

N/Réf. 6 462 791 6

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE  
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

**DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie**

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE  
EN APPLICATION DU 2<sup>ème</sup> ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 29/06/2022, recevable le 08/07/2022 et complétée le 05/09/2022.;

Nom du demandeur : SANOFI-AVENTIS FRANCE

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie

DCI/nom de code : Dupilumab

Indication thérapeutique revendiquée :

Dupixent est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements médicamenteux conventionnels.

**Avis de l'ANSM :**

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie dans l'indication thérapeutique :**

**Dupixent est indiqué pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements médicamenteux conventionnels.**

**La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.**

Fait à Saint-Denis,

Date :

Signature :

**Annexes :**

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

## Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

DUPIXENT (dupilumab) bénéficie d'une AMM centralisée dans les indications thérapeutiques suivantes : dermatite atopique, asthme et polyposse naso-sinusienne (PNS) ainsi que d'une autorisation d'accès précoce (AAP) dans le prurigo nodulaire

Dans ce contexte, les données pharmaceutiques et toxicologiques/précliniques sont d'ores et déjà validées dans le cadre de l'AMM.

Le laboratoire a donc déposé uniquement une documentation clinique à l'appui de sa demande d'AAP ; documentation identique à celle déposée dans le cadre de la demande d'extension de l'AMM en cours d'évaluation par l'Agence européenne du médicament visant à ajouter la même indication à l'AMM précitée

Efficacité :

Les données déposées à l'appui de cette demande sont issues d'une étude pivotale de phase 3, randomisée, en double aveugle et multicentrique, visant à évaluer l'efficacité du dupilumab par rapport au placebo chez des patients adultes et adolescents atteints d'œsophagite à éosinophiles. Cette étude était composée de 3 parties. Les parties A et B consistaient chacune en une période de traitement en double aveugle de 24 semaines, la partie C consistait en une période de traitement en ouvert de 28 semaines.

Les parties A et B ont été menées de manière distinctes, indépendantes et séquentielles. La partie A a évalué l'efficacité et la sécurité du dupilumab 300 mg toutes les semaines par rapport au placebo. La partie B a évalué l'efficacité et la sécurité du dupilumab 300 mg toutes les semaines et 300 mg toutes les 2 semaines par rapport au placebo.

Les co-critères principaux d'évaluation des parties A et B étaient la proportion de participants ayant un nombre maximal d'éosinophiles intra-épithéliaux  $\leq 6$  éosinophiles par champ à fort grossissement (eos/cfg) et le changement absolu du score total DSQ (Dysphagial Symptomes Questionnaire) à la semaine 24.

Les résultats de la partie A ont montré que la proportion de sujets ayant un nombre maximal d'éosinophiles intra-épithéliaux  $\leq 6$  eos/cfg était significativement plus importante dans le groupe dupilumab 300 mg toutes les semaines (59,55%) par rapport au groupe placebo (5,1%) ( $p < 0.0001$ ) et une amélioration du score DSQ plus importante dans le groupe dupilumab 300 mg toutes les semaines (-21,92 points) que dans le groupe placebo (-9,60 points) ( $p = 0.0004$ ). Les résultats des critères secondaires évalués montrent une amélioration des symptômes l'EoE et des mesures de la qualité de vie.

Dans la partie B, la proportion de sujets ayant atteint un nombre maximal d'éosinophiles intra-épithéliaux  $\leq 6$  eos/hpf était plus importante dans le groupe dupilumab 300 mg toutes les semaines (58,8%) par rapport au placebo (6,3%) ( $p < 0.0001$ ) et une amélioration plus importante par rapport à la baseline du score total du DSQ dans le groupe dupilumab 300 mg toutes les semaines (-23,78 points) par rapport au placebo (-13,86 points) ( $p < 0.0001$ ). Les résultats du grand nombre de critères d'évaluation secondaires montrent également une plus grande amélioration des symptômes de la maladie et des mesures de la qualité de vie.

Les résultats observés dans le groupe dupilumab 300 mg toutes les 2 semaines sont inférieurs à ceux observés dans le groupe dupilumab 300 mg toutes les semaines.

Le rapport bénéfice/risque pour le traitement des patients adultes et adolescents de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg atteints d'œsophagite à éosinophiles est donc présumé favorable à la dose de 300 mg toutes les semaines. En effet, des améliorations significatives sur les critères histologiques et cliniques ont été montrées dans le groupe dupilumab 300 mg toutes les semaines dans deux parties distinctes de l'étude pivotale.

Sécurité :

Bien que le nombre d'évènements indésirables était élevé, la plupart des événements étaient d'intensité légère ou modérée et le nombre d'évènements indésirables graves était faible. Aucun nouveau risque de sécurité en comparaison aux autres indications du dupilumab autorisées dans le cadre de l'AMM n'a été identifié.

Au total, les données cliniques sont estimées suffisantes pour présumer de l'efficacité et garantir la sécurité des patients dans le cadre d'un accès précoce.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament : DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie dans l'indication thérapeutique : Dupixent est indiqué pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements médicamenteux conventionnels.

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.

## **Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice**