour), lansoprazole 30 mg/jour, ou rabéprazole 20 mg/jour) - Achalasie, sclérodermie de l'œsophage ou sclérose systémique - Autre cause cliniquement évidente que l'OeE pour l'éosinophilie de l'œsophage (maladie de Crohn, gastro-entérite éosinophilique, vascularite, syndrome hyperéosinophilique, ...) - Antécédent de procédure chirurgicale de l'œsophage ou de dilatation œsophagienne dans les 8 semaines précédant la visite de sélection - Toute maladie œsophagienne concomitante ou maladie gastro-intestinale ou systémique pertinente - Traitement concomitant avec des thérapies systémiques ou topiques pouvant affecter les évaluations de l'étude - Restrictions alimentaires mises en place au cours des 4 semaines précédant la visite de sélection
<p>Principaux critères d'exclusion post-randomisation.</p>	<p>Les patients ayant une rémission clinique ou histologique (telle que défini dans le critère d'évaluation principal) ou subissant une impaction alimentaire ayant nécessité une intervention endoscopique pendant la phase en DA, ont eu la possibilité d'entrer dans une phase de réinduction ouverte (OLRI). Aucun critère d'exclusion n'a été spécifié pour la phase OLRI</p>
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Phase de traitement en double aveugle randomisée : Les patients inclus dans la phase en double-aveugle de 48 semaines étaient ceux en rémission clinico-pathologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A la fin de l'étude de phase 3 BUL-1/EEA - Ou à la fin d'une 1^{ère} phase en ouvert de l'étude BUL-2/EER d'induction de la rémission de 6 semaines préalable à la phase en double aveugle. <p>L'étude comportait 3 bras de traitement.</p> <p>Phase de ré-induction ouverte (OLRI) : Les patients présentant une rechute clinique ou histologique ou subissant une impaction alimentaire nécessitant une intervention endoscopique pendant la phase en double-aveugle se sont vu proposer un traitement de ré-induction de la rémission en ouvert par JORVEZA (budésonide) 1 mg deux fois par jour pendant 6 semaines.</p> <p>Phase d'extension ouverte (OLE) : Pouvaient participer à une phase d'extension en ouvert pour recevoir un traitement par budésonide 0,5 à 1 mg 2x/jour pendant 48 semaines supplémentaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients toujours en rémission clinico-histologique à la fin de l'étude, sans rechute ni dilatation ni impaction alimentaire ayant nécessité une manœuvre au cours des 48 semaines,

- et les patients présentant une amélioration clinique en phase OLRI.

Figure 1. Schéma de l'étude BUL-2/EER



Traitements étudiés

Les participants des phases IO et OLRI de l'étude devaient prendre un comprimé orodispersible de 1 mg de budésonide matin et soir après un repas pendant 6 semaines.

Les patients en phase de traitement en double aveugle ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1 :1) pour recevoir :

- **Groupe A** : comprimés orodispersibles de 0,5 mg de budésonide (JORVEZA) 2 fois/jour pendant 48 semaines.
- **Groupe B** : comprimés orodispersibles de 1 mg de budésonide (JORVEZA) 2 fois/jour pendant 48 semaines.
- **Groupe C** : placebo 2 fois/jour pendant 6 semaines.

Pour les patients éligibles, cette phase pouvait être suivie par une phase optionnelle de 48 semaines de traitement supplémentaires par budésonide (JORVEZA) à la dose de 0,5 mg ou 1 mg 2 fois/jour à la discrétion de l'investigateur, en ouvert.

Traitements concomitants : les traitements des maladies ne répondant pas aux critères d'exclusion étaient autorisés, à savoir s'ils n'avaient aucune influence sur les

	<p>mesures des critères de jugement de l'étude ou ne présentaient pas d'interaction avec le médicament à l'étude. Les agents concomitants interdits ou restreints comprenaient : les thérapies systémiques ou topiques qui pourraient avoir affecté l'évaluation des critères d'évaluation primaires et secondaires, les inhibiteurs du CYP3A4 qui pourraient influencer la biotransformation hépatique, l'éthynylestradiol à une dose >30 µg/jour et les aliments ou boissons contenant du pamplemousse.</p> <p>A noter que la poursuite d'un traitement en cours par IPP était autorisée pendant l'étude. Toute modification de ce traitement était considérée comme une violation au protocole, mineure ou majeure selon le type de modification.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Taux de patients sans échec au traitement à la semaine 48.</p> <p>L'échec était défini par la présence d'au moins un des critères suivants à tout moment au cours de la phase en double-aveugle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rechute clinique : dysphagie ou douleur lors de la déglutition avec une sévérité ≥ 4 points sur l'échelle d'évaluation numérique allant de 0 à 10 au cours des 7 derniers jours, confirmée par une sévérité ≥ 4 points sur au moins 1 jour au cours de la semaine suivante, - Rechute histologique : pic de ≥ 48 eos/mm² hpf,, - Impaction alimentaire nécessitant une intervention endoscopique - Nécessité d'une dilatation endoscopique - Sortie prématurée de l'étude quelle que soit la raison. <p>L'analyse principale était réalisée sur la population FAS.</p> <p><u>Note : argumentaire du laboratoire sur le choix de ce critère</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - « Les seuils choisis de ≥ 4 points sur la dysphagie EEN ou la douleur lors de la déglutition EEN a indiqué l'état aigu de la poussée d'EoE. Ils étaient conformes au critère d'inclusion utilisé dans l'induction de l'essai de rémission BUL-1/EEA et dans la phase IO de BUL-2/EER ». - « La valeur seuil de ≥ 48 eos/mm² hpf a été choisie car le même microscope a été utilisé dans l'essai précédent (Straumann et al., 2010) et dans les essais récents de phase II et de phase III avec le médicament à l'étude (Lucendo, et al., 2019 ; Miehlke et al., 2016). Pour la standardisation entre les études, la valeur seuil de ≥ 15 eos/hpf pour le diagnostic histologique de l'EoE (Dellon, et al., 2013 ; Liacouras, et al., 2011) a été recalculée sur la base du champ microscopique rapporté de 0,3072 mm² dans l'essai par Straumann et al., 2010 ; cela correspond à ≥ 48 eos/mm² hpf, tandis que la rémission histologique définie comme < 5 eos/hpf équivaut à < 16 eos/mm² hpf ».
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Cinq critères de jugement secondaires ont été analysés selon une séquence hiérarchisée prédéfinie, à 48 semaines (phase en double-aveugle) :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Taux de patients en rechute histologique définie par un pic de ≥ 48 eos/mm² hpf, 2. Modification du pic d'éosinophiles/mm² hpf entre l'inclusion et la semaine 48, 3. Taux de patients avec rechute clinique, ayant subi une impaction alimentaire nécessitant une intervention endoscopique, ou nécessitant une dilatation endoscopique pendant la phase de traitement en double aveugle, 4. Taux de patients avec un score EEsAI-PRO¹⁴ (<i>Eosinophilic Esophagitis Activity Index – Patient-Reported Outcome</i>)¹⁵ hebdomadaire total ≤ 20, 5. Taux de patients en rémission « profonde » de la maladie, c'est à dire rémission clinique profonde, endoscopique profonde et histologique (basée sur le nombre maximal d'eos par hpf).

¹⁴ Score compris de 0 à 23. Une baisse du score reflète une amélioration. Aucun seuil de pertinence clinique n'était défini.

¹⁵ Le score EEsAI-PRO a été développé pour évaluer l'activité de l'œsophagite éosinophile chez les patients adultes de manière standardisée. Les éléments constitutifs de ce score EEsAI-PRO étaient :

- Fréquence des troubles de la déglutition (avec 4 incréments allant de jamais à quotidien),
- Durée des épisodes de dysphagie (≤ 5 / > 5 minutes),
- Présence / absence de douleur lors de la déglutition,
- Evaluation de la dysphagie par une échelle visuelle analogique sur 8 aliments de 8 consistances différentes (notes 0 à 3) donnant lieu à un score dit « QDV »,
- Stratégies de changement comportemental sur des aliments spécifiques avec 8 consistances différentes : évitement, modification, manger lentement. Ces trois derniers sous-points sont les constituants du score dit « AMS » (évitement, modification et d'alimentation lente (AMS)).

	<p><u>Autres critères de jugement secondaires exploratoires :</u> Le protocole prévoyait l'analyse de 20 critères secondaires à titre exploratoire pour la phase principale en double-aveugle, dont une évaluation de la qualité de vie selon différents questionnaires.</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 204 (68 dans chacun des groupes de traitement) sur la base des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hypothèse d'un taux de rechute de 50 % pour le groupe placebo, 30 % pour le groupe budésonide 0,5 mg et 25 % pour le groupe budésonide 1 mg BID (données de la littérature), - puissance globale d'environ 88 % dans l'hypothèse de sélection d'un groupe de traitement et d'environ 83 % dans l'hypothèse de sélection des deux groupes de traitement, afin de mettre en évidence une différence de 20 % à 25 % sur le taux de rechute réel, avec un risque alpha unilatéral global de 0,025 - en supposant que 5 % des patients randomisés ne prendront aucune dose de traitement. <p>L'étude a été réalisée selon un plan séquentiel adaptatif en 2 étapes avec la possibilité d'adapter la taille de l'échantillon et d'interrompre pour efficacité lors d'une analyse intermédiaire facultative après randomisation de 72 patients (population FAS).</p> <p>Le recrutement dans la phase de sélection de l'étude a été arrêté après que 192 patients aient été randomisés. Les patients déjà en phase IO au moment de l'arrêt du recrutement, ont été autorisés à poursuivre la phase en double aveugle.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse des critères de jugement</u> Pour le critère principal d'efficacité et les critères secondaires hiérarchisés, un test unilatéral a été effectué pour les deux groupes budésonide versus placebo séparément à un niveau de signification α ajusté de Bonferroni de 0,0125. L'ajustement de Bonferroni a été appliqué pour tenir compte des 2 groupes budésonide. Les principales hypothèses testées ont été :</p> <ul style="list-style-type: none"> - $H_0: \pi_{Pla} \geq \pi_{Eff1}$ contre $H_1: \pi_{Pla} < \pi_{Eff1}$ - $H_0: \pi_{Pla} \geq \pi_{Eff2}$ contre $H_1: \pi_{Pla} < \pi_{Eff2}$, <p>où π_{Pla}, π_{Eff1}, et π_{Eff2} (π_{Pla} : placebo ; π_{Eff1} : BUL 0,5 mg BID ; π_{Eff2} : BUL 1 mg BID) représentent le taux de patients qui n'étaient pas en échec après 48 semaines de traitement en double aveugle. Les hypothèses ont été testées en utilisant des tests d'approximation normaux pour la comparaison des taux. Pour l'estimation de l'effet du traitement par rapport au placebo, la différence entre les taux pour les intervalles de confiance bilatéraux de 97,5 % (correction de Bonferroni) (RCI) ont été fournis. La comparaison entre les groupes de budésonide ont été réalisées à titre exploratoire.</p> <p>L'étude a été planifiée selon une méthode adaptative séquentielle en 2 étapes avec la possibilité d'ajuster la taille de l'échantillon et la sélection du groupe de traitement après une analyse intermédiaire facultative planifiée. En raison d'un taux de recrutement plus élevé que prévu, la taille de l'échantillon requise pour l'analyse finale aurait été atteinte à la date prévue pour l'analyse intermédiaire.</p> <p>Seule une analyse des données pour la période en double aveugle a donc été effectuée, basée sur les 204 patients FAS randomisés en utilisant le niveau de signification alpha unilatéral = 0,025 et sans ajustement du niveau de signification. Pour ajuster la comparaison de deux groupes de budésonide par rapport au placebo, une correction de Bonferroni a été apportée ; des calculs ont été effectués pour chaque comparaison par paire versus le placebo séparément, chacun à un niveau de signification unilatéral de 0,0125.</p> <p>L'analyse principale n'était pas ajustée sur des co-variables, seuls une analyse descriptive des résultats dans les différents sous-groupes d'intérêt a été réalisée.</p> <p><u>Populations d'analyses</u> Trois populations d'analyses ont été utilisées pour les analyses statistiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Population FAS-DA : tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de médicament à l'étude lors de la phase en double-aveugle.

- Population PP : tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de médicament expérimental sans déviation majeure au protocole.
- Population tolérance : tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement.

L'analyse du critère principal de jugement était prévue sur la population FAS puis sur la population PP.

Amendements au protocole

Parmi les amendements au protocole figurait la modification de la définition d'OeE active comme critère d'inclusion des patients dans la phase préalable en ouvert (OLI) de l'étude : pic d'éosinophiles $\geq 49/\text{mm}^2$ dans au moins 1 champs à fort grossissement (CFG) au lieu de $\geq 65/\text{mm}^2$, sur un total de 6 échantillons lors de la biopsie du screening. A noter que seuls 7 des 181 patients inclus avaient un pic $< 65/\text{mm}^2$.

Violations du protocole

A noter que la poursuite d'un traitement en cours par IPP était autorisée pendant l'étude. Toute modification de ce traitement était considérée comme une violation au protocole, mineure ou majeure selon le type de modification. La violation était considérée comme mineure si la durée cumulative de traitement pendant la phase en double-aveugle était ≤ 84 jours et si le traitement avait été interrompu plus de 28 jours avant la fin de cette phase. La violation était considérée comme majeure si la durée cumulative de traitement pendant la phase en double-aveugle était > 84 jours ou si le traitement avait été interrompu moins de 28 jours avant la fin de cette phase.

Résultats :

► Effectifs

Au total 204 patients ont été randomisés dans la phase en double-aveugle (68 par groupe) et tous ont reçu au moins une dose de traitement :

- 141 patients (69,1%) ont terminé la phase en double aveugle de 48 semaines,
- 63 patients (30,9%) ont arrêté prématurément le traitement en raison d'un manque d'efficacité, essentiellement dans le groupe placebo (45 patients).

Parmi ces 204 patients :

- 32,4% avaient précédemment participé à l'étude de phase 3 BUL-1/EEA (22 patients de chaque groupe),
- 67,6% (n=138, 46 patients de chaque groupe) avaient été inclus dans la phase préalable en ouvert de 6 semaines (OLI) et avaient reçu au moins une dose du médicament à l'étude (budésonide 1 mg x2/jour)¹⁶.
- 181 patients (88,7%) ont été retenus dans la population PP (n=56/68 dans le groupe budésonide 0,5 mg, n=60/68 dans le groupe budésonide 1mg et n=57/68 dans le groupe placebo).

Après la phase en double-aveugle, parmi les 204 patients randomisés 82 patients ont poursuivi la phase ouverte de ré-induction (OLRI) et 105 patients ont poursuivi la phase d'extension optionnelle en ouvert (OLE).

Le flow-chart est présenté en annexe.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients inclus sont présentées dans le tableau ci-après.

Tous les patients avaient été traités par IPP dans le cadre d'une étude clinique, aucun n'avait eu atteint de rémission clinico-histologique au traitement et environ 10 % avaient eu une réponse clinique uniquement. Un antécédent de traitement par corticoïde topique était aussi rapporté pour 16 à 21% des patients avec le budésonide topique et pour 23 à 43% avec la fluticasone topique.

¹⁶ A l'issue de cette phase d'induction en ouvert de 6 semaines, parmi les 181 patients randomisés : 37 (20,4%) n'ont pas atteints de rémission clinico-pathologique, 5 (2,8%) sont sortis de l'étude pour une autre raison et 138 (76,3%) ont pu être randomisés dans la phase en double aveugle.

La majorité des patients (>70%) avait une inflammation étendue à 3 segments de l'œsophage. La durée moyenne depuis le diagnostic et celle des symptômes étaient inférieures dans le groupe placebo.

Tableau 4. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans la phase en double-aveugle de l'étude BUL-2/EER

	BUL 0,5 mg x2/jour (N=68)	BUL 1,0 mg x2/jour (N=68)	Placebo (N=68)
Sexe, n (%)			
Homme	57 (83,8)	57 (83,8)	55 (80,9)
Femme	11 (16,2)	11 (16,2)	13 (19,1)
Âge [ans], moyenne (ET)	36 (10,9)	37 (11,1)	36 (9,9)
Temps depuis le diagnostic [ans]			
Moyenne (ET)	4,3 (3,47)	4,2 (4,04)	3,3 (2,85)
Médiane, gamme	4,1 (0,2 - 15,7)	2,6 (0,2-19,2)	2,1 (0,2-11,7)
Durée des symptômes [ans]			
Moyenne (ET)	12,6 (8,50)	11,8 (9,37)	9,6 (8,22)
Médiane, gamme	10,4 (0,3-35,7)	9,5 (1,0-42,7)	7,0 (1,0-37,6)
Participation essai IPP, n (%)	68 (100)	68 (100)	68 (100)
Réponse clinique	8 (11,8)	8 (11,8)	5 (7,4)
Réponse pathologique	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Traitement EoE antérieur², n (%)			
IPP	46 (67,6)	45 (66,2)	46 (67,6)
Budésonide topique	11 (16,2)	11 (16,2)	14 (20,6)
Fluticasone topique	29 (42,6)	26 (38,2)	16 (23,5)
Stéroïdes systémiques	1 (1,5)	4 (5,9)	0 (0)
Autre	3 (4,4)	0 (0)	1 (1,5)
Dilatation endoscopique	13 (19,1)	8 (11,8)	4 (5,9)
Régime élémentaire	0 (0)	0 (0)	2 (2,9)
Régime d'élimination dirigée	3 (4,4)	6 (8,8)	6 (8,8)
Régime d'élimination non dirigée	28 (41,2)	21 (30,9)	24 (35,3)
Antécédents d'allergies, n (%)	54 (79,4)	55 (80,9)	50 (73,5)
Nombre de segments enflammés, n (%)			
1 segment,	7 (10,3)	7 (10,3)	3 (4,4)
2 segments	11 (16,2)	12 (17,6)	7 (10,3)
3 segments	50 (73,5)	49 (72,1)	58 (85,3)
Pic eos/mm² hpf, moyenne (ET)	0 (1,4)	0 (1,7)	1 (3,6)
Eos dans le sang [/mm³], moyenne (ET)	205 (141,2)	186 (175,6)	170 (156,8)
Dysphagie EEN (0-10 ; 7 derniers jours), moyenne (ET)	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,8)
Douleur lors de la déglutition EEN (0-10 ; 7 derniers jours), moyenne (ET)	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,8)
Évaluation globale du patient EEN (0 -10), moyenne (ET)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,9)
Évaluation globale du médecin EEN (0 -10), moyenne (ET)	1 (0,8)	1 (1,0)	1 (0,9)
Type de rémission			
Rémission histologique ³ , n (%)	68 (100)	68 (100)	68 (100)
Rémission histologique profonde ⁴ , n (%)	65 (95,6)	65 (95,6)	64 (94,1)
Rémission endoscopique profonde ⁵ , n (%)	45 (66,2)	48 (70,6)	47 (69,1)
Rémission endoscopique et histologique profonde ^{3,5} , n (%)	45 (66,2)	48 (70,6)	47 (69,1)
Rémission clinique profonde ⁶ , n (%)	17 (25,0)	20 (29,4)	19 (27,9)
Rémission profonde de la maladie ^{3,5,6} , n (%)	9 (13,2)	16 (23,5)	15 (22,1)

² Traitements antérieurs à l'inclusion dans le programme d'étude BUL-1/EEA and BUL-2/EER.

³ Pic eos <48/mm² hpf (<15 eos/hpf)

⁴ Pic eos 0/mm² hpf (<0 eos/hpf)

⁵ Anneaux fixes = Grade 0 : aucun ou Grade 1 : bénigne, exsudats = Grade 0 : aucun, sillons = Grade 0 : absent et œdème = Grade 0 : absent.

⁶ Les deux scores EEN (Période de rappel de 24 heures) pour la dysphagie et la douleur lors de la déglutition étaient de 0 chaque jour au cours de la dernière semaine avant l'inclusion

► Traitements concomitants

Les traitements des maladies concomitantes non soumises aux critères de non-inclusion était autorisé s'il n'était pas attendu d'effet sur les critères évalués dans l'étude. Les médicaments ayant un impact potentiel sur l'OeE tels que les IPP ont été revus par un médecin à l'entrée dans l'étude. Les traitements concomitants autorisés déjà en cours ne devaient pas être modifiés pendant la phase de traitement en double-aveugle.

Pour les IPP, il a été rapporté une utilisation concomitante chez :

- 23,5 % des patients dans le groupe budésonide 0,5 mg (n=16/68)
- 17,6 % dans le groupe budésonide 1 mg (n=12/68)
- Et 13,2% dans le groupe placebo (n=9/68).

Les durées et posologies reçues n'ont pas été précisées.

Une modification du traitement IPP pendant la phase de traitement en double-aveugle était considérée comme une violation au protocole. Celle-ci a été classée comme mineure dans 15 cas et comme majeure dans 7 cas (4 dans le groupe budésonide et 3 dans le groupe placebo). La violation était considérée comme mineure si la durée cumulée de traitement pendant cette phase était \leq 84 jours et la dernière prise était au moins 28 jours avant la fin.

► Critère de jugement principal

L'analyse finale a été effectuée sur les 204 patients randomisés (population FAS). Le taux de patients sans échec après 48 semaines de traitement a été plus élevé dans les groupes budésonide que dans les groupes placebo ($p < 0,0001$) :

- 73,5 % dans le groupe budésonide 0,5 mg (n=50/68)
- 75,0 % dans le groupe budésonide 1 mg (n=51/68)
- et de 4,4% dans le groupe placebo (n=3/68).

Les résultats sur le critère principal sont présentés dans les tableaux ci-après.

Tableau 5. Taux de patients sans échec du traitement à 48 semaines dans l'étude BUL-2/EER

	Population FAS			Population PP		
	Budésonide 0,5 mg 2x/jour n=68	Budésonide 1 mg 2x/jour n=68	Placebo n=68	Budésonide 0,5 mg 2x/jour n=56	Budésonide 1 mg 2x/jour n=6à	Placebo n=57
Patients sans échec, n (%)	50 (73,5%)	51 (75,0%)	3 (4,4%)	45 (80,4%)	48 (80,0%)	3 (5,3%)
Différence versus placebo [IC95%]	69,1 [55,89 ; 82,34]	70,6 [57,56 ; 83,61]	-	75,1 [61,47 ; 88,72]	74,7 [61,40 ; 88,08]	-
p	<0,0001	<0,0001		<0,0001	<0,0001	

Tableau 6. Motifs d'échec au traitement (composantes du critère principal) dans l'étude BUL-2/EER

n (%)	Population FAS		
	Budésonide 0,5 mg 2x/jour n=68	Budésonide 1 mg 2x/jour n=68	Placebo n=68
Rechute clinique			
Oui	7/68 (10,3%)	5/68 (7,4%)	41/68 (60,3%)
Suspectée mais non évaluable*	0/68 (0,0%)	2/68 (2,9%)	1/68 (1,5%)
Rechute histologique			
Oui	9/68 (13,2%)	7/68 (10,3%)	61/68 (89,7%)
Non évaluable*	0/68 (0,0%)	2/68 (2,9%)	1/68 (1,5%)
Impaction alimentaire nécessitant une intervention endoscopique	0/68 (0%)	0/68 (0%)	1/68 (1,4%)
Nécessité d'une dilatation endoscopique	0/68 (0%)	0/68 (0%)	0/68 (0%)
Sortie prématurée de l'étude quelle que soit la raison	9/68 (13,2%)	9/68 (13,2%)	45/68 (66,2%)

* Considéré comme un échec dans l'analyse principale

Le délai médian avant la rechute a été de 86 jours pour les patients du groupe placebo contre plus de 330 jours pour les groupes sous traitement actif.

Analyses en sous-groupes (exploratoires)

L'ensemble des analyses en sous-groupes pré-spécifiées ont conforté la supériorité du budésonide en comparaison au placebo.

Comparaison des deux doses de budésonide (exploratoires)

Ces analyses n'étaient pas prévues au protocole et ont été réalisées post-hoc, leur conférant une valeur exploratoire. Elles n'ont pas mis en évidence de différence entre les 2 dosages sur le critère principal d'évaluation.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Conformément à l'analyse séquentielle prédéfinie, la supériorité de JORVEZA (budésonide) par rapport au placebo a été démontrée à 48 semaines, aux 2 posologies, pour l'ensemble des 5 critères prédéfinis. L'ensemble des analyses en sous-groupes pré-spécifiées a conforté la supériorité du budésonide, aux 2 posologies, en comparaison au placebo.

Les résultats pour ces cinq critères de jugement secondaires sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 7. Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés à 48 semaines dans l'étude BUL-2/EER – phase en double-aveugle (population FAS)

	Placebo (N=68)	Budésonide 0,5 mg 2x/jour (N=68)	Budésonide 1 mg 2x/jour (N=68)
1. Taux de patients en rechute histologique (pic >48 eos/mm ² hpf), n (%)	61 (89,7)	9 (13,2) Vs placebo : -76,5 [-88,8 ; 64,1] ; <0,0001	7 (10,3) Vs placebo : -79,4 [-91,1 ; -67,7] ; <0,0001
2. Modification du pic d'éosinophiles/mm ² CFG entre l'inclusion et S48, moyenne (ET)	+262 (216,3)	+38 (112,6) Vs placebo : <0,0001	+21 (64,0) Vs placebo : <0,0001
3. Taux de patients en rechute clinique, ayant subi une impaction alimentaire nécessitant une intervention endoscopique ou nécessitant une dilatation endoscopique, n (%)	41 (60,3)	7 (10,3) Vs placebo : -50,0 [-65,7 ; -34,3] ; <0,0001	5 (7,4) Vs placebo : -52,9 [-68,0 ; -37,9] ; <0,0001
4. Taux de patients avec un score EEsAI-PRO (<i>Eosinophilic Esophagitis Activity Index – Patient-Reported Outcome</i>) hebdomadaire total ≤ 20, n (%)	14 (20,6)	49 (72,1) Vs placebo : 51,5 [35,1 ; 67,9] ; <0,0001	50 (73,5) Vs placebo : 52,9 [36,7 ; 69,2] ; <0,0001
5. Taux de patients en rémission profonde de la maladie*, n (%)	0 (0,0)	27 (39,7) Vs placebo : 39,7 [26,4 ; 53,0] ; <0,0001	36 (52,9) Vs placebo : 52,9 [39,4 ; 66,5] ; <0,0001

* définie comme répondant à l'ensemble des critères suivants : une rémission clinique profonde (0 sur l'échelle des symptômes de 1 à 10), une rémission endoscopique profonde et une rémission histologique (<15 eos/hpf).

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée à titre exploratoire sans contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests dans les 3 études BUU-2/EEA, BUL-1/EEA et BUL-2/EER à l'aide de 2 questionnaires : un questionnaire spécifique à l'œsophagite à éosinophiles chez l'adulte (EoE-QoL-A) et/ou le score générique modifié *Short Health Scale* (modSHS). Dans la mesure où aucun seuil de différence cliniquement pertinente n'était prédéfini dans le protocole pour chacune de ces échelles, les résultats sont d'interprétation délicate. Seuls les résultats du score de qualité de vie spécifique sont présentés et uniquement à titre indicatif, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

Le questionnaire, EoE-QoL-A, spécifique à l'œsophagite à éosinophiles repose sur 30 items. Le score global est compris entre 0 et 4, le plus élevé reflétant une meilleure qualité de vie.

Dans l'étude BUL-1/EEA à 6 semaines, les résultats exploratoire n'ont pas mis en évidence de différence entre le budésonide et le placebo en termes de variation du score global moyen entre l'inclusion et la semaine 6 : différence absolue entre les groupes de 0,23 ; IC95%[-0,010; 0,47]. Celui-ci a augmenté de 0,24 (±0,47) dans le groupe placebo passant de 2,32 à 2,55 et de 0,47 (±0,56) dans le groupe budésonide passant de 2,26 à 2,75.

Dans l'étude BUL-2/EER à 48 semaines, les analyses ont porté sur 89% (n=61/68) à 93% (n=63/68) des patients selon le groupe. Les résultats exploratoires ont suggéré une différence entre les groupes en termes d'évolution de la qualité de vie, en faveur du budésonide en comparaison au placebo (variation du score entre l'inclusion et la fin de l'étude – moyenne pondérée) sur :

- le score global moyen : différence absolue entre les groupes comprise entre +0,46 IC95%[0,27-0,65] et +0,52 IC95%[0,30-0,70] selon le dosage et la version du questionnaire (24 ou 30 items).
- le sous-score « impact sur les comportements et les régimes alimentaires » : différence absolue comprise entre +0,65 IC95%[0,39-0,92] et +0,79 IC95%[0,51-1,01] selon le dosage et le questionnaire (4 ou 10 items).

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

Etude de phase III BUL-1/EEA à 6 semaines

Pendant la phase en double aveugle de l'étude de phase III BUL-1/EEA (budésonide : n = 59 ; placebo : n = 29) :

- L'incidence des événements indésirables (EI) a été globalement plus élevée dans le groupe budésonide que dans le groupe placebo (66,1 % versus 41,4 % des patients). L'EI le plus fréquent en cours de traitement était la suspicion d'infection fongique, laquelle a été signalée chez 14 patients (23,7 %) dans le groupe JORVEZA (budésonide) contre aucun patient dans le groupe placebo. Certains patients ont eu plusieurs types d'infection fongique.
- Un EI grave est apparu chez 1 patient du groupe placebo uniquement (impaction alimentaire œsophagienne).
- Un total de 27 EI considérés comme au moins possiblement liés au traitement ont été rapportés par 23 patients (39,0 %) traités par JORVEZA (budésonide) *versus* 1 EI chez 1 patient (3,4 %) du groupe placebo. L'EI le plus fréquent dans le groupe budésonide était la candidose (n=17/59, 23,7%) et plus particulièrement la candidose œsophagienne (n=10/17 cas de candidose). La baisse du cortisol sanguin, effet indésirable connu du budésonide, a été signalé chez 3 patients du groupe JORVEZA (budésonide).
- Sept patients ont interrompu prématurément l'étude en raison d'un EI, il s'agissait dans tous les cas d'un manque d'efficacité.
- Un cas d'impaction alimentaire nécessitant une intervention endoscopique a été rapporté dans le groupe placebo (n=1/29). Aucun patient n'a nécessité de dilatation endoscopique.

Le détail des principaux éléments indésirables est présenté dans le tableau ci-après.

Tableau 8. Evénements indésirables considérés comme liés au traitement lors de la phase en double aveugle de l'étude BUL-1/EEA

Classé par système organe	Placebo (n=29)	JORVEZA (budésonide) (n=59)
Reflux gastro-œsophagien	-	3 (5,1%)
Nausées	-	2 (3,4%)
Suspicion d'infection fongique locale	-	14 (23,7%)
Infection à candida	-	2 (3,4%)
Candidose œsophagienne	-	10 (16,9%)
Candidose orale	-	2 (3,4%)
Candidose oro-pharyngée	-	3 (5,1%)
Rhinopharyngite	1 (3,4%)	2 (3,4%)
Pharyngite	2 (6,9%)	1 (1,7%)
Diminution du cortisol sanguin	-	3 (5,1%)
Céphalées	1 (3,4%)	4 (6,8%)
Asthme	2 (6,9%)	-
Hypertension	-	2 (3,4%)

Pendant la phase en ouvert succédant à la phase en double-aveugle pour les patients qui n'avaient pas atteint la rémission (n=51), 16 patients ont rapporté une candidose sous budésonide (12 patients

avaient reçu un placebo au cours de la 1^{ère} phase, 4 patients du budésonide). Un patient a arrêté le traitement durant cette phase en raison de 2 EI jugés comme possiblement liés au budésonide (œdème labial et paresthésie orale).

Aucun décès n'est survenu pendant l'étude.

Etude de phase III BUL-2/EER à 48 semaines

La tolérance a été évaluée sur les 204 patients randomisés. Les EI les plus fréquents dans les groupes budésonide pendant la phase en double-aveugle ont été :

- « condition aggravée » : 64,7% (n=44/68) dans le groupe placebo, 16,2% (n=11/68) avec budésonide 0,5 mg et 11,8% (n=8/68) avec budésonide 1 mg,
- rhinopharyngite : 27,9% (n=19/68) dans le groupe placebo, 36,8% (n=25/68) sous budésonide 0,5 mg et 29,4% (n=20/68) sous budésonide 1 mg,
- candidoses : rapportées uniquement dans les groupes budésonide avec une incidence de 17,6% (n=12/68) sous budésonide 0,5 mg et 13,2% (n=9/68) sous budésonide 1 mg. Dans les 2 groupes, les plus fréquentes ont été les candidoses œsophagiennes (4,4 à 10,3%) et orales (5,9 à 10,3%). Aucun cas n'a été rapporté dans le groupe placebo.
- céphalées : 20,6% (n=14/68) sous budésonide 0,5 mg, 14,7% (n=10/68) sous budésonide 1 mg et 7,4% (n=5/68) sous placebo.

L'incidence de ces différents EI était globalement plus élevée dans le groupe budésonide 0,5 mg que dans le groupe budésonide 1 mg.

Les EI considérés comme liés au budésonide les plus fréquents étaient la candidose et la diminution du cortisol sanguin (2 patients dans chaque groupe).

Un EI a conduit à l'arrêt du traitement pendant la phase en double-aveugle pour 7 (10,3%) patients du groupe budésonide 0,5 mg, 8 (11,8%) patients du groupe budésonide 1 mg et 42 (61,8%) patients du groupe placebo. A l'exception de 2 patients du groupe budésonide 1 mg (douleur oropharyngée et rétinite), l'EI était un manque d'efficacité du traitement.

A noter qu'au cours de la phase en double aveugle un cas d'impaction alimentaire nécessitant une intervention endoscopique a été rapporté dans le groupe placebo (n=1/68). Aucun patient n'a nécessité de dilatation endoscopique.

Aucun décès n'est survenu pendant l'étude.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Version 1.3 du 08/11/2017

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Risque d'infections fongiques locales - Reflux gastro-œsophagien - Réactions d'hypersensibilité, comprenant l'œdème des parois - Interactions avec les inhibiteurs du CYP3A4
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Cushing - Effets sur les muscles (comprenant les douleurs musculaires et articulaires, faiblesse musculaire, torsion musculaire) - Ostéoporose - Effets psychiatriques (comprenant la dépression, l'euphorie, l'hyperactivité, l'anxiété) - Infections - Affections oculaires (comprenant le glaucome, la cataracte, la vision trouble) - Hypokaliémie - Ulcère gastrique ou duodéal - Hyperglycémie, en particulier chez les patients diabétiques - Inhibition de la fonction surrénalienne - Retard de croissance (utilisation pédiatrique fermée)
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Innocuité pendant la grossesse et la lactation - Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave

7.3.3 Données issues du RCP

Le profil de tolérance de JORVEZA décrit dans le RCP a été établi à partir des données issues des études cliniques et des données déjà recueillies avec les médicaments de la même classe thérapeutique (corticoïdes).

Celui-ci mentionne que « les infections fongiques de la bouche, du pharynx et de l'œsophage ont été les effets indésirables les plus fréquemment observés lors des études cliniques menées avec JORVEZA. Au cours des études cliniques BUL-1/EEA et BUL-2/EER, des infections fongiques associées à des symptômes cliniques, d'intensité légère à modérée, sont survenues chez 44 patients sur 268 (16,4 %) exposés à JORVEZA. Au total, les infections (y compris celles diagnostiquées par endoscopie et histologie en l'absence de symptômes) ont été au nombre de 92 et se sont produites chez 72 patients sur 268 (26,9 %) ».

Effets indésirables observés dans les études cliniques :

- Très fréquents : candidose œsophagienne
- Fréquents : candidose buccale et/ou oropharyngée, céphalées, reflux gastro-œsophagien, nausées, paresthésie buccale, dyspepsie, fatigue, diminution du cortisol sanguin
- Peu fréquents : troubles du sommeil, anxiété, sensation vertigineuse, dysgueusie, sécheresse oculaire, hypertension, toux, gorge sèche, douleur oropharyngée, douleurs abdominales, bouche sèche, dysphagie, gastrite érosive, ulcère gastrique, glossodynie, œdème labial, rash, urticaire, sensation de corps étranger.

Effets indésirables connus pour être associés à la classe thérapeutique (corticoïdes, budésonide) :

Augmentation du risque d'infection, syndrome de cushing, suppression surrénalienne, retard de croissance chez l'enfant, hypokaliémie, hyperglycémie, dépression, irritabilité, euphorie, hyperactivité psychomotrice, agressivité, hypertension intracrânienne idiopathique, dont œdème papillaire chez l'adolescent, glaucome, cataracte (dont cataracte sous-capsulaire), vision floue, chorioretinopathie séreuse centrale (crsc), augmentation du risque de thrombose, vascularite (syndrome de sevrage après traitement prolongé), ulcère duodéal, pancréatite, constipation, exanthème allergique, pétéchies, retard de cicatrisation, dermatite de contact, ecchymoses, douleurs musculaires et articulaires, faiblesse et contractions musculaires, ostéoporose, ostéonécrose, malaise.

07.4 Résumé & discussion

L'efficacité et tolérance de JORVEZA, budésonide sous forme de comprimés orodispersibles, dans l'œsophagite à éosinophiles (OeE) ont été principalement évaluées dans 2 études de phase III randomisées contrôlées versus placebo, l'une en traitement d'induction de la rémission, l'autre en traitement d'entretien de la rémission. Ces études ont exclusivement inclus des patients chez qui une réponse clinico-histologique aux IPP avait été exclue après un traitement d'au moins 4 semaines avec une dose qui devait être au moins la dose standard selon le RCP respectif des différents IPP.

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude BUL-1/EEA a évalué un traitement de 6 semaines par JORVEZA 1 mg (budésonide) administré 2 fois par jour versus placebo pour l'induction d'une rémission clinico-histologique (définie à la fois par un maximum d'éosinophiles < 16/mm² sous un champ à fort grossissement dans les biopsies œsophagiennes et par l'absence de symptômes de dysphagie ou de douleur à la déglutition, ou bien seulement des symptômes limités). Un total de 88 patients âgés en moyenne de 37 ans a été randomisé (2 :1) dans une phase en double-aveugle, 59 patients dans le groupe placebo et 29 dans le groupe budésonide. Tous avaient des antécédents de dysphagie, la grande majorité (>90%) des antécédents d'impaction alimentaire, 80% des antécédents de maladie allergique et près de 40% avaient déjà suivi un régime d'élimination alimentaire. Les 1^{ers} symptômes étaient plus anciens dans le groupe placebo que dans le groupe budésonide (58 mois versus 27

mois). A noter qu'environ 10% des patients sous budésonide et 12% des patients sous placebo ont continué à recevoir leur traitement antérieur par IPP pendant l'étude.

Après 6 semaines de traitement, le taux de rémission clinico-histologique (critère de jugement principal) était supérieur dans le groupe de budésonide en comparaison au placebo : 57,6 % versus 0 %, soit une différence absolue de 55,6% IC95% [26,97%; 73,57%], $p < 0,001$. L'analyse séquentielle prédéfinie des critères secondaires a permis de démontrer la supériorité de JORVEZA (budésonide) par rapport au placebo également sur les 4 premiers critères :

- Taux de patients en rémission histologique (93,2% versus 0%),
- Modification du pic d'éosinophiles/mm² CFG depuis l'inclusion (-4,3 ±135,64 versus -225,5 ±150,37),
- Taux de patients avec résolution des symptômes (59,3% versus 13,8%),
- Taux de patients avec un score EEsAI-PRO (*Eosinophilic Esophagitis Activity Index – Patient-Reported Outcome*) hebdomadaire total ≤ 20 (6,9 % versus 50,8%).

La supériorité n'a cependant pu être démontrée sur l'amélioration du sous-score VDQ (sévérité de la dysphagie), composante du score EEsAI-PRO. De ce fait, le critère suivant, l'AMS (changement du comportement alimentaire lié à la dysphagie) qui est également une composante du score EEsAI-PRO, n'a pas pu être analysé.

L'étude BUL-2/EER a évalué un traitement d'entretien par JORVEZA (budésonide) versus placebo sur 48 semaines. Deux posologies de budésonide ont été évaluées : 0,5 mg 2x/jour et 1 mg 2x/jour. Les patients inclus étaient tous en rémission clinico-histologique induite par budésonide dans le cadre de l'étude BUL-1/EEA ou d'une phase en ouvert de l'étude BUL-2/EER préalable à la phase en double-aveugle. Seuls des patients chez qui une réponse clinico-histologique aux IPP avait été exclue étaient inclus.

Un total de 204 patients a été randomisé dans une phase en double-aveugle dans l'un des 3 groupes de traitements (68 patients par groupe) avec environ 1/3 des patients issus de l'étude de phase III BUL-1/EEA au cours de laquelle ils avaient reçus par 6 à 12 semaines de JORVEZA. La majorité des patients (>70%) avait une inflammation étendue à 3 segments de l'œsophage. A noter qu'un traitement concomitant par IPP pendant l'étude a été rapporté chez 23,5% des patients sous budésonide 0,5 mg, 17,6% des patients sous budésonide 1 mg et 13,2% des patients sous placebo. Le critère de jugement principal était le taux de patients exempt d'échec thérapeutique, défini comme une récurrence clinique (sévérité de la dysphagie ou de la douleur à la déglutition ≥ 4 points sur une échelle d'évaluation numérique graduée de 0 à 10, respectivement) et/ou une récurrence histologique (pic de ≥ 48 éosinophiles/mm² sous un champ à fort grossissement) et/ou un impact sur l'alimentation nécessitant une intervention endoscopique et/ou le besoin d'une dilatation endoscopique et/ou la sortie prématurée de l'étude, quelle qu'en soit la raison. Après 48 semaines de traitement, le taux de patients sans échec thérapeutique était supérieur dans les groupes budésonide en comparaison au groupe placebo : 73,5 % dans le groupe budésonide 0,5 mg, 75,0 % dans le groupe budésonide 1 mg (n=51/68) et 4,4% dans le groupe placebo.

Conformément à l'analyse séquentielle prédéfinie, la supériorité de JORVEZA (budésonide) par rapport au placebo a également été démontrée aux 2 posologies, pour l'ensemble des 5 critères prédéfinis :

- Taux de patients en rechute histologique (budésonide 0,5 mg : 13,2% ; budésonide 1 mg : 10,3%, placebo : 89,7%),
 - Modification du pic d'éosinophiles/mm² CFG depuis l'inclusion (respectivement +38, +21 et +262),
 - Taux de patients en rechute clinique, ayant subi une impaction alimentaire nécessitant une intervention endoscopique ou nécessitant une dilatation endoscopique (respectivement 10,3%, 7,4% et 60,3%),
 - Taux de patients avec un score EEsAI-PRO (*Eosinophilic Esophagitis Activity Index – Patient-Reported Outcome*) hebdomadaire total ≤ 20 (respectivement 72,1%, 73,5% et 20,6%),
 - Taux de patients en rémission profonde de la maladie (respectivement 39,7%, 52,9% et 0,0%).
- Il n'était pas prévu a priori de comparer l'efficacité des deux doses de budésonide entre elles.

La qualité de vie a également été analysée dans ces deux études de phase III à titre exploratoire (absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha), sans seuil de pertinence clinique

des résultats observés pré-spécifié. Dans ce contexte, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

► Tolérance

Lors des études cliniques réalisées avec JORVEZA, des infections buccales, oropharyngées et œsophagiennes à *Candida* ont été observées avec une fréquence élevée. Ces infections fongiques ont été les effets indésirables les plus fréquemment observés ($\geq 1/10$). D'après le RCP, « au cours des études cliniques BUL-1/EEA et BUL-2/EER, des infections fongiques associées à des symptômes cliniques, d'intensité légère à modérée, sont survenues chez 44 patients sur 268 (16,4 %) exposés à JORVEZA. Au total, les infections (y compris celles diagnostiquées par endoscopie et histologie en l'absence de symptômes) ont été au nombre de 92 et se sont produites chez 72 patients sur 268 (26,9 %) ». Au cours des phases en double aveugle, l'incidence des candidoses sous budésonide a été de 23,7% (n=14/59) dans l'étude à 6 semaines et de 13,2% (n=9/68) à 17,6% (n=12/68) selon le dosage dans l'étude à 48 semaines. Aucun cas n'a été rapporté dans les groupes placebo. Ces infections fongiques n'ont néanmoins pas conduit à l'arrêt du traitement.

Les autres principaux effets indésirables, notamment au long cours, ont été dyspepsie, nausées, reflux gastro-œsophagien et douleurs abdominales hautes chez 5 à 10% des patients, céphalées chez 20% des patients, diminution du cortisol sanguin et hypertension chez moins de 5% des patients. L'incidence de ces différents EI est apparue globalement plus élevée dans le groupe budésonide 0,5 mg que dans le groupe budésonide 1 mg dans l'étude à 48 semaines. Les risques d'infections fongiques locales, de reflux gastro-œsophagien et de réactions d'hypersensibilité, comprenant l'œdème des parois, sont mentionnés comme risques importants identifiés dans les PGR de JORVEZA (budésonide).

Les impactions alimentaires nécessitant une intervention endoscopique ont été rares au cours des études de phase III, avec un total de 2 cas rapportés sous placebo et aucun sous budésonide.

► Discussion

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- Ces études ne permettent pas de conclure sur l'intérêt de maintenir JORVEZA (budésonide) au long cours pour diminuer le risque d'impactions alimentaires ou prévenir l'évolution vers la fibrose et/ou la sténose œsophagienne. Seules des données comparatives à 48 semaines sont disponibles, durée trop courte dans cette maladie chronique dont l'évolution est généralement lente et sur plusieurs années. On peut par ailleurs s'interroger sur l'intérêt d'un traitement d'entretien pris en continu en comparaison à un traitement intermittent.
- Il n'existe actuellement pas de critère « standardisé » pour l'évaluation des traitements dans l'OeE, en particulier pas de définition consensuelle de la sévérité des symptômes. L'échelle d'évaluation des symptômes utilisée comme co-critère principal dans ces études n'ayant pas été utilisée dans d'autres études auparavant, le seuil de pertinence clinique a été fixé en partie arbitrairement¹⁷. Néanmoins, en l'absence de consensus sur un critère clinique, l'EMA a considéré cette échelle acceptable car elle tient compte des principaux symptômes cliniques de l'OeE.
- Au cours des études certains patients recevaient de façon concomitante un traitement par IPP, prescrit dans le cadre de l'OeE ou d'une autre indication. Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'éventuel impact de ce traitement sur les résultats observés. De même la prise en charge diététique, en parallèle du traitement médicamenteux, n'a pas été documentée dans ces études.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact de JORVEZA (budésonide) sur la morbidité des patients. L'impact sur l'évolution vers la fibrose ou la sténose œsophagienne et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, JORVEZA (budésonide) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert.

¹⁷ Assessment report Jorveza. Procedure No. EMEA/H/C/004655/0000. 09 November 2017.

07.5 Programme d'études

Le laboratoire prévoit la mise en place d'une étude (BUL-3/EER) dont l'objectif est d'évaluer un traitement d'entretien intermittent en comparaison à un traitement d'entretien ininterrompu chez les adultes et les adolescents.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif thérapeutique est d'obtenir à court terme est donc la rémission clinique et histologique, et à plus long terme de prévenir l'évolution vers la sténose œsophagienne responsable d'impactions itératives, de dysphagie et nécessitant des dilatations. Cette complication n'est cependant pas systématique chez tous les patients. L'amélioration des symptômes représente l'un des principaux objectifs du traitement. La rémission histologique permettrait de diminuer le risque d'évolution vers la sténose chez les patients qui ont une forme d'OeE débutante essentiellement inflammatoire (peu fibrosante).

L'objectif thérapeutique est d'obtenir une rémission à la fois histologique et clinique. La définition de la rémission n'est toutefois pas consensuelle. A plus long terme, il s'agit de prévenir l'évolution vers la fibrose ou la sténose œsophagienne responsable d'impactions itératives, de dysphagie et nécessitant des dilatations. Il n'est à ce jour pas formellement démontré que la rémission histologique permettrait de bloquer cette évolution.

La prise en charge des patients peut être médicamenteuse et/ou diététique (régime d'élimination le plus souvent). A l'heure actuelle, aucun médicament ne dispose d'une AMM dans l'OeE. Quand un traitement médicamenteux est proposé, les médicaments recommandés par les différentes sociétés savantes et largement utilisés hors AMM sont les IPP et les corticoïdes topiques en spray ou en solution visqueuse à déglutir (principalement le fluticasone et le budésonide). La maladie rechute systématiquement à l'arrêt de ces traitements : tous les traitements sont suspensifs¹⁸. Seul un protocole d'éviction/réintroduction des aliments potentiellement en cause peut représenter un traitement curatif à long terme. Néanmoins il est lourd et difficile à mettre en œuvre, rarement accepté par les patients (nécessité d'une endoscopie pour biopsies à chaque réintroduction, toutes les 6 semaines).

Place de JORVEZA (budésonide) dans la stratégie thérapeutique :

JORVEZA (budésonide sous forme de comprimés orodispersibles) est un traitement de 2ème intention qui doit être réservé aux patients adultes n'ayant pas répondu aux IPP utilisés hors AMM, seule population pour laquelle son efficacité et sa tolérance sont documentées versus placebo. En effet, JORVEZA (budésonide) a été évalué dans des études qui ont exclusivement inclus des patients chez qui une réponse clinico-histologique aux IPP avait été exclue après un traitement d'au moins 4 semaines avec une dose qui devait être au moins la dose standard selon le RCP.

JORVEZA (budésonide) est actuellement le seul médicament et notamment le seul corticoïde à disposer d'une AMM en France dans le traitement l'OeE et par conséquent il est le corticoïde de choix dans cette indication.

La place de JORVEZA (budésonide) par rapport aux médicaments actuellement prescrits hors AMM, IPP et corticoïdes en spray déglutis, ne peut être définie faute de données comparatives directes. En comparaison aux autres corticoïdes utilisés hors AMM, JORVEZA (budésonide) présente l'avantage d'une forme galénique mieux adaptée.

A ce jour, seules des données comparatives versus placebo à 48 semaines sont disponibles, durée trop courte dans cette maladie chronique dont l'évolution est généralement lente et sur plusieurs

¹⁸ Dellon, E. (2019). No Maintenance, no gain in long-term treatment of eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol, 17(3), 397-399.

années. Par conséquent, l'intérêt de maintenir JORVEZA (budésone) au long cours pour prévenir l'évolution vers la fibrose et/ou la sténose œsophagienne n'est pas démontré. Il existe par ailleurs des incertitudes sur l'intérêt d'un tel traitement d'entretien pris en continu en comparaison à un traitement intermittent. Une étude visant à documenter cet aspect est en cours.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► L'œsophagite à éosinophiles (OeE) est une pathologie œsophagienne chronique d'origine allergique et dysimmunitaire caractérisée par une réaction inflammatoire locale au sein de laquelle prédominent les éosinophiles. La plupart des allergènes responsables proviennent de l'alimentation. La maladie n'engage pas le pronostic vital et ne modifie pas l'espérance de vie, mais peut altérer la qualité de vie des patients et entraîner des complications à long terme telles que la fibrose œsophagienne, l'impaction alimentaire ou la nécessité de dilatation œsophagienne instrumentale pouvant conduire à des hospitalisations itératives. Chez l'adolescent et l'adulte, la dysphagie est au premier plan dans l'immense majorité des cas. Les patients sont habitués à vivre avec une dysphagie modérée, adaptent leur alimentation et ne consultent le plus souvent qu'en cas d'aggravation des symptômes ou en urgence en cas d'impaction alimentaire œsophagienne.

► JORVEZA (budésone) est un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important uniquement chez les patients non répondeurs aux IPP. Il n'est pas établi en dehors de cette population, faute de donnée.

► Il existe des alternatives médicamenteuses utilisées hors AMM (IPP et certains corticoïdes topiques ingérés). Le régime d'exclusion alimentaire est une alternative non médicamenteuse. (cf. paragraphe 5 « comparateurs cliniquement pertinents »).

► JORVEZA (budésone) est un traitement de 2^{ème} intention uniquement chez les patients non répondeurs aux IPP. Il n'a pas de place dans la prise en charge de l'œsophagite à éosinophiles en dehors de cette population faute de donnée (cf. paragraphe 8).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'absence de gravité de l'œsophagite à éosinophiles dans la grande majorité des cas,
- de sa faible prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert par des médicaments utilisés hors AMM et le régime d'éviction alimentaire,
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- de la réponse partielle apportée au besoin identifié en l'absence d'impact démontré à ce jour sur l'évolution vers la fibrose ou la sténose œsophagienne,

JORVEZA (budésone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par JORVEZA (budésone), comprimés orodispersibles, est :

- **important dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles chez l'adulte, uniquement chez les patients non répondeurs aux IPP,**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients répondeurs aux IPP, au regard des alternatives disponibles.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles (OeE) chez les adultes (âgés de plus de 18 ans) et aux posologies de l'AMM, uniquement chez les patients non répondeurs aux IPP.

Chez les patients répondeurs aux IPP, la Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

9.2.1 Traitement de l'œsophagite à éosinophiles chez les adultes non répondeurs aux IPP

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de JORVEZA (budésonide en comprimé orodispersible) par rapport au placebo sur le taux de rémission histologique et clinique (critère de jugement principal) à 6 semaines, et le maintien de cette rémission à 48 semaines, dans des études de phase III randomisées contrôlées ayant uniquement inclus des patients non répondeurs aux IPP,
- du profil de tolérance satisfaisant,
- du fait que JORVEZA (budésonide) dispose du meilleur niveau de preuve, les autres corticoïdes actuellement utilisés en 2^{ème} intention ne disposant pas d'AMM,

et malgré :

- l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme (notamment l'absence d'impact démontré sur l'évolution vers la sténose et la fibrose œsophagienne, principales complications de la maladie),

la commission de la Transparence considère que JORVEZA (budésonide) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'œsophagite à éosinophiles des patients adultes non répondeurs aux IPP.

9.2.2 Traitement de l'œsophagite à éosinophiles chez les adultes répondeurs aux IPP

Sans objet.

09.3 Population cible

La population cible de JORVEZA (budésonide) correspond aux patients adultes atteints d'une œsophagite à éosinophiles non répondeurs aux IPP.

Aucune étude épidémiologique française permettant d'estimer l'incidence ou la prévalence n'a été retrouvée.

D'après les données Orphanet, la prévalence de cette maladie en Europe pourrait être estimée à 1/2 370 chez l'adulte² (soit environ 42 pour 100 000). Après extrapolation à la population française¹⁹, et malgré les limites de cette estimation basée sur des études de faible niveau preuve conduite dans d'autres pays européens que la France, environ 22 000 patients auraient une œsophagite à éosinophiles en France.

¹⁹ Données INSEE disponibles au 1^{er} janvier 2020 : 52 641 954 personnes âgées de 18 et plus.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis définitif

D'après les données disponibles²⁰, on estime que les IPP permettraient d'obtenir une rémission clinique et histologique chez environ 50% des patients.

En conclusion, la population cible de JORVEZA (budésoude) est estimée à environ 11 000 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Le conditionnement proposé (boîte de 90 comprimés), permettant un traitement de 45 jours, est particulièrement adapté au traitement d'induction de 6 semaines.

S'agissant du traitement d'entretien, sa durée est à déterminer par le médecin traitant. Le conditionnement en boîte de 90 comprimés est adapté à 45 jours de traitement d'entretien.

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de l'étude BUL-3/EER dont l'objectif est d'évaluer l'intérêt d'un traitement d'entretien au long cours en comparaison à un traitement intermittent, chez l'adulte et l'adolescent.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 9 juillet 2020 Date d'adoption : 22 juillet 2020 Date d'examen des observations du laboratoire : 9 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Partie prenante : non Expertise externe : oui
Présentations concernées	<u>JORVEZA 1 mg, comprimés orodispersibles</u> B/90 (CIP : 34009 302 001 9 3) <u>JORVEZA 0,5 mg, comprimés orodispersibles</u> B/90 (CIP : 34009 550 745 5 7)
Demandeur	DR. FALK PHARMA GmbH
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 08/01/2018 Rectificatif du 04/04/2020 : AMM en traitement d'entretien au long cours L'octroi de l'AMM s'accompagnait d'une demande d'étude permettant d'évaluer JORVEZA (budésoude) en traitement d'entretien pour le maintien de la rémission clinico-pathologique chez les patients atteints d'OeE (étude BUL2/EER), dont les résultats ont été déposés dans le cadre de ce dossier.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament de prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en hépato-gastro-entérologie. Renouvellement non restreint. Médicament orphelin (05/08/2013)
Code ATC	A07EA06 Tube digestif et métabolisme - Corticostéroïdes à action locale

²⁰ Lucendo, A., Molina-Infante, J., Arias, Á., von Arnim, U., Bredenoord, A., Bussmann, C., et al. (2017). Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology J*, 5(3), 335-58.

