

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

dupilumab

DUPIXENT 300 mg,

solution injectable en seringue préremplie ou stylo prérempli

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 27 novembre 2024

- Œsophagite à éosinophiles
- Adulte / Adolescent (≥ 12 ans et ≥ 40 kg)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'extension d'indication suivante : « traitement de l'œsophagite à éosinophiles, chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements médicamenteux conventionnels ».

Place dans la stratégie thérapeutique	Dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles, chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg, DUPIXENT (dupilumab) est indiqué en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements médicamenteux conventionnels (régime, IPP et budésonide orodispersible).
Service médical rendu (SMR)	FAIBLE
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none">– de la démonstration de la supériorité du dupilumab 300 mg en solution injectable par rapport au placebo dans deux études de phase 3 randomisées chez des patients majoritairement en échec à un traitement par IPP mais chez des patients pour moitié non cortico-résistants ce qui rend l'évaluation du bénéfice dans la population concernée par l'indication (cortico-résistante) difficile, la taille des effectifs étant par ailleurs faible,– d'une taille d'effet à l'échelle DQS au mieux modeste¹ sur la dysphagie,– de la pertinence clinique discutable du co-critère de jugement principal portant sur la proportion de patients ayant atteint un nombre maximal d'éosinophiles intraépithéliaux ≤ 6 EOS/CFG,

¹ Hudgens S et al. Psychometric validation of the Dysphagia Symptom Questionnaire in patients with eosinophilic esophagitis treated with budesonide oral suspension. Journal of Patient-Reported Outcomes 2017 ;1:3. DOI 10.1186/s41687-017-0006-5.

- de l'absence d'effet démontré sur les impactions alimentaires, et sur l'évolution vers une fibrose de la muqueuse œsophagienne,
- d'un profil de tolérance au long cours restant à établir à la posologie préconisée dans cette indication, double de celle préconisée dans les autres indications de l'AMM,
- de l'absence d'effet démontré sur la qualité de vie,

la Commission de la transparence considère que DUPIXENT 300 mg, solution injectable (seringue ou stylo prérempli) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de l'œsophagite à éosinophiles chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans et d'au moins 40 kg.

Population cible

La population cible est estimée comprise entre 3 000 et 4 000 patients adultes et enfants de plus de 12 ans dans cette indication de l'AMM.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Etude de phase 3 LIBERTY EoE TREET	10
3.3 Profil de tolérance	19
3.3.1 Profil de tolérance du dupilumab	19
3.3.2 Données issues des PSUR/PBRER	20
3.3.3 Plan de gestion des risques (PGR)	20
3.4 Données d'utilisation	21
3.5 Modification du parcours de soins	21
3.6 Programme d'études	21
4. Discussion	22
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	24
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	24
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	24
5.3 Service Médical Rendu	24
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	25
5.5 Population cible	25
5.6 Autres recommandations de la Commission	26

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Novembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication. Modification des conditions d'inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « DUPIXENT est indiqué dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles, chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements médicamenteux conventionnels. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	dupilumab (code D11AH05) DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie – Boîte de 2 seringues préremplies de 2 ml avec dispositif de sécurité de l'aiguille (CIP : 34009 301 166 4 7) DUPIXENT 300 mg, solution injectable en stylo préremplie – Boîte de 2 stylos préremplis de 2 ml (CIP : 34009 301 991 9 0)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Sanofi Winthrop Industrie (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure européenne centralisée) : 26/09/2017 (dermatite atopique chez l'adulte) Date des rectificatifs et teneur : 23/01/2023 (extension indication dans l'œsophagite à éosinophiles, chez l'adulte et l'adolescent).
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle (PIH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) (en dermatologie, en pneumologie, en médecine interne, en pédiatrie, en oto-rhino-laryngologie, en allergologie ou en hépato-gastro-entérologie). Statuts particuliers – Médicament d'exception – Refus d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 10/11/2022.
Posologie dans l'indication évaluée	« La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus est de 300 mg administrés toutes les semaines (1x/semaine). Le dupilumab 300 mg 1x/semaine n'a pas été étudié chez les patients atteints d'œsophagite à éosinophiles (OeE) dont le poids corporel est inférieur à 40 kg. Le dupilumab est destiné à un traitement au long cours. Le dupilumab 300 mg 1x/semaine a été étudié jusqu'à 52 semaines. Populations spéciales Sujets âgés (≥ 65 ans) : aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés. Insuffisance rénale : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Les données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont très limitées.

	<p>Insuffisance hépatique : aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.</p> <p>Poids corporel : aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction du poids corporel pour les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'œsophagite à éosinophiles. Pour plus de précision, se référer au RCP. »</p>
Classe pharmacothérapeutique	Nouvelle classe pharmacothérapeutique dans cette indication. Le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 inhibant la signalisation des interleukine-4 et -13 des cytokines.
Mécanisme d'action	Le mécanisme d'action du dupilumab n'est pas totalement élucidé. Le blocage des deux cytokines diminue plusieurs médiateurs de l'inflammation de type 2 contribuant à la physiopathologie de l'EoE.
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>En Europe, DUPIXENT a l'AMM dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles par procédure centralisée le 23/01/2023. A ce jour, cette spécialité est prise en charge en Allemagne et aux Pays-Bas. Une demande de prise en charge est en cours d'évaluation en Belgique, en Italie et en Espagne.</p> <p>DUPIXENT a l'AMM aux Etats-Unis depuis le 20/05/2022 dans la prise en charge de l'œsophagite à éosinophiles chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus et de plus de 40 kg.</p>
Autres indications de l'AMM	<p>DUPIXENT est également indiqué dans le traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique, et chez les enfants âgés de 6 mois à 11 ans dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 11 ans qui nécessite un traitement systémique. – de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée <ul style="list-style-type: none"> • chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme, • chez les enfants âgés de 6 à 11 ans qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose moyenne à élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme. – additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie. – du prurigo nodulaire (PN) modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. <p>Cf. RCP.</p>
Rappel des évaluations précédentes	<p>Dermatite atopique :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Modérée à sévère chez les adultes qui nécessitent un traitement systémique : SMR important et ASMR III dans la stratégie de prise en charge en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine, et SMR insuffisant chez les patients en échec de traitements topiques et naïfs de traitement systémique (avis du 11 juillet 2018). – Modérée à sévère chez les adolescents âgés de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique : SMR important et ASMR III dans la stratégie de prise en charge (avis du 11 mars 2020).

	<ul style="list-style-type: none"> – Sévère chez les enfants âgés de 6 à 11 ans qui nécessitent un traitement systémique : SMR important et ASMR III dans la stratégie de prise en charge (avis du 21 avril 2021). – Sévère chez l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique : SMR important et ASMR III dans la stratégie de prise en charge (avis du 19 avril 2023). DUPIXENT (dupilumab) a fait l'objet d'un accès précoce dans cette indication. <p>Asthme sévère associé à une inflammation de type 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus insuffisamment contrôlés par des corticoïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme : SMR important et ASMR IV dans la stratégie de prise en charge (avis du 11 décembre 2019). – Chez les enfants âgés de 6 à 11 ans insuffisamment contrôlés par des corticoïdes inhalés (CSI) à dose moyenne à élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme : SMR important et ASMR IV par rapport au traitement standard par corticoïdes inhalés (CSI) à dose élevée associés à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA) (avis du 01 juin 2022). <p>Polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlée par des corticoïdes systémiques et la chirurgie chez les adultes : SMR important et ASMR IV dans la stratégie de prise en charge dans la population de remboursement (avis du 16 septembre 2020)⁹.</p> <p>Prurigo nodulaire : Modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique : SMR important et ASMR III dans la prise en charge du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique (avis du 22 mars 2023)¹⁰. DUPIXENT (dupilumab) fait l'objet d'un accès précoce dans cette indication</p>
<p>Evaluation par la Commission</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 28 août 2024. • Date d'adoption : 11 septembre 2024. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 27 novembre 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui (APEMA) – Expertise externe : Oui.

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'œsophagite à éosinophiles (OeE) est une maladie chronique inflammatoire de l'œsophage d'origine immuno-allergique. Elle est d'évolution très lentement progressive, sans retentissement sur l'espérance de vie, mais il y a un risque d'évolution vers les formes fibro-sténosantes. Le taux de sténose est de 17% après 2 ans en cas de maladie non traitée, de 39% après 5 à 8 ans et de 71% après 20 ans. Le risque de sténose augmente de 9% par an en cas de maladie non traitée.

Elle survient sur un terrain allergique et est caractérisée par une infiltration de la muqueuse œsophagienne par des polynucléaires éosinophiles (par définition > 15/champ ou > 60/mm²). L'aspect typique en endoscopie n'est présent que moins d'une fois sur deux ; le diagnostic est histologique.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

L'OeE est généralement sans caractère habituel de gravité avec des symptômes spontanément fluctuants. Chez l'adolescent et l'adulte, elle se manifeste principalement par la dysphagie et les impactions alimentaires (30% des cas) se traduisant par un blocage alimentaire avec douleurs thoraciques fortes et sensation d'étouffement nécessitant une hospitalisation en urgence pour retrait endoscopique de l'aliment. Chez les enfants, les symptômes sont plus polymorphes à type de vomissements, perte de poids, pyrosis, odynophagie.

La principale complication, outre la gêne fonctionnelle et l'altération de la qualité de vie (anxiété, dépression, absentéisme scolaire ou professionnel) du fait des symptômes, est la survenue de sténoses fibreuses de l'œsophage dont l'incidence augmenterait avec la durée de la maladie selon des données d'études rétrospectives (jusqu'à 8 patients sur 10). Ces sténoses sont présumées être liées à l'inflammation chronique de type TH2. Il n'y a pas de risque documenté de dégénérescence cancéreuse.

Épidémiologie

L'œsophagite à éosinophiles (OeE) est une pathologie de reconnaissance récente, rare. Son incidence est approximativement de 7,7/100 000 et sa prévalence de 34,4/100 000 habitants et de 42,2/100 000 adultes en Europe et en Amérique du Nord, estimée à 50 pour 100 000 personnes selon les recommandations françaises de 2024. L'incidence semble augmenter mais ceci est peut-être dû en partie à la pratique plus fréquente des biopsies œsophagiennes au cours des endoscopies hautes et à la meilleure connaissance de la pathologie. L'OeE affecte préférentiellement les enfants et les jeunes adultes avec une prédominance masculine.

2.2 Prise en charge actuelle

Des recommandations françaises pour le diagnostic et la prise en charge de l'œsophagite à éosinophiles chez l'adulte ont été publiées en 2024². Il existe des recommandations internationales dont un consensus européen de 2017³, des recommandations américaines (2020⁴) et de sociétés savantes anglaises⁵. Un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour l'œsophagite à éosinophiles de l'enfant a été élaboré par la HAS (2022⁶).

Le **diagnostic** d'OeE ne peut pas reposer seulement sur les signes cliniques évocateurs (dont la dysphagie) mais doit être confirmé une endoscopie œsogastroduodénale avec biopsies étagées. Un aspect endoscopique normal est observé chez 17% des adultes atteints d'OeE. Il est recommandé de réaliser une endoscopie digestive haute avec a minima 6 biopsies étagées prélevées à au moins 2 niveaux. Le diagnostic est confirmé si un nombre supérieur ou égal de 15 éosinophiles par champ à fort grossissement (CFG) est décompté.

Les **traitements** ont été recommandés pour une période de huit semaines ce qui permettait un contrôle symptomatique mais avec de fréquentes rechutes. Actuellement, selon les recommandations internationales et de la SNFGE, les objectifs du traitement sont le soulagement symptomatique, la rémission

² Zerbib F. et al. Recommandations françaises pour le diagnostic et la prise en charge de l'œsophagite à éosinophiles chez l'adulte. (2024). <https://www.snfge.org/>

³ Lucendo A. et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017;5(3):335-358.

⁴ Hirano, I. et al. AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124(5):416-423.

⁵ Dhar A. et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut* 2022;71(8):1459-1487. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327326. Epub 2022 May 23.

⁶ Centre de référence des affections chroniques et malformatives de l'œsophage & (CRACMO). PNDS OESOPHAGITE A EOSINOPHILES CHEZ L'ENFANT. (2022).

histologique et la prévention des rechutes et de la sténose œsophagienne. La symptomatologie n'est pas toujours corrélée à l'activité de la maladie et elle n'est pas suffisante pour évaluer la réponse au traitement et l'évolution de la maladie. Un traitement d'entretien qui est la poursuite du traitement efficace sur les symptômes est proposé. Les nouvelles recommandations conseillent également un contrôle de la réponse histologique entre 6 et 12 semaines. En effet « même si ce n'est pas démontré sur le très long terme, l'obtention de la rémission histologique (nombre maximal d'éosinophiles intra-épithéliaux permettrait de diminuer le risque d'évolution fibrosante et donc les complications. » (SNFGE 2024).

La prise en charge des patients peut être diététique et/ou médicamenteuse et est décidée en concertation avec le patient. Selon les recommandations françaises, le consensus européen et les recommandations britanniques, les traitements de 1^{ère} intention sont :

- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) utilisés hors AMM sont efficaces pour induire une réponse clinique et histologique dans l'œsophagite à éosinophiles. Ils représentent un traitement de 1^{ère} ligne. Ils doivent être prescrits 2 fois par jour pour au moins 8 à 12 semaines pour obtenir une réponse clinique et histologique (recommandation française).
- Les corticoïdes topiques oraux : principalement la fluticasone et le budésonide⁷ en spray ou solution visqueuse à déglutir, utilisés hors AMM, ou le budésonide orodispersible (JORVEZA) – en 2^{ème} intention après échec des IPP selon les recommandations françaises. JORVEZA est le seul corticoïde topique oral ayant obtenu une AMM européenne dans la prise en charge de l'OeE de l'adulte. Le budésonide orodispersible, après échec des inhibiteurs de la pompe à protons, est efficace pour induire une réponse clinique et histologique dans l'œsophagite à éosinophiles.
- Les corticoïdes systémiques ne sont pas recommandés.
- Le régime d'éviction de 1 à 6 groupes d'aliments est une alternative au traitement médicamenteux dans l'œsophagite à éosinophiles. Une approche thérapeutique par régime d'éviction empirique peut être proposée aux patients motivés à rechercher l'aliment ou les aliments responsables de leur maladie œsophagienne, intolérants aux traitements pharmacologiques ou inquiets des effets secondaires à long terme. Un régime d'éviction doit être encadré par un diététicien expérimenté dans le domaine (recommandation française).

Selon la recommandation française, « l'arrêt de suivi et/ou de traitement peut conduire à une évolution plus fréquente vers la fibrose qu'un suivi régulier. Toutefois, les données prospectives manquent pour connaître l'histoire naturelle de la maladie et évaluer le risque de fibrose chez un patient donné. Un traitement intermittent « à la demande » en fonction des symptômes semble peu adapté car les symptômes sont mal corrélés à l'activité histologique de la maladie. A ce jour, il est recommandé de poursuivre un traitement d'entretien mais beaucoup des questions restent en suspens : quels patients ont un risque élevé de sténose et dans quel délai ? Quels sont les objectifs d'un traitement à long terme ? Quelle est l'efficacité des traitements à long terme (les données prospectives disponibles n'excèdent pas 3 ans de traitement) ? Les traitements au long cours peuvent-ils prévenir ce risque ? Un traitement intermittent est-il possible ? Comment évaluer l'observance thérapeutique ? »

Aucun des traitements actuels n'a montré, prescrit au long cours, qu'il réduisait le risque de survenue de sténose fibreuse de l'œsophage.

Les situations où les patients sont en échec aux IPP et aux corticoïdes sont exceptionnelles du fait de l'histoire naturelle de la maladie.

⁷ Le budésonide en comprimés orodispersibles (JORVEZA[®]) n'était pas disponible lors de la rédaction du consensus européen en 2017.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

En cas d'échec aux IPP et aux corticoïdes topiques, il n'y a pas de comparateur médicamenteux cliniquement pertinent.

→ Traitements non-médicamenteux

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

En cas de sténose ou d'impactions alimentaires, le traitement n'est pas médical mais interventionnel (dilatations).

2.3 Couverture du besoin médical

En dehors du traitement interventionnel (dilatation) en cas d'impactions alimentaires, le besoin médical n'est donc, en cas d'échec aux traitements conventionnels par IPP et corticoïdes locaux (JORVAZA en particulier), actuellement que partiellement couvert par les régimes d'exclusion, notamment chez les adolescents.

La prise en charge par les traitements médicamenteux disponibles ne permet pas par ailleurs de réduire le risque d'évolution vers une fibrose œsophagienne.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de DUPIXENT (dupilumab) dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles repose sur l'étude de phase III LIBERTY EoE TREET (clinical trials.gov : NCT03633617 ; R668-EE-1774⁸) contrôlée versus placebo, dont l'objectif était de démontrer la supériorité d'efficacité du dupilumab par rapport au placebo après 24 semaines de traitement et d'évaluer sa tolérance chez des adultes et adolescents (âgés de 12 à 17 ans et d'au moins 40 kg) jusqu'à la semaine 64, en échec d'un traitement par IPP à fortes doses.

A noter que le plan de développement comprend aussi une étude de phase II (étude R668-EE-1324), contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, d'une durée de 12 semaines, dont l'objectif était d'évaluer l'effet du dupilumab (dose de charge de 600 mg suivie d'une dose de 300 mg QW) chez des patients adultes atteints d'OeE. Une période de suivi post-traitement de 16 semaines était prévue. Les résultats de cette étude préliminaire (de preuve de concept) ne sont pas décrits.

⁸ Dellon E. S. et al. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. N Engl J Med 2022;387:2317-30.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude de phase 3 LIBERTY EoE TREET

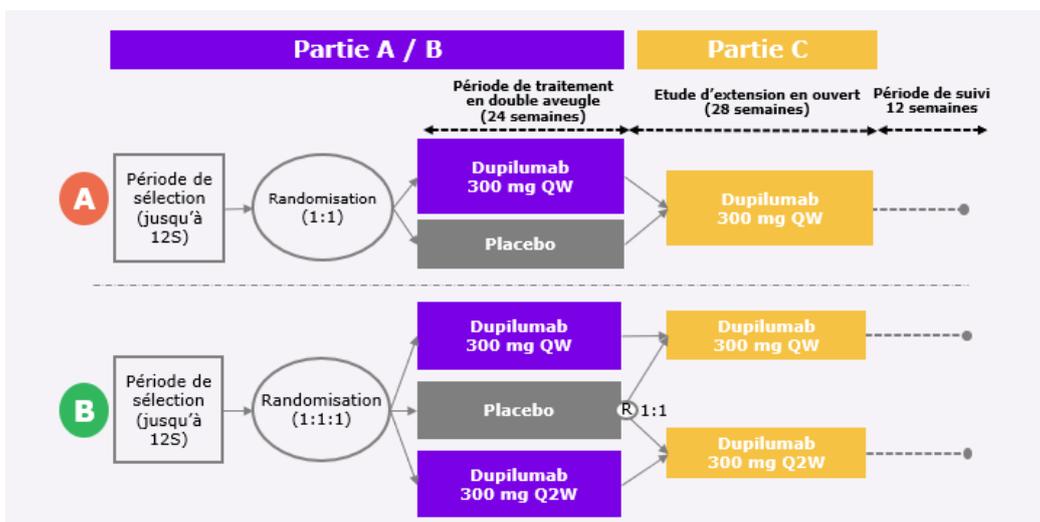
Objectif et schéma de l'étude

L'étude LIBERTY EoE TREET, réalisée entre 2018 et 2021, comprend trois parties distinctes : deux sous-études distinctes, réalisées indépendamment (selon des schémas distincts) pendant 24 semaines (parties A et B), et une phase d'extension des parties A et B selon un suivi non comparatif ouvert de 28 semaines additionnelles (partie C).

Les parties A⁹ et B¹⁰ sont deux études de phase 3, comparatives versus placebo, randomisées, en double aveugle, respectivement en 2 ou 3 groupes parallèles. Leur objectif, similaire, était de démontrer la supériorité du dupilumab par rapport au placebo sur des critères histologiques et cliniques chez des patients adultes, adolescents et enfants de 12 ans et plus atteints d'OeE après 24 semaines de traitement.

Pour être inclus dans les parties A ou B, un diagnostic documenté d'OeE en échec après au moins 8 semaines d'un traitement par IPP à forte dose était nécessaire ainsi que des antécédents documentés par le patient d'au moins 2 épisodes de dysphagie (avec prise de solide) en moyenne par semaine au cours des 4 semaines précédant la sélection, et d'au moins 4 épisodes au cours des 2 semaines précédant l'inclusion dont au moins 2 ayant nécessité la prise de liquides, une toux ou des vomissements ou des soins médicaux pour obtenir un soulagement ; score DSQ (Dysphagia Symptom Questionnaire) à l'inclusion ≥ 10 . **A noter que les patients ne pouvaient pas être inclus s'ils avaient été traités par corticoïdes topiques oraux au cours des 8 semaines précédant la date d'inclusion.**

Le schéma des 3 parties de l'étude est résumé sur la figure ci-dessous :



Traitements reçus

Dans la partie A, les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) dans l'un des deux groupes suivants :

- groupe dupilumab : 300 mg une fois par semaine par voie SC
- groupe placebo.

⁹ Partie A : Dates de recrutement (1er patient inclus - dernière visite du dernier patient) : 24/09/2018 – 08/05/2020. Étude conduite dans 26 centres dans 2 pays (Espagne et États-Unis).

¹⁰ Partie B : Dates de recrutement (1er patient inclus - dernière visite du dernier patient) : 12/08/2019 – 09/09/2021. Étude conduite dans 69 centres dans 11 pays (2 centres en France dont 1 actif ayant inclus 1 patient).

Dans la partie B, les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1:1) dans l'un des trois groupes suivants :

- groupe dupilumab QW : 300 mg une fois par semaine par voie SC
- groupe dupilumab Q2W : 300 mg toutes les deux semaines par voie SC
- groupe placebo.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : âge (≥ 18 ans ou ≥ 12 à < 18 ans) et utilisation ou non d'IPP à l'inclusion.

Les patients prenant déjà des IPP à la visite de sélection ou chez lesquels un traitement par IPP avait été instauré pendant la période de sélection poursuivaient l'IPP.

Les traitements concomitants non autorisés (jusqu'à la semaine 52) comprenaient les corticoïdes topiques oraux et systémiques ; les procédures concomitantes non autorisées (jusqu'à la semaine 52) étaient les procédures chirurgicales majeures électives ; la dilatation de l'œsophage et l'instauration ou la modification d'un régime alimentaire d'éviction.

En cas d'administration de traitements de secours pour l'OeE (corticoïdes systémiques ou topiques, dilatation œsophagienne), le patient était considéré en échec de traitement.

Critères de jugement

Co-critères de jugement principaux :

- proportion de patients atteignant un nombre maximal d'éosinophiles intra-épithéliaux œsophagiens ≤ 6 EOS/CFG à la 24^{ème} semaine, et :
- variation en valeur absolue du score de dysphagie (DSQ) entre l'inclusion et la semaine 24.

Gestion des données manquantes : si un patient avait une valeur manquante pour la réponse histologique (à la visite de la semaine 24) pour des raisons non liées à la COVID-19, le patient était classé comme non-répondeur à la semaine 24. Une méthode d'imputation multiple (IM) a été appliquée pour les réponses histologiques manquantes dues à la COVID-19. En cas de valeur manquante sur le score DSQ à la semaine 24, la méthode d'imputation multiple (IM) était utilisée. *Pour la variation en valeur absolue par rapport à l'inclusion du DSQ, une même méthode d'IM a été utilisée pour tous les points temporels ultérieurs à l'utilisation du traitement de secours. Les détails de ces imputations, comme les analyses de sensibilité utilisant une approche LOCF (last observation carried forward) ou par point de bascule (tipping point) sont spécifiés dans le plan d'analyse statistique.*

Critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha par hiérarchisation :

Procédure hiérarchique des critères d'efficacité pour la partie A	Dupilumab QW	Procédure hiérarchique des critères d'efficacité pour la partie B	Dupilumab QW	Dupilumab Q2W
- Proportion de patients atteignant un nombre maximal d'éosinophiles intra-épithélial ≤ 6 EOS/CFG à la semaine 24 ; - Variation en valeur absolue du score de dysphagie DSQ entre l'inclusion et la 24ème semaine.	1	- Proportion de patients atteignant un nombre maximal d'éosinophiles intra-épithélial ≤ 6 EOS/CFG à la semaine 24 ;	1	3
Variation en pourcentage du score de dysphagie DSQ entre l'inclusion et la 24ème semaine	7	- Variation en valeur absolue du score de dysphagie DSQ entre l'inclusion et la 24ème semaine.		
Variation en % du nombre maximal d'éosinophiles intra-épithéliaux de l'œsophage à la semaine 24 par rapport à l'inclusion	2	Variation en pourcentage du score de dysphagie DSQ entre l'inclusion et la 24ème semaine	2	4

Variation en valeur absolue du grade histologique moyen selon le score EoEHSS à la semaine 24 par rapport à l'inclusion	3	Variation en % du nombre maximal d'éosinophiles intra-épithéliaux de l'œsophage à la semaine 24 par rapport à l'inclusion	5	8
Variation en valeur absolue du stade histologique moyen selon le score EoEHSS à la semaine 24 par rapport à l'inclusion	4	Variation en valeur absolue du grade histologique moyen selon le score EoEHSS à la semaine 24 par rapport à l'inclusion	6	9
Variation en valeur absolue du score endoscopique EoE-EREFS à la semaine 24 par rapport à l'inclusion	5	Variation en valeur absolue du stade histologique moyen selon le score EoEHSS à la semaine 24 par rapport à l'inclusion	7	10
Proportion de participants atteignant un taux d'éosinophiles intraépithéliaux <15 EOS/CFG à la semaine 24	6	Variation en valeur absolue du score endoscopique EoE-EREFS à la semaine 24 par rapport à l'inclusion	11	12
Score NES de la variation relative entre l'inclusion et S24 de la signature transcriptomique du panel de diagnostic de l'OeE (EDP)	8	Proportion de participants atteignant un taux d'éosinophiles intraépithéliaux <15 EOS/CFG à la semaine 24	13	14
Score NES de la variation relative entre l'inclusion et S24 de la signature transcriptomique de l'inflammation de type 2	9	Score NES de la variation relative entre l'inclusion et S24 de la signature transcriptomique du panel de diagnostic de l'OeE (EDP)	15	17
		Score NES de la variation relative entre l'inclusion et S24 de la signature transcriptomique de l'inflammation de type 2	16	18

Ces critères visent à évaluer l'effet du dupilumab sur la réponse histologique et endoscopique à l'aide des scores EoEHSS (évolution des modifications histologiques de l'œsophage) et EREFS (évolution des anomalies endoscopiques de l'œsophage).

3.2.1.1 Résultats de la Partie A de l'étude

Population

Partie (cohorte) A : 81 patients ont été randomisés, 39 patients dans le groupe placebo et 42 dans le groupe dupilumab QW. Parmi eux, 78 (96,3%) ont terminé le traitement conformément au protocole, et 73 (90,1%) effectué la visite de la semaine 24 correspondant à la fin de la période de traitement en double aveugle et sont entrés dans la partie C. La majorité étaient des hommes (60,5%). L'âge médian était de 30 ans (13 à 62 ans), avec 24,7% de patients (20 patients) adolescents (de ≥12 à <18 ans) et 75,3% de patients adultes. Aucun n'avait plus de ≥ 65 ans.

Les populations d'analyses sont ont été les suivantes pour la partie A :

	Placebo	Dupilumab QW	Total
Population randomisée, n	39	42	81
Population ITT, n (%)	39 (100%)	42 (100%)	81 (100%)
Population PP, n (%)	34 (87,2%)	37 (88,1%)	71 (87,7%)
Population de tolérance, n (%)	39 (100%)	42 (100%)	81 (100%)

Les patients inclus sont fortement symptomatiques et sévères, avec :

- une durée médiane de la maladie allant de 3,3 ans (groupe placebo) à 4,1 ans (groupe dupilumab) ;
- une numération maximale moyenne des éosinophiles dans trois régions de l'œsophage (proximale, moyenne et distale) à l'inclusion de $89,3 \pm 48,29$ EOS/CFG ;
- un score DSQ moyen de $33,6 \pm 12,41$ et près de deux-tiers des patients (60,5%) reportant une dysphagie plus de 10 jours sur 14 ;
- un score endoscopique total moyen de l'EREFS de $6,3 \pm 2,83$ points caractérisant l'inflammation et la fibrose du tissu œsophagien ;
- plus des deux tiers ayant déjà reçu des corticoïdes topiques oraux pour le traitement de l'OeE (60/81 patients soit 74,1%) ; le traitement par corticoïdes topiques a été jugé inefficace pour 73,3 % d'entre eux (44/60 patients) ;
- près de la moitié des patients ayant déjà subi des dilatations œsophagienne (43,2%), avec en moyenne 2 dilatations témoignant de la présence de sténoses et de non-contrôle de la maladie ;
- et 37% des patients déjà traités par corticoïdes topiques oraux et par dilatation œsophagienne.

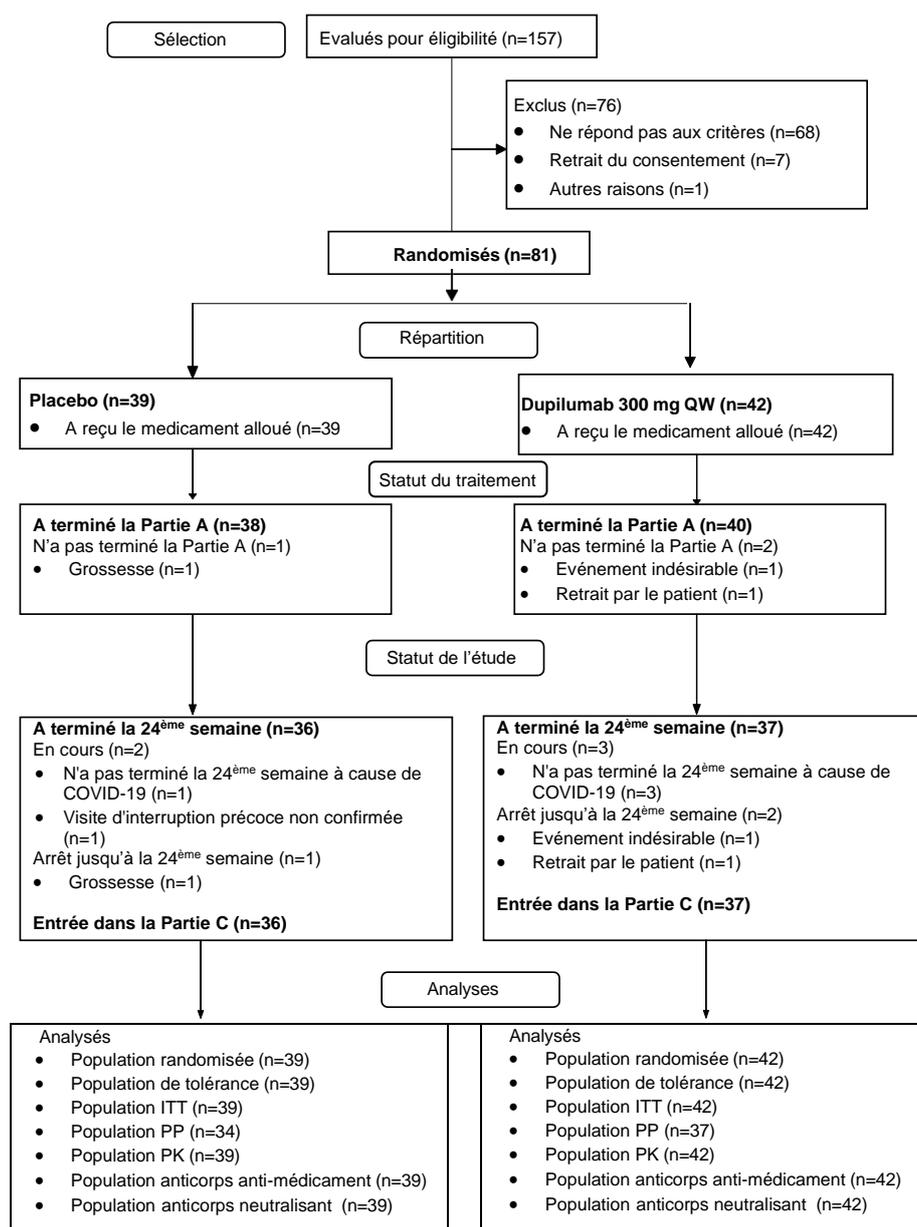


Figure 1. Répartition des patients dans la partie A et C de l'étude.

Traitements au cours de l'étude par corticoïdes topiques oraux ou systémiques

Au cours de l'étude, 5 patients (6,2 %) ont reçu au moins 1 corticoïde topique oral ou systémique (4 patients (10,3%) dans le groupe placebo et 1 patient (2,4%) dans le groupe dupilumab). Les 4 patients du groupe placebo ont reçu les corticoïdes topiques/systémiques comme médicament de secours. Pour le patient du groupe dupilumab, la prise de corticoïde a été arrêtée le jour d'instauration du dupilumab.

Résultats pour les co-critères de jugement principal

Proportion de patients ayant atteint un nombre maximal d'éosinophiles intraépithéliaux ≤ 6 EOS/CFG : à la 24^{ème} semaine, cette proportion a été plus importante dans le groupe dupilumab (59,5%) que dans le groupe placebo (5,1 %), avec une différence en faveur du dupilumab de 55,3%, $p < 0,0001$.

Tableau 1. Proportion de patients avec un nombre maximal d'éosinophiles intra-épithéliaux ≤ 6 EOS/CFG à la semaine 24, population ITT (source : rapport d'étude partie A, tableau 20)

	Placebo (N=39)	Dupilumab QW (N=42)
Proportion de patients avec un nombre maximal d'éosinophiles intra-épithéliaux ≤ 6 EOS/CFG à la semaine 24, n (%)	2 (5,1%)	25 (59,5%)
IC95 %	[0,63 ; 17,32]	[43,28 ; 74,37]
Différence dupilumab - placebo [IC 95%]	55,3 [39,58 ; 71,04]	
p-value	<0,0001	

Les valeurs après la première utilisation d'un traitement de secours ont été considérées comme manquantes (censure).

Variation en valeur absolue du score DSQ par rapport à l'inclusion : la supériorité du dupilumab versus placebo a été démontrée sur le score de dysphagie, score total DSQ à la semaine 24. La différence moyenne des moindres-carrés entre dupilumab et placebo a été de **-12,32 points, p=0,0004**.

L'amélioration de la dysphagie dans le groupe dupilumab, de - 21,92 points, est considérée comme cliniquement pertinente (supérieure à la CID définie pour ce score à - 13,5 points). **Ce qui n'est pas le cas pour la différence entre les deux groupes : -12,32, IC_{95%} [- 19,11 ; -5,54], p = 0,0004.**

Tableau 2. Variation en valeur absolue du score DSQ par rapport à l'inclusion, méthode d'imputabilité multiple avec données manquantes en cas de traitement de secours, population ITT.

	Placebo (N=39)	Dupilumab QW (N=42)
Moyenne à l'inclusion (ET)	35,13 (12,113)	32,25 (12,661)
Nombre de patients/ nombre de patients imputés	28/11	38/4
Variation moyenne des moindres-carrés (ET)	-9,60 (2,785)	-21,92 (2,526)
IC95%	[-15,056 ; -4,136]	[-26,870 ; -16,967]
Variation moyenne (ET)	-8,78 (15,180)	-20,45 (14,552)
Différence moyenne des moindres-carrés dupilumab - placebo [IC 95%]	-12,32 [- 19,11 ; -5,54]	
p-value	0,0004	

Analyses en sous-groupes : de nombreuses analyses, pré-spécifiées au protocole, ont été réalisées sur les deux co-critères principaux dans différents sous-groupes dont l'âge (≥ 12 à < 18 ans [adolescents] ou ≥ 18 ans [adultes]) et de caractéristiques de la maladie (y compris la durée de l'OeE [< 5 ans ou ≥ 5 ans], les antécédents d'utilisation antérieure de stéroïdes topiques). Ces analyses donnent des résultats cohérents dans l'ensemble des sous-groupes analysés. Les tests d'interaction effectués n'ont pas mis en évidence de différence d'effet traitement selon les sous-groupes.

Résultats des critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha global

Compte tenu de la démonstration de la supériorité du dupilumab versus placebo sur les deux co-critères principaux, l'objectif principal de la partie A de l'étude a été atteint. Les critères secondaires ont ainsi été analysés dans le cadre de la procédure hiérarchique. Un bénéfice du dupilumab par rapport au placebo a été observé sur l'ensemble de ces critères. En particulier, la variation moyenne des moindres carrés du nombre maximal des éosinophiles intra-épithéliaux à la semaine 24 par rapport à

l'inclusion a été de -71,24% dans le groupe dupilumab et de - 2,98% dans le groupe placebo, soit une différence significative entre les deux groupes de - 68,26% ($p < 0,0001$). Le traitement par dupilumab a entraîné une amélioration significative du score endoscopique EoE-EREFS par rapport au placebo à la semaine 24, avec une différence moyenne des moindres carrés du score par rapport à l'inclusion significative entre les deux groupes de - 2,9 points, IC_{95%} [-3,91 ; -1,84], $p < 0,0001$.

3.2.1.2 Résultats de la Partie B de l'étude

Dans la mesure où le schéma posologique validé par l'AMM est de 300 mg une fois par semaine (QW), les résultats d'efficacité du groupe dupilumab 300 mg toutes les deux semaines (Q2W) ne sont pas présentés.

Population

Partie (cohorte) B : 240 patients ont été randomisés dans l'un des 3 groupes de traitement : 80 patients dans le groupe dupilumab 300 mg une fois par semaine (QW), 81 dans le groupe dupilumab 300 mg une fois toutes les deux semaines (Q2W) et 79 dans le groupe placebo. Huit patients (3,3%) ont arrêté prématurément le traitement, le plus souvent suite à la survenue d'un événement indésirable (2 dans le groupe placebo, 1 dans le groupe dupilumab QW et 1 dans le groupe dupilumab Q2W). Douze patients (5 sous placebo, 5 sous dupilumab QW et 2 sous dupilumab Q2W) ont arrêté l'étude à la semaine 24. La raison la plus fréquente d'arrêt prématuré a été un événement indésirable (5/240 patients ; 2,1%), rapporté chez 2 patients du groupe placebo, 1 patient du groupe dupilumab QW et 2 patients du groupe dupilumab Q2W.

Les populations d'analyses sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 3. Populations d'analyse de l'étude (source : rapport d'étude partie B, tableau 5)

	Placebo	Dupilumab Q2W	Dupilumab QW	Total dupilumab	Total
Population randomisée, n	79	81	80	161	240
Population ITT, n (%)	79/79 (100%)	81/81 (100%)	80/80 (100%)	161/161 (100%)	240/240 (100%)
Population de tolérance, n (%)	78 (98,7%)	81 (100%)	80 (100%)	161 (100%)	239 (99,6%)

La majorité des patients inclus sont des hommes (63,8%). L'âge moyen est de $28,1 \pm 13$ ans, avec près d'un tiers (N =79 ; 32,9%) d'adolescents (âgés de ≥ 12 à < 18 ans).

Le profil des patients inclus est sévère et très symptomatique, avec :

- une durée médiane de la maladie d'environ 4 ans ;
- une numération maximale moyenne d'éosinophiles dans trois régions de l'œsophage (proximale, moyenne et distale) à l'inclusion de $87,1 \pm 45,76$ EOS/CFG.
- un score DSQ moyen de $36,7 \pm 11,22$; plus de deux-tiers des patients (71,25%) ayant une dysphagie plus de 10 jours sur 14 ;
- un score total moyen de l'EREFS de $7,2 \pm 3,15$ points caractérisant l'inflammation et la fibrose du tissu œsophagien ;
- plus des deux tiers ayant déjà utilisé des corticoïdes topiques oraux pour le traitement de l'OeE (176/240 soit 73,3%). Parmi eux, 104 (59,1%) étaient non contrôlés par cette option thérapeutique ;
- un tiers des patients ayant déjà subi des dilatations de l'œsophage (35,4%) avec une moyenne de 2 dilatations témoignant de la présence de sténoses et de non-contrôle de la maladie ;

- près d'un tiers (29,2%) des patients déjà traité par corticoïdes topiques oraux et dilatation œsophagienne ;
- de plus, 143 patients (59,6%) avaient déjà suivi un régime d'éviction alimentaire.

Un total de 176 sur 240 patients (73,2%) avait utilisé au moins un corticoïde topique oral : 55/80 (68,8%) dans le groupe dupilumab QW et 55/78 (70,5%) dans le groupe placebo. Une inefficacité, intolérance et/ou contre-indication a été reporté chez 118 des 240 patients (49,2%) de la partie B.

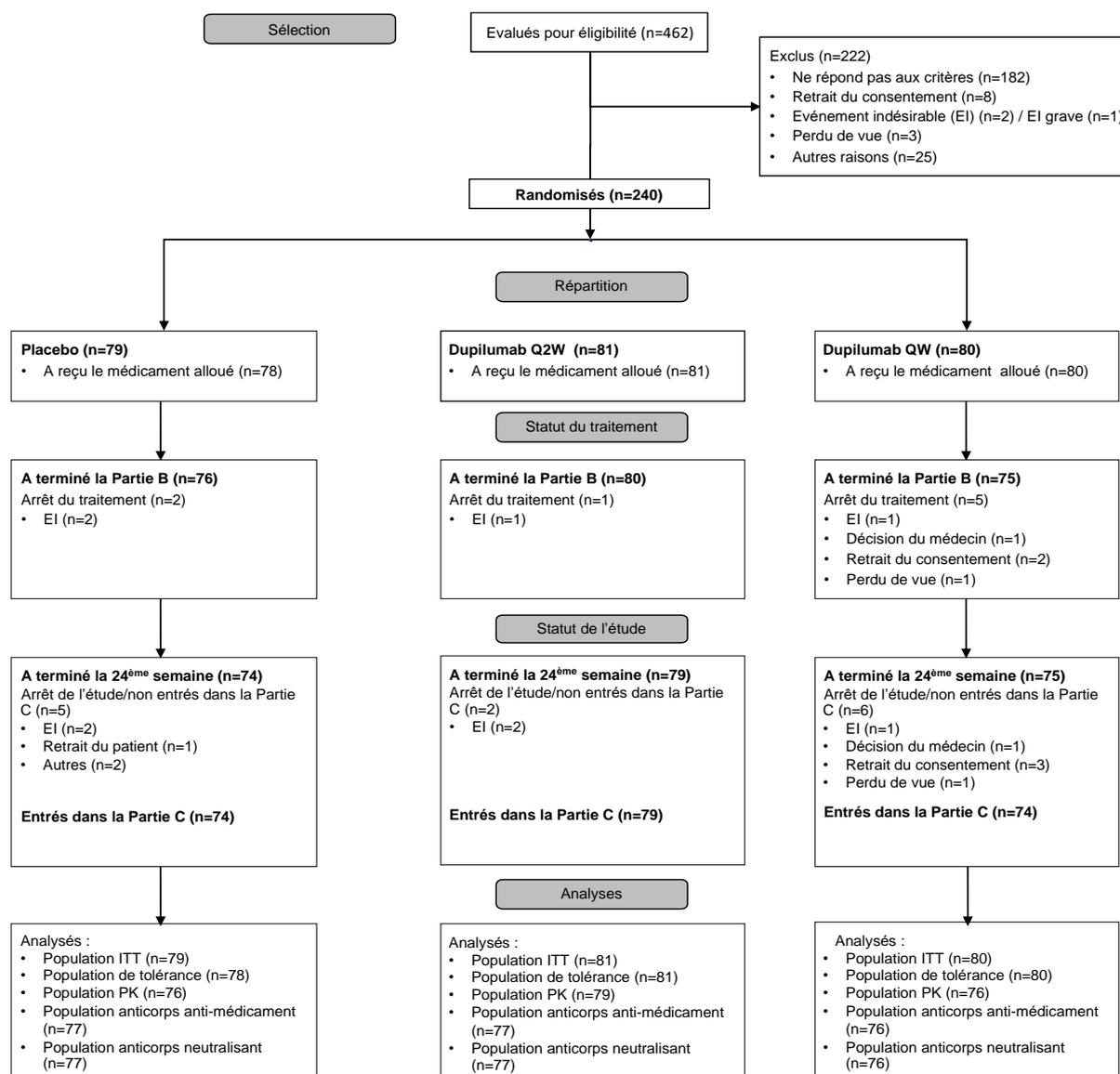


Figure 2. Répartition des patients dans la partie B de l'étude

Traitements au cours de l'étude par corticoïdes topiques oraux ou systémiques

Au cours de l'étude, 3 patients (1,3 %) ont utilisé au moins un corticoïde topique ou systémique pour l'OeE, 2 (2,6%) patients dans le groupe placebo et 1 (1,3%) dans le groupe dupilumab QW. Pour 2 des 3 patients (1 du groupe placebo et 1 du groupe dupilumab QW) il s'agissait d'un traitement de secours. Le 3^{ème} patient (groupe placebo) a été inclus dans la catégorie des déviations importantes du protocole car il ne répondait pas aux critères d'inclusion dans l'étude.

Résultats pour les co-critères de jugement principal

Proportion de patients ayant atteint un nombre maximal d'éosinophiles intraépithéliaux ≤ 6 EOS/CFG : à la semaine 24, cette proportion a été plus élevée dans le groupe dupilumab QW (58,8%) que dans le groupe placebo (6,3%), soit une différence significative de **53,5%**, **IC95% [41,20 ; 65,79]**, **p<0,0001**.

Variation en valeur absolue du score DSQ par rapport à l'inclusion : la supériorité de dupilumab à la dose de 300 mg QW a été démontrée sur le score de dysphagie, score total DSQ à la semaine 24, avec une différence moyenne des moindres-carrés entre les groupes dupilumab 300 mg QW et placebo de **- 9,92 points [-14,81 ; -5,02]**, **p<0,0001**.

L'amélioration de la dysphagie, de - 23,78 points dans le groupe dupilumab 300 mg QW est considérée comme cliniquement pertinente (supérieure à la CID définie à -13,5 points pour le score DSQ). **Ce qui n'est pas le cas pour la différence entre les deux groupes : - 9,92, IC_{95%} [-14,81 ; -5,02], p<0,0001.**

Les résultats sont cohérents avec ceux observés dans la partie A.

A noter qu'aucune différence significative n'a été observée entre la dose de dupilumab 300 mg Q2W et le placebo sur ce critère clinique. La dose de dupilumab 300 mg Q2W n'a pas été retenue par l'AMM.

Analyses en sous-groupes : des analyses, pré-spécifiées au protocole, ont été réalisées sur les deux co-critères principaux dans différents sous-groupes dont l'âge (≥ 12 à < 18 ans [adolescents] ou ≥ 18 ans [adultes]) et de caractéristiques de la maladie (y compris la durée de l'OeE [< 5 ans ou ≥ 5 ans], les antécédents d'utilisation antérieure de stéroïdes topiques). Ces analyses confirment le bénéfice du dupilumab par rapport au placebo dans l'ensemble des sous-groupes étudiés. A noter que les tests d'interaction n'ont pas mis en évidence de différence d'effet traitement entre les sous-groupes, à l'exception des patients ayant un antécédent ou non d'allergie alimentaire ($p=0,0378$). L'interaction était cependant quantitative, le bénéfice étant en faveur du dupilumab dans les deux groupes.

Résultats des critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha global

Compte tenu de la non-significativité du dupilumab Q2W versus placebo sur le second co-critère principal, la procédure hiérarchique a été interrompue. Tous les résultats sont exploratoires. Les résultats sont en faveur d'un bénéfice du dupilumab 300 mg QW sur l'ensemble des critères secondaires prévus dans la procédure hiérarchique.

3.2.1.3 Qualité de vie dans les cohortes A et B de l'étude LIBERTY EoE TREET

La qualité de vie des patients a été analysée dans les parties A et B mais dans sans contrôle du risque de faux positif. Ont été évaluées la variation en valeur absolue du score moyen de qualité de vie EoE-IQ à 24 semaines, la variation en valeur absolue du score de sévérité des symptômes d'OeE autre que la dysphagie symptômes à 24 semaines évalué par le questionnaire EoE-SQ, la variation en valeur absolue du score de fréquence des symptômes d'OeE autre que la dysphagie symptômes à 24 semaines évalué par le questionnaire EoE-SQ. Les résultats présentés par le laboratoire pour la variation absolue par rapport au début de l'étude du score moyen de la qualité de vie, évaluée avec le score d'impact EoE-IQ sont les suivants :

- Partie A : à la semaine 24, la variation du score d'impact EoE-IQ69 (en moyenne des moindres-carrés) observée a été de - 0,614 point dans le groupe dupilumab 300 mg QW et de - 0,246 point dans le groupe placebo, soit une différence entre les deux groupes de -0,368 point.
- Partie B : à la semaine 24, la variation du score d'impact EoE-IQ69 (en moyenne des moindres-carrés) observée a été de - 0,887 point dans le groupe dupilumab 300mg QW et de - 0,578 point dans le groupe placebo, soit une différence de - 0,309 point.

La taille de ces effets semble faible et d'interprétation hasardeuse avec une pertinence clinique discutable. Compte tenu du caractère exploratoire des analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.1.4 Résultats de la cohorte C

La cohorte C une étude d'extension non comparative des deux études précédentes au cours de laquelle tous les patients ont reçu le dupilumab à la dose de 300 mg par semaine ou toutes les deux semaines pour 28 semaines supplémentaires. Seuls les résultats de la dose retenue par l'AMM (300 mg par semaine) sont rapportés.

Les résultats sont en faveur d'une efficacité maintenue à 52 semaines pour les patients déjà traités par dupilumab, et une efficacité similaire chez les patients antérieurement sous placebo :

- **cohorte A/C** : 77 patients inclus dans l'étude A ont poursuivi dans la partie C de l'étude et ont été traités par dupilumab 300 mg QW, quel que soit le traitement randomisé reçu dans la partie A. A la semaine 52 le taux de rémission histologique du groupe placebo/dupilumab est passé de 6% à la semaine 24 à 60% à la semaine 52. L'amélioration du score DSQ s'est maintenue dans le groupe dupilumab/dupilumab tandis qu'il s'est amélioré dans le groupe placebo/dupilumab passant de -10 points à -22 points.
- **cohorte B/C** : 227 patients issus de l'étude B sont entrés dans la partie C mais seuls les patients ayant reçu 300mg de dupilumab par semaine ont été considérés. A la semaine 52 le taux de rémission histologique du groupe placebo/dupilumab est passé de 5,4% à la semaine 24 à 67,6% à la semaine 52. L'amélioration du score DSQ s'est légèrement améliorée dans le groupe dupilumab/dupilumab passant de -25 points à -30 points tandis qu'il est passé dans le groupe placebo/dupilumab de -15 points à -27 points. L'existe donc des répondeurs tardifs après la 24ème semaine.

Alors que l'échec des corticoïdes topiques oraux n'était pas un critère de sélection dans l'essai des analyses complémentaires visant à vérifier la transposabilité des résultats entre la population ITT et la population AMM ont été effectuées par le laboratoire (analyse post hoc pour la partie A, pré spécifiée pour la partie B). Le succès sur le critère histologique est confirmé avec des différences entre placebo et dupilumab de 56% (partie A) et 47% (partie B) tandis que le score de dysphagie s'améliore de -16 points par rapport au placebo dans l'étude A et de - 12 points dans l'étude B.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Profil de tolérance du dupilumab

Selon le RCP, les données de sécurité d'emploi du dupilumab proviennent principalement de 12 essais randomisés, contrôlés contre placebo, incluant des patients atteints de dermatite atopique, d'asthme, de polyposse naso-sinusienne. Ces études qui ont inclus 4 206 patients recevant du dupilumab et 2 326 patients un placebo pendant la phase contrôlée sont représentatives du profil de sécurité d'emploi global du dupilumab. Les effets indésirables les plus fréquents sont : réactions au site d'injection (incluant érythème, œdème, prurit, douleur et gonflement), conjonctivite, conjonctivite allergique, arthralgie, herpès buccal et hyperéosinophilie. Une ecchymose au site d'injection a également été signalée comme effet indésirable dans l'œsophagite à éosinophiles. De rares cas de maladie sérique, réaction de type maladie sérique, réaction anaphylactique et kératite ulcérate ont été rapportés.

Un total de 99 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints d'une œsophagite à éosinophiles ont été inclus dans les études TREET (Parties A et B). Le profil de tolérance observé a été similaire à celui observé chez les adultes.

Réaction anaphylactique, d'angioœdème et de maladie sérique ou de réaction de type maladie sérique : des cas ont été signalés. Des réactions anaphylactiques et des angioœdèmes sont survenus dans les minutes et jusqu'à 7 jours après l'injection du dupilumab.

Événements apparentés à une conjonctivite et une kératite : parmi les patients atteints d'œsophagite à éosinophiles, la fréquence de survenue des conjonctivites a été faible et similaire entre les groupes dupilumab et placebo. Aucun cas de kératite n'a été signalé dans le programme de développement de l'œsophagite à éosinophiles.

Hyperéosinophilie : les taux d'éosinophiles moyens et médians chez les patients atteints d'œsophagite à éosinophiles sous traitement à l'étude ont baissé jusqu'à se rapprocher de leurs taux à l'inclusion ou sont restés à des taux inférieurs à ceux de l'inclusion (Parties A et B de l'étude TREET). Une hyperéosinophilie apparue sous traitement ($\geq 5\ 000$ cellules/ μl) a été rapportée chez $< 3\%$ des patients traités par dupilumab et $< 0,5\%$ des patients traités par placebo (études SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST et VOYAGE ; SINUS-24 et SINUS-52, PRIME et PRIME2 ; Parties A et B de l'étude TREET).

Risque infectieux : l'incidence des infections a été plus élevée dans le groupe dupilumab (32,0 %) que dans le groupe placebo (24,8 %) dans l'étude TREET (Parties A et B) conduite dans l'œsophagite à éosinophiles. Dans l'étude des données de sécurité de 24 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 0,5 % des patients traités par dupilumab (versus aucun traité par placebo).

3.3.2 Données issues des PSUR/PBRER

Le nombre de patients exposés au dupilumab après sa commercialisation, pour la période du 1^{er} mars 2017 au 31 mars 2023, dans les indications AMM est estimé à 1,2 million patients-années. La revue cumulative des données des études cliniques, et des données post-commercialisation internationales, en date du 28 mars 2023, n'a détecté aucun changement concernant le profil de tolérance à long terme du dupilumab.

3.3.3 Plan de gestion des risques (PGR)

Les risques importants identifiés et potentiels ainsi que les informations manquantes définis dans le PGR européen de DUPIXENT (version 9.0 datée du 12 janvier 2023) sont résumés ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">– Hypersensibilité systémique (incluant les événements associés à l'immunogénicité)– Conjonctivite et kératite chez les patients atteints de la DA
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">– Aucun
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">– Utilisation chez les femmes enceintes et allaitantes– Tolérance sur le long terme

Des activités additionnelles de pharmacovigilance sont prévues avec la mise en place d'une étude d'ophtalmologie dans l'étude LTS14041 (R668-AD-1225), d'un registre des grossesses (R668-AD-1639) dans l'asthme et la dermatite atopique, d'une étude sur base de données des grossesses et de leur évolution dans la dermatite atopique (R668-AD-1760) et d'études de tolérance au long cours (R668-AD-1225, R668-AD-1434 et LTS14424).

3.4 Données d'utilisation

Depuis l'approbation par la FDA de DUPIXENT aux Etats-Unis en mai 2022, le laboratoire rapporte des données d'efficacité en vie réelle¹¹. Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective en Caroline du Sud de patients atteints d'EoE ayant reçu du dupilumab et réfractaires au traitement conventionnel. Les données démographiques des patients, les caractéristiques cliniques, les antécédents d'EoE et les données procédurales (y compris les endoscopies histologiquement les plus mauvaises) ont été extraites des dossiers médicaux. Les réponses symptomatiques, endoscopiques et histologiques ont été comparées pour les endoscopies les plus graves avant et après administration de dupilumab notamment.

Résultats et conclusions : 46 patients atteints d'EoE fibrostenotique réfractaire ont été traités par dupilumab. Après une durée de traitement moyenne de 6 mois, les auteurs rapportent une amélioration endoscopique, histologique et symptomatique sous dupilumab par rapport à la pire œsophagogastro-duodénoscopie et avant la prise de dupilumab. Le nombre maximal d'éosinophiles a diminué de 80% et les taux de réponse histologique post-dupilumab ont été de 57 % pour moins de 15 éosinophiles par champ à haute puissance et de 6 éosinophiles ou moins par champ à haute puissance ; le score de référence endoscopique a diminué de 5,01 à 1,8. Les auteurs rapportent aussi une augmentation du diamètre œsophagien de prédilatation (de 13,9 à 16,0 mm), **mais la proportion de sténoses a été stable**. Une amélioration globale des symptômes a été rapportée chez la majorité d'entre eux. L'utilisation d'un score clinique différent de celui utilisé dans l'étude TREET ne permet pas de comparaison d'efficacité sur les symptômes. **La taille de l'effectif, la méthodologie de cette étude observationnelle rétrospective (biais possible de sélection) et sans groupe contrôle ne permet pas de tirer de conclusion solide.**

3.5 Modification du parcours de soins

DUPIXENT (dupilumab) n'est pas susceptible de modifier le parcours de soins :

- les données cliniques disponibles ne permettent pas de le situer par rapport aux corticoïdes topiques ou au régime diététique d'exclusion ;
- il n'est pas établi qu'il permette de prévenir la survenue de sténoses œsophagiennes, complication justifiant un traitement d'entretien ;
- il n'est pas attendu d'effet, comme avec les IPP et les corticoïdes topiques, sur l'évolution vers la fibrose de la muqueuse œsophagienne.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Œsophagite à éosinophiles		
EoE KIDS	Phases III évaluant l'efficacité et la tolérance du dupilumab versus placebo chez les enfants de 1 à 11 ans atteints d'OeE	2nd semestre 2023

¹¹ Lee C J, Dellon E S. Real-World Efficacy of Dupilumab in Severe, Treatment-Refractory, and Fibrostenotic Patients With Eosinophilic Esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2024;22(2):252-258. doi: 10.1016/j.cgh.2023.08.015. Epub 2023 Sept 3.

→ Études en vie réelle

Il existe à ce jour un registre européen : EoE Connect (<https://eoeconnect.eu/>). Au sein de ce registre, un seul centre français participe (Dr. Dainese, CH Antibes).

4. Discussion

L'évaluation de DUPIXENT (dupilumab) dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles repose sur l'étude de phase III LIBERTY EoE TREET versus placebo, dont l'objectif était de démontrer la supériorité d'efficacité du dupilumab par rapport au placebo après 24 semaines de traitement et d'évaluer sa tolérance chez des adultes et adolescents (âgés de 12 à 17 ans et d'au moins 40 kg) jusqu'à la semaine 64, en échec d'un traitement par IPP à fortes doses. Les résultats apportent la preuve d'une supériorité du dupilumab 300 mg QW par rapport au placebo sur des critères histologique (diminution de l'infiltrat à éosinophiles) et clinique (amélioration du score de dysphagie DSQ) dans une population de patients en échec au traitement par IPP. Les résultats de la cohorte d'extension montrent une efficacité maintenue à 52 semaines pour les patients déjà traités et une efficacité comparable chez les patients antérieurement sous placebo. La tolérance du traitement a été bonne, globalement similaire à celle du placebo, en dehors d'un léger surcroît d'infection des voies respiratoires, de réactions au point d'injection et de rares réactions anaphylactiques. Les événements indésirables graves ont été rares et considérées comme non reliées au traitement. Le profil de tolérance du dupilumab (DUPIXENT) dans cette indication ne semble pas différer de celui déjà connu chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 12 ans selon les données disponibles. Selon le PGR, deux risques importants sont identifiés : hypersensibilité systémique et conjonctivite et kératite chez les patients atteints de dermatite atopique.

Ces résultats doivent être interprétés en tenant compte des éléments suivants.

- Selon l'EPAR (EMA), le nombre d'adolescents évalué par rapport aux adultes est encore relativement faible, ce qui rend difficile la caractérisation complète du profil de sécurité du dupilumab et la comparaison des pourcentages d'effets indésirables avec certitude. Bien que le pourcentage d'effets indésirables soit élevé, la plupart des événements étaient d'intensité légère ou modérée. Le pourcentage d'événements graves a été faible et aucun nouveau signal de tolérance par rapport à d'autres indications n'a été identifié. Il convient de noter que le profil de sécurité du dupilumab 300 mg QW a déjà été évalué chez des participants adultes et adolescents dans d'autres indications, principalement dans la dermatite atopique. Il sera davantage caractérisé dans le cadre post-autorisation, en particulier pour la population pédiatrique étant donné les données limitées disponibles dans cette maladie relativement rare.
- Les données cliniques des études de phase 3 disponibles indiquent que le dupilumab peut représenter une alternative aux corticoïdes (JORVAZA) en cas d'échec de ce traitement ou lorsque la corticothérapie n'est pas tolérée¹². Mais la population étudiée diverge de celle

¹² Selon l'EPAR de DUPIXENT (EMA) : « les corticostéroïdes topiques constituent la base du traitement et d'autres présentations (par exemple, en inhalateur) ont été adaptées hors indication dans le monde entier pour permettre une administration orale par déglutition : la fluticasone est utilisée par voie orale sous forme de spray à partir d'un inhalateur doseur et le budésonide sous forme de préparation visqueuse. **JORVEZA (budésonide) est un comprimé orodispersible spécialement formulé pour une utilisation topique par déglutition et n'est approuvé que dans l'UE pour le traitement des patients âgés de 18 ans et plus atteints d'OeE.** Bien que les corticostéroïdes topiques par déglutition soient souvent efficaces pour réduire rapidement l'inflammation œsophagienne éosinophile, comme le montrent les essais contrôlés randomisés, les données sur la sécurité ou l'efficacité à long terme de ces agents sont limitées.

relevant de l'indication AMM (échec, contre-indication ou intolérance aux traitements médicamenteux conventionnels, donc incluant IPP **et corticoïdes topiques**). Parmi les critères de non-inclusion, on note un traitement par corticoïdes topiques oraux au cours des 8 semaines précédant l'inclusion.

- Si un certain nombre de patients ont bien reçu des corticoïdes topiques, il n'est pas possible de caractériser solidement les résultats du dupilumab en cas d'échec des deux classes thérapeutiques disponibles. L'analyse des données dans le sous-groupe des patients ayant reçu des corticoïdes oraux semble montrer une efficacité de même ordre que celle dans la population générale des études. Mais la quantité d'effet sur la dysphagie, symptôme le plus fréquent et le plus invalidant pour les patients adolescents et adultes est modérée. Dans les parties A et B de l'étude, la diminution du score DSQ (0-84) est de 12 et 10 points. Dans l'étude psychométrique de validation de ce score (Hudgens S et al. Journal of Patient-Reported Outcomes 2017;1:3) une amélioration de 6,5 points est gradée par les patients comme « un peu mieux » tandis qu'une amélioration de 13,5 points est gradée « mieux ». Les études utilisant ce score sont rares. Dans un essai fait aux USA de phase 2 d'un traitement par budésonide en suspension orale ayant inclus 93 patients résistants aux IPP, l'amélioration du score DSQ à la semaine 12 a été de 6,8 points (Dellon ES et al. CGH 2021;19:699-706). Une amélioration du score de 7 points correspond selon les auteurs à 1 jour de moins de dysphagie par semaine. L'essai européen de phase 3 avec des comprimés orodispersibles de budésonide (JORVEZA) (Lucendo AJ et al. Gastroenterology 2019;157:74-86), déjà évalué par la Commission, n'a pas utilisé le score DSQ mais une échelle d'évaluation numérique (1-10).
- On ne possède pas non plus de données permettant de relier les résultats d'efficacité des critères cliniques, endoscopiques (distensibilité œsophagienne, formes fibro-sténotiques par exemple) ou histologiques (intensité et extension de l'infiltrat) ce qui permettrait de mieux caractériser les patients les plus susceptibles de répondre à ce traitement. Selon des études récentes, la déplétion en éosinophiles obtenue au niveau de la muqueuse œsophagienne au moyen d'anticorps monoclonaux (benralizumab, dupilumab) n'est pas associée à une amélioration clinique chez l'enfant et chez l'adulte (dont la publication suivante pour le dupilumab : Chegade M et al. Dupilumab for Eosinophilic Esophagitis in Patients 1 to 11 Years of Age. NEJM 2024 ; 390:2239-51). A noter que dans l'étude B, alors que les résultats pour les deux posologies testées de dupilumab ont une efficacité similaire sur l'infiltrat à éosinophiles (60% de succès), une différence significative sur le score de dysphagie est mise en évidence uniquement avec la posologie la plus élevée.
- Si dans l'indication revendiquée (échec aux IPP et aux corticoïdes topiques), il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent, la maladie n'est généralement pas grave et d'évolution très lente. En cas de sténose ou d'impactions alimentaires, le traitement n'est pas médical mais interventionnel (dilatations).
- **Il n'est pas établi que DUPIXENT (dupilumab) évite ou réduise le recours à la dilatation œsophagienne pour ces complications.**
- Le dupilumab est un traitement nécessitant une injection voie sous-cutanée par semaine pour une durée prolongée, possiblement de plusieurs années, alors que ses effets à long terme ne sont pas connus et que la posologie est deux fois plus élevée que celle dans les autres indications AMM.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire du dupilumab (DUPIXENT) sur la morbidité et la qualité de vie chez les patients ciblés par l'indication de l'AMM.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles, chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg, DUPIXENT (dupilumab) est indiqué en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements médicamenteux conventionnels (régime, IPP et budésonide orodispersible).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont, en dehors du traitement interventionnel (dilatation) en cas d'impactions alimentaires et en cas d'échec aux traitements conventionnels par IPP et corticoïdes locaux (JORVAZA en particulier), les régimes d'exclusion, notamment chez les adolescents.

Aucun médicament à ce jour n'a démontré qu'il permettait de réduire le risque d'évolution vers une fibrose œsophagienne.

5.3 Service Médical Rendu

Dans l'œsophagite à éosinophiles (OeE) :

- Gravité de la maladie : l'OeE est généralement sans caractère habituel de gravité avec des symptômes spontanément fluctuants. Chez l'adolescent et l'adulte, elle se manifeste principalement par la dysphagie et les impactions alimentaires. Elle n'est généralement pas grave et d'évolution très lente y compris en cas d'échec aux traitements conventionnels (IPP et aux corticoïdes topiques).
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique (dysphagie).
- Le rapport efficacité/effets indésirables du dupilumab dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles, chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements médicamenteux conventionnels est faible.
- Il s'agit d'un traitement de 3^{ème} intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie éligible au traitement médical (donc en dehors des complications), de sa prévalence et incidence ;
- du besoin médical partiellement couvert par les régimes d'exclusion alimentaires ;
- de la réponse au besoin identifié mal établi compte tenu :
 - de l'absence de données solides établissant son intérêt clinique en cas d'échec au traitement conventionnel par IPP et corticoïde topique,

- de l'absence d'impact démontré sur les complications et la qualité de vie, et d'impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins, le parcours de soin et de vie pour le patient ou son entourage ;

DUPIXENT (dupilumab) 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 DUPIXENT 300 mg, solution injectable (seringue ou stylo prérempli), est faible dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles, chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements médicamenteux conventionnels.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de DUPIXENT 300 mg, solution injectable (seringue ou stylo prérempli), sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 15 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du dupilumab 300 mg en solution injectable par rapport au placebo dans deux études de phase 3 randomisées chez des patients majoritairement en échec à un traitement par IPP mais chez des patients pour moitié non cortico-résistants ce qui rend l'évaluation du bénéfice dans la population concernée par l'indication (cortico-résistante) difficile, la taille des effectifs étant par ailleurs limitée,
- d'une taille d'effet à l'échelle DQS au mieux modeste (réf. 1) sur la dysphagie,
- de la pertinence clinique discutable du co-critère de jugement principal portant sur la proportion de patients ayant atteint un nombre maximal d'éosinophiles intraépithéliaux ≤ 6 EOS/CFG,
- de l'absence d'effet démontré sur les impactions alimentaires, et sur l'évolution vers une fibrose de la muqueuse œsophagienne,
- d'un profil de tolérance au long cours restant à établir à la posologie préconisée dans cette indication, double de celle préconisée dans les autres indications de l'AMM,
- de l'absence d'effet démontré sur la qualité de vie,

La Commission de la transparence considère que DUPIXENT 300 mg, solution injectable (seringue ou stylo prérempli) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de l'œsophagite à éosinophiles chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans et d'au moins 40 kg.

5.5 Population cible

La population cible de DUPIXENT (dupilumab) correspond aux adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg atteints d'œsophagite à éosinophiles en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements médicamenteux conventionnels.

Selon le laboratoire, en l'absence d'étude épidémiologique française permettant d'estimer l'incidence ou la prévalence de l'œsophagite à éosinophiles en France, il est estimé que la prévalence serait comprise entre 31 et 55 pour 100 000 habitants^{13,14,15}. En considérant une moyenne à 43 et après extrapolation à la population française, le nombre de patients de 12 ans et plus atteints d'œsophagite à éosinophiles en France serait de l'ordre de 25 503. D'après les données disponibles, on estime que les IPP ne permettraient d'atteindre les objectifs thérapeutiques que chez environ 50% des patients, soit environ 12 752 patients de 12 ans et plus. Par ailleurs, d'après les données disponibles dans la littérature et sur avis d'experts on estime qu'environ 25% à 30 % des patients auraient une réponse insuffisante aux corticoïdes topiques oraux^{16,17,18} soit entre 3 188 et 3 825 patients. En conclusion, la population cible de DUPIXENT (dupilumab) peut-être estimée entre 3 200 et 3 800 patients. »

Selon l'EPAR (EMA) : « La prévalence de l'œsophagite à éosinophiles est estimée à 22,7 pour 100 000 dans le monde et est en augmentation. L'œsophagite à éosinophiles a été signalée à tous les âges. Cependant, la plupart des cas concernent des enfants et des adultes de moins de 50 ans. Des différences entre les sexes ont été systématiquement signalées en ce qui concerne l'œsophagite à éosinophiles, les hommes étant 3 à 4 fois plus souvent touchés que les femmes, mais il n'existe aucune différence connue liée au sexe en ce qui concerne la biologie de la maladie, les manifestations cliniques, la gravité ou l'histoire naturelle de la maladie. »

La population cible est estimée comprise entre 3 000 et 4 000 patients adultes et enfants de plus de 12 ans dans cette indication de l'AMM.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à cette nouvelle indication.

¹³ Centre de référence des affections chroniques et malformatives de l'œsophage & (CRACMO). PNDS OESOPHAGITE A EOSINOPHILES CHEZ L'ENFANT. (2022).

¹⁴ Lucendo, A. J. et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J 2017;5:335-58.

¹⁵ Navarro, P. et al. Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. Aliment Pharmacol Ther 2019 ;49 :1116-25.

¹⁶ Zerbib Frank. L'œsophagite à éosinophiles. FMC-HGE <https://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2016-paris/loesophagite-a-eosinophiles/> (2016).

¹⁷ Avis de la Commission de la Transparence pour JORVEZA. Haute Autorité de Santé, 2020.

¹⁸ Laserna-Mendieta, E J et al. Efficacy of Therapy for Eosinophilic Esophagitis in Real-World Practice. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18(13):2903-2911.e4.