

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
11 juillet 2018***Date d'examen par la Commission : 07 février 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 21 février 2018
a fait l'objet d'une audition le 20 juin 2018.****dupilumab*****DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue pré-remplie****Boîte de 1 seringue (CIP : 34009 301 166 3 0)****Boîte de 2 seringues (CIP : 34009 301 166 4 7)**

Laboratoire SANOFI AVENTIS FRANCE

Code ATC	D11AH05 (Médicaments utilisés dans la dermatite, exclus corticostéroïdes)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« DUPIXENT est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. »

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint de l'indication concernée

SMR	<ul style="list-style-type: none"> - Important dans le traitement des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. - Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en échec des traitements topiques et naïfs de traitements systémiques en l'absence de données comparatives robustes <i>versus</i> ciclosporine par voie orale.
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité de DUPIXENT par rapport au placebo en termes de réduction des symptômes (pourcentage de répondeurs EASI-75 après 16 semaines de traitement) avec une quantité d'effet supplémentaire importante et cliniquement pertinente, - la démonstration de l'amélioration de la qualité de vie observée après 16 semaines de traitement par rapport au placebo, - les incertitudes sur le profil de tolérance à long terme de DUPIXENT et le maintien de son efficacité au-delà de 52 semaines, en l'absence de données à plus long terme à la posologie de l'AMM, - le besoin médical non couvert chez les adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine, <p>la Commission considère que DUPIXENT, solution injectable en seringue préremplie, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.</p>
ISP	DUPIXENT n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La spécialité DUPIXENT (dupilumab) est le premier traitement systémique biologique ayant l'AMM dans le traitement de la dermatite atopique. C'est un traitement systémique de seconde intention à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.</p> <p>En l'état actuel des données, en l'absence de comparaison directe du dupilumab à la ciclosporine, alors que cette comparaison était réalisable, la place du dupilumab par rapport à la ciclosporine orale après échec des traitements topiques ne peut être établie.</p>
Recommandations	<p>► Demandes de données</p> <p>Compte tenu de l'indication validée par l'AMM de DUPIXENT, de la restriction de la prise en charge aux seules situations d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à la ciclosporine et en l'absence de donnée comparative directe du dupilumab à la ciclosporine, la Commission identifie un risque de prescriptions non conformes à la sous-population de l'AMM pour laquelle elle a reconnu un SMR important.</p> <p>Dans ce contexte, la Commission souhaite la mise en place d'un recueil de données descriptives sur les patients débutant un traitement par dupilumab. L'objectif de cette étude serait notamment de décrire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques des patients et les traitements systémiques préalablement reçus, - les modalités de prescription et les traitements concomitants utilisés. <p>La Commission souhaite disposer des résultats de cette étude dans un délai maximal de 3 ans.</p> <p>Elle souhaite également que lui soit transmise pour le prochain renouvellement d'inscription une revue bibliographique de l'ensemble des données d'efficacité et de tolérance à long terme, au-delà d'un an de traitement.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date : 26 septembre 2017 (procédure centralisée) Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Plan de Gestion des Risques ATU nominatives (07/03/2017 - 31/07/2017) ATU de cohorte (01/08/2017 - 22/01/2018) ¹ Médicament soumis à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne.
Classification ATC	D Médicaments dermatologiques D11 Autres préparations dermatologiques D11A Autres préparations dermatologiques D11AH Médicaments utilisés dans la dermatite, exclus corticostéroïdes D11AH05 dupilumab

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité DUPIXENT (dupilumab) dans le cadre de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

DUPIXENT a obtenu, en septembre 2017, une AMM européenne dans le traitement des patients adultes atteints de dermatite atopique (DA) modérée à sévère nécessitant un traitement systémique.

Le laboratoire sollicite le remboursement dans une population plus restreinte que celle de l'AMM, à savoir dans le traitement des patients adultes atteints de DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique en situation d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements systémiques disponibles. DUPIXENT est actuellement disponible en France dans le cadre d'une procédure d'ATU de cohorte dans cette sous-population¹.

Le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'IL-4 et l'IL-13, deux cytokines majeures impliquées dans la DA.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« DUPIXENT est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique ».

¹ ANSM. Extrait du compte rendu de la séance du 27 avril 2017 de la Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé N°8. « La Commission [...] s'est exprimée [...] en faveur de la mise à disposition de Dupixent (dupilumab) 300 mg, solution pour injection en seringue pré-remplie dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec avec les traitements systémiques disponibles. Dupixent (dupilumab) peut être utilisé avec ou sans traitement local. [...] »

04 POSOLOGIE

« Le schéma posologique recommandé de DUPIXENT pour les patients adultes est d'une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie de 300 mg administrés toutes les deux semaines par injection sous-cutanée.

Dupixent peut être utilisé avec ou sans corticothérapie locale. [...]

L'arrêt du traitement devra être envisagé chez les patients qui ne présentent aucune réponse après 16 semaines de traitement. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 16 semaines [...] »

05 BESOIN MEDICAL

La dermatite (ou eczéma) atopique (DA) est une dermatose inflammatoire chronique et fréquente, d'origine multifactorielle, souvent associée à d'autres maladies atopiques telles que l'asthme ou la rhinite allergique. Elle débute généralement dans l'enfance avant l'âge de 2 ans, et évolue par poussées pour s'atténuer avant l'adolescence. Elle peut néanmoins persister, récidiver ou apparaître chez l'adulte². On estime qu'environ 10 % des patients continuent de souffrir de manifestations d'eczéma à l'âge adulte. La prévalence de l'eczéma atopique chez l'adulte n'est pas connue avec précision, elle toucherait environ 3,5 % de la population en France et entre 2 et 5 % en Europe^{3,4}.

La DA de l'adulte se manifeste, dans sa forme chronique, par des lésions cutanées érythémateuses d'étendues et d'intensités variables caractérisées par des plaques d'eczéma rouges, épaisses, lichenifiées et une hyperpigmentation cutanée. Les lésions cutanées sont toujours associées à un prurit intense et parfois à des papules isolées de prurigo. Les excoriations dues au grattage sont très fréquentes⁵. Chez l'adulte, les mains, le visage et le cou sont le plus souvent atteints ainsi que les grands plis. L'évolution de la DA est caractérisée par une succession de poussées et de rémissions. Les poussées aiguës se caractérisent par des vésicules suintantes et croûteuses et dans certains cas les poussées sont subintrantes aboutissant à un état chronique de peau lichénifiée et constamment prurigineuse. L'érythrodermie est une poussée inflammatoire généralisée, grave, qui évolue pendant plus de 6 semaines et atteint la totalité de la peau. L'érythrodermie peut se compliquer d'infections et de troubles métaboliques et justifie d'une hospitalisation. Les surinfections cutanées bactériennes ou virales sont les complications les plus communes (une colonisation cutanée par *staphylococcus aureus* est retrouvée dans 90 % des cas)⁶.

² Hello M. *et al.* Dermatite atopique de l'adulte. La Revue de médecine interne 2016;37:91-9

³ Harrop J. *et al.* Eczema, atopy and allergen exposure in adults: A population-based study. Clin Exp Allergy 2007;37:526-35.

⁴ Wollenberg A. *et al.* ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. 2016;30:729-47.

⁵ Wallach D. La dermatite atopique de l'adulte. Février 2015. Disponible sur <http://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/espace-patients-parents-famille/actualites/la-dermatite-atopique-de-ladulte>

⁶ CEDEF. Item 114 - Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte: dermatite (ou eczéma) atopique. Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2008;135S:F80-F87

La sévérité de la dermatite atopique est définie selon des scores cliniques composites validés^{7,8} évaluant des critères objectifs (intensité, étendue et localisation des lésions cutanées) et des critères subjectifs (qualité du sommeil, prurit). Ils permettent de classer la maladie en trois groupes de sévérité : légère (SCORAD < 25 et/ou EASI < 8), modérée (25 < SCORAD < 50 et/ou 8 < EASI < 15) et sévère (SCORAD > 50 et/ou EASI > 21). Dans les formes modérées et sévères, la qualité de vie des patients est fortement altérée, principalement en raison du prurit, de troubles du sommeil, ainsi que du caractère stigmatisant des lésions cutanées qui ont un retentissement psychologique et socio-professionnel. L'impact de cette dermatose sur la qualité de vie des patients est important^{1,9}.

L'objectif de la prise en charge est globalement d'améliorer la qualité de vie des patients en traitant les lésions cutanées, en prévenant le risque de surinfection lors des poussées, de rechutes précoces et de xérodermie. Il convient de traiter tous les patients hors poussées inflammatoires par des mesures adjuvantes (hygiène, émoullissants) et de traiter précocement les rechutes.

Selon les recommandations internationales^{10,11,12}, la prise en charge des poussées aiguës repose dans un premier temps sur l'utilisation de traitements topiques (dermocorticoïdes ou en cas d'échec/contre-indication, un inhibiteur de la calcineurine), très efficaces à court terme et bien tolérés, bien que l'adhésion au traitement soit perfectible compte tenu de la corticophobie des patients. La photothérapie est principalement recommandée dans la prise en charge de la phase chronique mais peut être utilisée en deuxième ligne dans les poussées aiguës en cas d'échec des traitements locaux bien que son accessibilité limite son utilisation. Les traitements systémiques sont réservés aux DA chroniques, sévères et résistantes aux dermocorticoïdes ou à la photothérapie sans qu'il n'existe de données suffisantes pour recommander un schéma optimal de traitement. Le choix du traitement systémique dépend de différents facteurs, notamment les comorbidités, l'âge, l'expérience clinique ou un éventuel désir de grossesse. Les molécules utilisées sont la ciclosporine en première intention, le seul traitement à avoir l'AMM dans cette indication ainsi que le méthotrexate et l'azathioprine (hors AMM). L'alitrétinoïne, un rétinoïde systémique, a une AMM uniquement dans le traitement de l'eczéma chronique sévère des mains après échec des dermocorticoïdes puissants. L'utilisation des traitements systémiques repose sur un niveau de preuves scientifiques insuffisant et est limitée par leur profil de tolérance à long terme.

Compte tenu de la prise en charge thérapeutique actuelle et de la nécessité de disposer de traitements efficaces et bien tolérés au long cours, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert dans la DA modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Ce besoin est considéré comme non couvert pour les patients en situation d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements systémiques disponibles.

⁷ **SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)** : Score composite d'évaluation par l'investigateur de l'étendue et de la sévérité de l'eczéma ainsi que de l'intensité du prurit et des troubles du sommeil évalués par le patient selon une échelle validée spécifique de la DA allant de 0 à 103 (état le plus sévère). Une variation de 8,7 est considérée comme cliniquement significative.

⁸ **Score EASI (Eczema Area and Severity Index)** : Score composite évalué par l'investigateur d'étendue et de sévérité de l'eczéma selon une échelle validée de 0 à 72 (état le plus altéré). Une variation de 6,6 est considérée comme la différence minimale cliniquement importante.

⁹ Karimkhani C. *et al.* Global burden of skin disease as reflected in Cochrane Database of Systematic Reviews. *JAMA Dermatol* 2014;150:945–51.

¹⁰ Wollenberg A. *et al.* ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2016;30:729–47.

¹¹ Simpson EL. *et al.* When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:623–33.

¹² Sidbury R. *et al.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:327–49

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents dans l'indication de l'AMM de DUPIXENT sont les médicaments et autres thérapeutiques utilisés pour le traitement des patients adultes atteints de DA modérée à sévère chez qui un traitement systémique est nécessaire (après échec ou intolérance des traitements locaux et de la photothérapie).

06.1 Comparateurs médicamenteux

Les médicaments recommandés chez les patients atteints de DA modérée à sévère chez qui un traitement systémique est nécessaire sont représentés par les médicaments à base de ciclosporine (voir tableau ci-dessous) principalement, les seuls ayant l'AMM dans la prise en charge de la DA, ainsi que par le méthotrexate (MTX) et l'azathioprine (AZA) utilisés hors AMM.

NOM (dci) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
SANDIMMUN (ciclosporine) Novartis	non	Patients atteints de dermatite atopique sévère nécessitant un traitement systémique	08/04/1998	Important	Importante de niveau II, comparable à SANDIMMUN, dans la dermatite atopique de l'adulte	oui
NEORAL (ciclosporine) Novartis	non	Patients atteints de dermatite atopique sévère nécessitant un traitement systémique	08/04/ 1998	Important	Importante de niveau I dans la dermatite atopique de l'adulte	oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Tous les médicaments cités ci-dessus sont des comparateurs cliniquement pertinents de DUPIXENT dans l'indication de l'AMM.

Dans la sous-population de patients adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication) à la ciclosporine, DUPIXENT n'a pas de comparateur cliniquement pertinent validé.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi (date)	Indication	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Etats-Unis	oui (28/03/2017)	Traitement de la DA modérée à sévère de l'adulte mal contrôlée par des traitements topiques ou quand ceux-ci sont déconseillés.	oui	Périmètre de l'indication
Europe	oui (26/09/2017)	Traitement de la DA modérée à sévère de l'adulte nécessitant un traitement systémique	Non Evaluation en cours	Evaluation en cours

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance du dupilumab ont été évaluées dans 5 études de phase III comparatives *versus* placebo, randomisées, en double aveugle dont :

- 4 études chez des patients atteints de DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique (AMM) :
 - l'étude CHRONOS, ayant comparé le dupilumab en association à un dermocorticoïde (DC) *versus* un dermocorticoïde seul ;
 - les études SOLO 1, SOLO 2 de même méthodologie, ayant comparé le dupilumab en monothérapie à un placebo ;
 - l'étude SOLO CONTINUE (étude d'extension des études SOLO 1 et 2),
- et l'étude CAFE ayant comparé le dupilumab associé aux DC placebo associé aux DC chez des patients atteints de dermatite atopique sévère, nécessitant un traitement systémique et pour lesquels la ciclosporine n'était pas appropriée (échec, intolérance, contre-indication ou médicalement déconseillée).

Ces études ont évalué plusieurs schémas d'administration du dupilumab. Seuls les résultats du schéma Q2W (1 injection/2 semaines) retenu dans l'AMM sont présentés, exception faite de l'étude SOLO CONTINUE dont les patients ayant reçu le dupilumab selon le schéma QW ou Q2W ont été regroupés dans un même groupe dans l'analyse prévue au protocole.

Le laboratoire a également fourni à l'appui de sa demande les résultats de l'étude OLE (MAINTAIN), d'extension, non comparative, en ouvert, de suivi à long terme proposée à tous les patients adultes ayant participé à une étude clinique lors du développement du dupilumab à partir de la phase Ib. Le schéma d'administration du dupilumab étant d'1 injection/semaine, les résultats de cette étude ne sont pas développés dans cet avis.

08.1 Efficacité

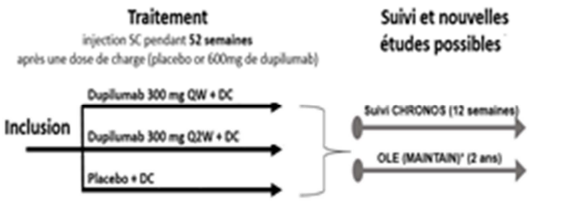
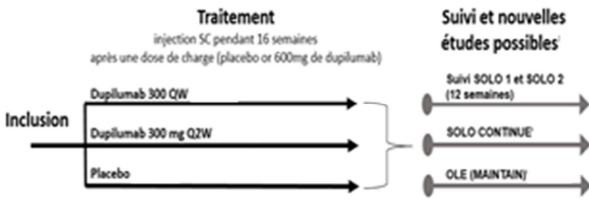
8.1.1 Efficacité du dupilumab en association aux dermocorticoïdes et en monothérapie dans la DA modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique

8.1.1.1 Etudes CHRONOS, SOLO 1 et SOLO 2

Référence	CHRONOS ¹³ (R668-AD-1224)	SOLO 1 et SOLO 2 ¹⁴ (R668-AD-1334 et R668-AD-1416)
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité à S16 de l' association dupilumab selon deux schémas posologiques + dermocorticoïdes (DC) , <i>versus</i> placebo + DC, chez des adultes atteints de DA modérée à sévère en échec ou intolérants aux traitements topiques d'activité modérée à forte (éligibles à un traitement systémique)	Evaluer l'efficacité à S16 du dupilumab en monothérapie selon deux schémas posologiques <i>versus</i> placebo chez des adultes atteints de DA modérée à sévère en échec ou intolérants aux traitements topiques d'activité modérée à forte (éligibles à un traitement systémique).

¹³ Blauvelt A *et al.* Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2017;389:2287–303.

¹⁴ Simpson EL *et al.* Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375:2335–48.

Type d'étude	Etude de phase III <i>versus</i> placebo, multicentrique, randomisée, en double aveugle.	Etudes de schémas similaires, de phase III <i>versus</i> placebo multicentriques, randomisées, en double aveugle.
Schéma de l'étude	<p>Traitement injection SC pendant 52 semaines après une dose de charge (placebo or 600mg de dupilumab)</p> <p>Suivi et nouvelles études possibles</p> 	<p>Traitement injection SC pendant 16 semaines après une dose de charge (placebo or 600mg de dupilumab)</p> <p>Suivi et nouvelles études possibles</p> 
Durée de l'étude	52 semaines de traitement + 12 semaines de suivi (ou inclusion dans OLE)	16 semaines de traitement + 12 semaines de suivi (ou inclusion dans SOLO CONTINUE ou OLE)
Principaux critères d'inclusion et de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Age ≥ 18 ans ▪ Dermatite atopique chronique depuis au moins 3 ans ▪ Intolérance ou échec d'un traitement topique ou traitement systémique 6 mois avant l'inclusion ▪ Score IGA ≥ 3 ▪ Atteinte cutanée ≥ 10 % de la surface corporelle ▪ Score EASI ≥ 16 ▪ Score NRS¹⁵ moyen d'intensité du prurit ≥ 3 ▪ N'ayant pas reçu un traitement topique dans les 7j ▪ N'ayant pas reçu de traitement systémique (corticoïdes, Ciclosporine, MTX, IFN-γ, inhibiteurs de JAK, AZA, MMF) ou photothérapie dans les 4 semaines 	
Traitements	<p><u>Dose de charge à J1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dupilumab 600 mg SC ▪ placebo SC <p><u>Doses d'entretien (52 semaines) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dupilumab 300 mg SC QW (hors AMM) + DC ▪ dupilumab 300 mg SC Q2W (AMM) + DC* ▪ placebo SC QW + DC* <p>*DC d'activité modérée (ou faible sur les zones de peau fine) à appliquer 1 fois par jour.</p> <p>Utilisation d'émollients cutanés tout au long de l'étude. Un traitement de secours (topique ou systémique) pouvait être administré si nécessaire après S2.</p>	<p><u>Dose de charge à J1 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dupilumab 600 mg SC ▪ placebo SC <p><u>Doses d'entretien (16 semaines) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dupilumab 300 mg SC QW (hors AMM) ▪ dupilumab 300 mg SC Q2W (AMM) ▪ placebo SC QW <p>Utilisation d'émollients cutanés tout au long de l'étude. Un traitement de secours pouvait être administré si nécessaire durant les 7 premiers jours (si systémique le patient ne pouvait plus recevoir le traitement à l'étude).</p>
Co-critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de patients atteignant un score IGA 0 ou 1¹⁶ avec une réduction d'au moins 2 points entre l'inclusion et S16 ▪ Pourcentage de patients répondeurs EASI-75 (amélioration du score EASI ≥ 75 %) entre l'inclusion et S16 	
Principaux critères de jugement secondaires (ordre pré-spécifié)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de patients avec une amélioration (réduction ≥ 4 points) du score NRS de prurit moyen hebdomadaire entre l'inclusion et S16 ▪ [...] ▪ Pourcentage de patients atteignant IGA 0 ou 1 avec une réduction d'au moins 2 points entre l'inclusion et S52 ▪ Pourcentage de patients atteignant EASI-75 à S52 ▪ [...] ▪ Pourcentage de patients avec une amélioration (réduction ≥ 4 points) du score NRS de prurit moyen hebdomadaire entre l'inclusion et S52 ▪ [...] ▪ Variation entre l'inclusion et S16 du score NRS de prurit moyen hebdomadaire ▪ Pourcentage de variation entre l'inclusion et S16 du score EASI 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de patients avec une amélioration (réduction ≥ 4 points) du score NRS de prurit moyen hebdomadaire entre l'inclusion et S16 ▪ [...] ▪ Variation entre l'inclusion et S16 du score NRS de prurit moyen hebdomadaire ▪ Pourcentage de variation entre l'inclusion et S16 du score EASI ▪ Pourcentage de patients atteignant EASI-50 à S16 ▪ Pourcentage de patients atteignant EASI-90 à S16 ▪ [...] ▪ Pourcentage de variation entre l'inclusion et S16 du SCORAD ▪ Variation entre l'inclusion et S16 du score DLQI ▪ [...] ▪ Variation entre l'inclusion et S16 du score HADS ▪ [...]

¹⁵ **Score NRS de prurit (Numerical Rating Scale pruritus)** : Score d'évaluation par les patients de l'intensité maximale des démangeaisons dans les 24 h précédentes selon une échelle visuelle de 0 (absence de prurit) à 10 (intensité très forte). Une variation de 3 à 4 points est considérée comme cliniquement significative.

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ [...] ▪ Pourcentage de variation entre l'inclusion et S16 du SCORAD ▪ Variation entre l'inclusion et S16 du score DLQI¹⁶ ▪ [...] ▪ Variation entre l'inclusion et S16 du score HADS¹⁷ ▪ [...] 	
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Pour obtenir une puissance de 99 % pour les deux comparaisons (entre dupilumab QW ou Q2W et placebo) afin de détecter une différence de 29 % entre le dupilumab et le placebo pour le pourcentage de patients atteignant un IGA 0 à 1 à S16, en supposant que les pourcentages soient respectivement de 38 % et 9 %, il était nécessaire d'inclure 700 patients soit 300, 100 et 300 respectivement dans les 3 groupes dupilumab QW, dupilumab Q2W et placebo.</p> <p>Le même nombre de patients pouvait également fournir 99 % de puissance pour le second co-critère de jugement principal en supposant que les pourcentages de patients atteignant EASI-75 à S16 soient respectivement de 58 % et 15 % pour le dupilumab et le placebo.</p>	<p>Pour obtenir une puissance de 90 % afin de détecter une différence de 29 % entre le groupe dupilumab et le groupe placebo pour le pourcentage de patients qui atteindrait un IGA de 0 à 1 à S16, en supposant que les proportions soient de 38 % et 9 % respectivement pour le dupilumab et le placebo, le nombre de sujets nécessaire par groupe était de 55. Pour s'assurer de données de tolérance suffisantes, et d'un nombre suffisant de répondants dans l'étude d'entretien (SOLO CONTINUE), la taille de l'échantillon a été augmentée à 600 au total. Avec 200 patients par groupe, l'étude a fourni une puissance de 99 % pour chacun des co-critères (pour EASI-75 : différence de 43 % en supposant 58 % et 15 % pour le dupilumab et le placebo respectivement).</p>
Méthode de randomisation	Randomisation 3:1:3 stratifiée selon le score IGA ¹⁸ (3 vs 4) et la région géographique.	Randomisation 1:1:1 stratifiée selon le score IGA (3 vs 4) et région géographique.
Analyse statistique	<p>Les principales analyses d'efficacité ont été effectuées sur la population en intention de traiter (ITT). Une analyse de sensibilité a été faite sur la population per protocole (PP).</p> <p>Le test de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté selon les strates de randomisation a été utilisé pour comparer les proportions de patients atteignant un des co-critères principaux d'efficacité. L'approche « intersection-union » a été appliquée pour tenir compte de la multiplicité des tests (seuil bilatéral de signification statistique fixé à 0,025 pour chacun).</p> <p>Si les co-critères principaux étaient significatifs, les critères de jugement secondaires étaient testés en appliquant une procédure de tests hiérarchiques avec un ordre pré-spécifié.</p> <p>Des analyses de sensibilité ont été faites en excluant les données des patients ayant eu recours à un traitement de secours ou avec données manquantes. Des analyses en sous-groupes non prévues au protocole ont aussi été effectuées.</p>	

¹⁶ **DLQI (Dermatology Life quality Index)** : Score d'évaluation par les patients de la qualité de vie en dermatologie dans les 7 jours avant la mesure selon une échelle validée, non spécifique à la DA de 0 à 30 (qualité de vie la plus altérée). Un changement d'au moins 4 points du DLQI est considéré comme cliniquement pertinent.

¹⁷ **Score HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)** : Score composite d'évaluation par le patient de son état d'anxiété et de dépression selon une échelle validée allant de 0 à 42.

¹⁸ **Score IGA (Investigator's Global Assessment)** : Score d'évaluation globale par l'investigateur de la sévérité des lésions selon une échelle de 0 à 4 (état le plus sévère). Un score IGA de 0 correspond à l'absence de lésions (patient blanchi), tandis qu'un score de 1 correspond à un patient quasiment blanchi.

➤ **Résultats de l'analyse principale (population ITT, voir tableau 1) :**

Tableau 1 : Résultats de l'analyse principale des études CHRONOS, SOLO 1 et SOLO 2 (ITT)

Étude (Réf.)	CHRONOS (R668-AD-1224)	SOLO 1 (R668-AD-1334)	SOLO 2 (R668-AD-1416)
Effectifs (N)	Dupilumab Q2W : 106 Placebo : 315	Dupilumab Q2W : 224 Placebo : 224	Dupilumab Q2W : 233 Placebo : 236
Co-critères de jugement principaux à S16 (dupilumab Q2W versus placebo) ($p < 0,025$ préspecifié)			
IGA 0 ou 1 à S16 (%)	38,7 vs 12,4 ($\Delta = 26,3$)*	37,9 vs 10,3 ($\Delta = 27,7$)*	36,1 vs 8,5 ($\Delta = 27,6$)*
EASI-75 à S16 (%)	68,9 vs 23,2 ($\Delta = 45,7$)*	51,3 vs 14,7 ($\Delta = 36,6$)*	44,2 vs 11,9 ($\Delta = 32,3$)*
Principaux critères de jugement secondaires (dupilumab Q2W versus placebo)			
Réduction ≥ 4 du score NRS à S16 (%)	58,8 vs 19,7 ($\Delta = 39,1$)*	40,8 vs 12,3 ($\Delta = 28,-$)*	36,0 vs 9,5 ($\Delta = 26,5$)*
IGA 0 ou 1 à S52 (%)	36,0 vs 12,5 ($\Delta = 23,5$)*	-	-
EASI-75 à S52 (%)	65,2 vs 21,6 ($\Delta = 43,6$)*	-	-
Réduction ≥ 4 du score NRS à S52 (%)	51,2 vs 12,9 ($\Delta = 38,3$)*	-	-
Variation du score NRS moyen à S16 (points)	-4,17 vs -2,36 ($\Delta = -1,81$)*	-3,78 vs -2,03 ($\Delta = -1,75$)*	-3,30 vs -1,21 ($\Delta = -2,10$)*
Variation score EASI à S16 (%)	-80,5 vs -48,4 ($\Delta = -32,1$)*	-72,3 vs -37,6 ($\Delta = -34,6$)*	-67,1 vs -30,9 ($\Delta = -36,2$)*
EASI-50 à S16 (%)	-	68,8 vs 24,6 ($\Delta = 44,2$)*	65,2 vs 22,0 ($\Delta = 43,2$)*
EASI-90 à S16 (%)	-	35,7 vs 7,6 ($\Delta = 28,1$)*	30,0 vs 7,2 ($\Delta = 22,8$)*
Variation SCORAD à S16 (%)	-63,9 vs -36,2 ($\Delta = -27,7$)*	-57,7 vs -29,0 ($\Delta = -28,7$)*	-51,1 vs -19,7 ($\Delta = -31,4$)*
Variation du score DLQI à S16 (points)	-10,0 vs -5,8 ($\Delta = -4,2$)*	-9,3 vs -5,3 ($\Delta = -4,0$)*	-9,3 vs -3,6 ($\Delta = -5,7$)*
Variation du score HADS à S16 (points)	-4,9 vs -4,0 ($\Delta = -0,9$) NS [§]	-5,2 vs -3,0 ($\Delta = -2,2$) $p = 0,0006$	-5,1 vs -0,8 ($\Delta = -4,2$)*

* : $p < 0,001$

§ : NS : différence non significative

➤ **Résultats des analyses en sous-groupes non prévues au protocole :**

Des analyses *post-hoc* dans le sous-groupe des patients préalablement traités ou non par immunosuppresseurs systémiques (IS), notamment par ciclosporine (CsA) ainsi que dans un sous-groupe nommé « traitement systémique inapproprié » correspondant aux patients pour lesquels la CsA n'est pas appropriée (échec, intolérance, contre-indication ou médicalement déconseillée) ou ayant reçu précédemment du MTX et/ou de l'AZA sont présentées au titre de données exploratoires.

Tableau 2 : Résultats des analyses en sous-groupes des études CHRONOS, SOLO 1 et SOLO 2

Etude (Réf.)	CHRONOS (R668-AD-1224)		SOLO 1 (R668-AD-1334)		SOLO 2 (R668-AD-1416)	
	Dupilumab Q2W	Placebo	Dupilumab Q2W	Placebo	Dupilumab Q2W	Placebo
Patients précédemment traités par IS						
Effectifs (N)	41	102	57	65	79	81
IGA 0 ou 1 (%)	26,8	5,9	35,1	9,2	26,6	4,9
EASI-75 (%)	68,3	13,7	43,9	12,3	34,2	8,6
Patients non précédemment traités par IS						
Effectifs (N)	65	213	167	159	154	155
IGA 0 ou 1 (%)	46,2	15,5	38,9	10,7	40,9	10,3
EASI-75 (%)	69,2	27,7	53,9	15,7	49,4	13,5
Patients précédemment traités par CsA						
Effectifs (N)	36	92	65	60	77	80
IGA 0 ou 1 (%)	27,8	3,3	35,4	8,3	28,6	5,0
EASI-75 (%)	66,7	14,1	43,1	10,0	35,1	8,8
Patients non précédemment traités par CsA						
Effectifs (N)	70	223	159	164	156	156
IGA 0 ou 1 (%)	44,3	16,1	39,0	11,0	39,7	10,3
EASI-75 (%)	70,0	26,9	54,7	16,5	48,7	13,5
Sous-groupe « traitement systémique inapproprié »						
Effectifs (N)	29	82	Analyse groupée des deux études			
			Dupilumab Q2W	Placebo		
			136	117		
IGA 0 ou 1 (%)	27,6	8,5	29,4		7,7	
EASI-75 (%)	65,5	17,1	39,0		13,7	

8.1.1.2 Etude d'extension des études SOLO 1 et 2 : étude SOLO CONTINUE

Référence	SOLO CONTINUE (R668-AD-1415)
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de différents schémas posologiques du dupilumab en monothérapie pour maintenir la réponse obtenue après 16 semaines de traitement initial dans les études SOLO 1 et 2.
Type d'étude	Etude d'entretien de phase III versus placebo, multicentrique, randomisée, en double aveugle.
Schéma de l'étude	
Durée de l'étude	36 semaines de traitement supplémentaires + 12 semaines de suivi (ou inclusion dans l'étude OLE)

Principaux critères d'inclusion et de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patient ayant terminé l'étude SOLO 1 ou SOLO 2 ▪ Ayant eu une bonne réponse au traitement (EASI-75 et/ou IGA 0-1 atteint à S16) ▪ N'ayant pas reçu de traitement de secours durant l'étude SOLO 1 ou SOLO 2 ▪ N'ayant pas arrêté définitivement le traitement lors d'une des deux études initiales
Traitements	<p><u>Doses d'entretien (36 semaines)</u> : dupilumab 300 mg SC (QW ou Q2W [AMM] ou Q4W ou Q8W) ou placebo SC QW</p> <p>Utilisation d'émollients cutanés tout au long de l'étude. Un traitement de secours pouvait être administré si nécessaire durant les 7 premiers jours (si systémique le patient ne pouvait plus recevoir le traitement à l'étude)</p>
Co-critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Différence entre les pourcentages de variation du score EASI de J0 (SOLO 1 ou 2) à S36 (SOLO CONTINUE) et de J0 (SOLO 1 ou 2) à J0 (SOLO CONTINUE). ▪ Pourcentage de patients atteignant un score EASI-75 entre l'inclusion et S36.
Principaux critères de jugement secondaires (ordre pré-spécifié)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de patients maintenant un score IGA ≤ 1 points de la valeur à l'inclusion à S36 (pour les patients ayant un score IGA de 0 ou 1 à l'inclusion) ▪ Pourcentage de patients avec un score IGA 0 ou 1 à S36 ▪ Pourcentage de patient avec une augmentation du score NRS de prurit ≥ 3 entre l'inclusion et S36 (pour les patients ayant un score NRS ≤ 7 à l'inclusion)
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Il était estimé qu'approximativement 420 patients seraient inclus dans SOLO CONTINUE et qu'avec 170 patients dans le groupe dupilumab QW ou Q2W, et 84 patients dans le groupe placebo, l'étude fournirait une puissance de 99 % avec une significativité de 5 % (test bilatéral) pour détecter une différence entre les groupes sur les co-critères primaires avec les hypothèses ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Pourcentage de variation EASI entre J0 et S36</u> : <ul style="list-style-type: none"> - dupilumab (QW / Q2W) : moyenne (SD) = 5 % (13 %) - placebo : moyenne (SD) = 35 % (25 %) • <u>Pourcentage de patients atteignant EASI-75 à S36</u> : <ul style="list-style-type: none"> - dupilumab (300 mg QW / Q2W) : 85 % - placebo : 30 %
Méthode de randomisation	<p>Randomisation 2:1:1 selon le groupe initial, stratifiée selon le score IGA à l'inclusion (0, 1 ou > 1) et la région géographique.</p> <p>Afin de maintenir l'aveugle, les patients initialement sous placebo ayant répondu à la fin des études SOLO 1 et 2 n'étaient pas randomisés, continuaient à recevoir du placebo dans un groupe différent et n'ont pas été inclus dans l'analyse d'efficacité.</p>
Analyse statistique	<p>Les principales analyses d'efficacité ont été effectuées sur la population en intention de traiter (ITT). Une analyse de sensibilité a été faite sur la population per protocole (PP).</p> <p>Le test de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté selon les strates de randomisation a été utilisé pour comparer le pourcentage de patients atteignant EASI-75 à S16. Pour la moyenne du pourcentage de variation du score EASI entre l'inclusion dans l'étude et S36, un modèle de covariance (ANCOVA) avec imputations multiples concernant les données manquantes a été utilisé. Pour la comparaison des groupes dupilumab versus placebo, un test hiérarchisé au seuil bilatéral de significativité de 0,05 a été choisi pour les critères d'efficacité.</p> <p>Les patients ayant reçu du dupilumab selon le schéma QW ou Q2W ont été regroupés dans l'analyse (groupe dupilumab QW/Q2W).</p> <p>Des analyses de sensibilité ont été menées en excluant les données des patients ayant eu recours à un traitement de secours ou avec données manquantes. Des analyses en sous-groupes non prévues au protocole ont aussi été effectuées.</p>

Résultats :

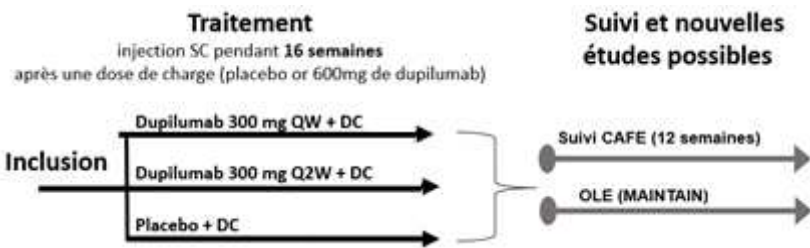
Les résultats relatifs aux critères de jugement principaux et secondaires de l'étude SOLO CONTINUE sont présentés dans le tableau 3. Seuls les résultats groupés pour les patients ayant reçu le dupilumab selon les schémas posologiques QW ou Q2W sont disponibles.

Tableau 3 : Résultats de l'étude SOLO CONTINUE

	Dupilumab QW/Q2W (n = 169)	Placebo (n = 83)	Différence
Co-critères de jugement principaux			
Différence des pourcentages de variation EASI	0,06	21,67	-21,61 (p < 0,001)
EASI-75 à S36 (%)	71,6	30,4	41,2 (p < 0,001)
Principaux critères de jugement secondaires			
Maintenance IGA ≤ 1 à S36 (%)	70,6	28,6	42,0 (p < 0,001)
IGA 0 ou 1 à S36 (%)	54,0	14,3	39,7 (p < 0,001)
Augmentation NRS ≥ 3 à S36 (%)	33,9	70,0	36,1 (p < 0,001)

8.1.2 Efficacité du dupilumab en association aux dermocorticoïdes dans la DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique en situation d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements systémiques disponibles

8.1.2.1 Etude CAFE

Référence	Etude CAFE (R668-AD-1424)
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité du dupilumab en association aux DC en comparaison au placebo en association aux DC, après 16 semaines de traitement, chez des patients adultes atteints de DA sévère en échec ou intolérants à la ciclosporine (CsA) ou pour lesquels la CsA est inappropriée (contre-indication ou médicalement déconseillée).
Type d'étude	Etude multicentrique de phase III <i>versus</i> placebo, randomisée, en double aveugle.
Schéma de l'étude	
Durée de l'étude	Durée totale de 32 semaines dont 2 semaines de sélection des patients, 2 semaines de titration des DC, 16 semaines de traitement et 12 semaines de suivi. A l'issue des 16 semaines de traitement, les patients pouvaient continuer le suivi sans traitement de l'étude CAFE ou entrer dans l'étude d'extension de la tolérance à long terme OLE.

Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hommes et femmes de 18 ans et plus ▪ Dermate atopique chronique sévère selon les critères de consensus de l'Académie Américaine de Dermatologie ▪ Score EASI \geq 20 ▪ Score IGA \geq 3 ▪ Atteinte cutanée \geq 10 % de la surface corporelle ▪ Réponse inadéquate (au moins 28 jours de traitements) à un traitement topique (DC d'activité modérée ou forte \pm inhibiteurs de la calcineurine) dans les 6 mois avant l'inclusion ▪ Utilisation d'une dose stable d'émollient cutané deux fois par jour depuis au moins 7 jours avant l'inclusion ▪ Avec un antécédent de traitement suivant : <ul style="list-style-type: none"> - patient jamais exposés à la CsA avec une contre-indication à la CsA ou nécessité d'utilisation de médicaments concomitants contre indiqués avec la CsA ou patients avec risque infectieux, rénal ou hépatique important pour lesquels l'utilisation de la CsA est déconseillée - patient ayant reçu précédemment de la CsA et en échec ou intolérant ou nécessité de dose $>$ 5 mg/kg/jour ou d'un traitement $>$ 1 an par CsA.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement par dupilumab dans une précédente étude clinique ▪ Traitement expérimental 8 semaines avant l'inclusion (ou 5 demi-vies) ▪ Hypersensibilité ou intolérance aux DC ▪ Traitement par CsA ou corticoïdes systémiques ou photothérapie dans les 4 semaines avant l'inclusion ou par MTX, JAK, AZA ou MMF dans les 8 semaines avant l'inclusion ▪ Traitement topique par inhibiteur de la calcineurine 7 jours précédant l'inclusion ▪ Traitement biologique 16 semaines avant l'inclusion (ou 5 demi-vies) ou 6 mois pour un traitement cyto-réducteur (ex : rituximab)
Produits étudiés	<p><u>Dupilumab/placebo :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dose de charge : dupilumab 600 mg ou placebo SC à J1 - Doses d'entretien : <ul style="list-style-type: none"> - dupilumab 300 mg SC (QW [hors AMM] ou Q2W [AMM]) - Placebo SC QW <p>Afin de respecter l'aveugle, les patients du groupe dupilumab Q2W ont reçu une dose de placebo toutes les 2 semaines.</p>
Traitements concomitants	<p><u>Dermocorticoïdes :</u> A partir de J14, DC d'activité modérée à appliquer 1 fois par jour. DC d'activité faible pouvaient être utilisés sur les zones de peau fine ou sur les zones pour lesquelles un DC modéré présentait un risque. Utilisation d'émollients cutanés tout au long de l'étude.</p> <p><u>Traitement de secours :</u> Un traitement de secours pouvait être administré si nécessaire en se limitant à un traitement topique durant les 7 premiers jours et en envisageant un traitement systémique en cas de réponse inadéquate. Les patients recevant un traitement de secours étaient considérés en échec de traitement mais pouvaient continuer le traitement à l'étude. Ceux recevant un traitement de secours systémique ne pouvaient plus recevoir le traitement à l'étude.</p>
Critères de jugement principal	<p>Pourcentage de patients répondeurs EASI-75 (amélioration de l'EASI \geq 75 %) entre l'inclusion et S16</p>
Principaux critères de jugement secondaires (ordre pré-spécifié)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de variation entre l'inclusion et S16 du score EASI ▪ Pourcentage de variation entre l'inclusion et S16 du score NRS de prurit moyen hebdomadaire ▪ Pourcentage de variation entre l'inclusion et S16 du SCORAD ▪ Pourcentage de patients avec une amélioration (réduction \geq 4 points) du score NRS de prurit moyen hebdomadaire entre l'inclusion et S16 ▪ Pourcentage de patients atteignant IGA 0 ou 1 avec une réduction d'au moins 2 points entre l'inclusion et S16 ▪ Variation entre l'inclusion et S16 du score DLQI ▪ [...] ▪ Pourcentage de patients (prétraités par CsA) répondeurs EASI-75 (amélioration de l'EASI \geq 75 %) entre l'inclusion et S16 ▪ [...] ▪ Variation entre l'inclusion et S16 du score HADS ▪ [...]
Nombre de sujets nécessaires	<p>En supposant que les taux de réponse sur le critère principal (EASI-75) soient respectivement de 60,1 % et 26,4 % pour les groupe dupilumab et placebo (calculés à partir des résultats d'études antérieures) et avec une puissance attendue de 99 %, le nombre de sujets nécessaires par groupe a été estimé à 110 patients (environ 70 ayant été traités par CsA et 40 naïfs de CsA).</p>

Méthode de randomisation	Ratio de randomisation 1:1:1 stratifiée sur le score IGA (3 vs 4) et selon l'historique de prise antérieure de CsA ou non.
Méthode d'analyse des résultats	<p>Les principales analyses d'efficacité ont été effectuées sur la population en intention de traiter (ITT). Une analyse de sensibilité a été menée sur la population per protocole (PP).</p> <p>Le test de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté selon les strates de randomisation a été utilisé pour comparer les proportions de patients atteignant EASI-75 à S16. Les critères secondaires d'efficacité ont été analysés avec la même approche que celle utilisée pour l'analyse du critère principal. Les critères quantitatifs ont été analysés en utilisant un modèle de covariance (ANCOVA) avec imputations multiples pour les données manquantes.</p> <p>Si le critère principal était significatif, les critères secondaires ont été testés en appliquant une procédure de tests hiérarchiques avec un ordre pré-spécifié.</p> <p>Des analyses de sensibilité ont été menées en excluant les données des patients ayant eu recours à un traitement de secours ou avec données manquantes. Des analyses en sous-groupes non prévues au protocole ont aussi été effectuées.</p>

Résultats :

► Effectifs de l'étude

Le nombre de patients randomisés (population ITT) dans l'étude CAFE a été de :

- 110 patients dans le groupe dupilumab QW (hors AMM) + DC,
- 107 patients dans le groupe dupilumab Q2W (AMM) + DC et
- 108 patients dans le groupe placebo + DC.

Tous les patients ont reçu le traitement à l'étude. Tous les patients du groupe dupilumab ont terminé l'étude et 4,6 % (5/108) des patients du groupe placebo n'ont pas terminé l'étude pour cause d'effet indésirable (2/108) ou de manque d'efficacité (3/108).

► Caractéristiques des patients

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude CAFE sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion (étude CAFE)

	placebo + DC (n = 108)	dupilumab + DC (n = 107)
Age moyen – ans (SD*)	38,9 (13,35)	37,5 (12,89)
Genre homme – n (%)	68 (63,0)	65 (60,7)
Ancienneté moyenne de la maladie – ans (SD*)	29,2 (14,72)	29,6 (15,61)
EASI moyen (SD*)	32,9 (10,80)	33,3 (9,93)
IGA de 4 – n (%)	52 (48,1)	50 (46,7)
NRS de prurit maximal moyen (SD*)	6,4 (2,23)	6,6 (2,10)
SCORAD moyen total (SD*)	67,0 (12,20)	68,6 (11,91)
DLQI moyen (SD*)	13,2 (7,60)	14,5 (7,63)
HADS moyen total (SD*)	13,0 (7,85)	12,8 (8,01)
Naïfs et inéligibles à CsA, n (%)	36 (33,3)	38 (35,5)
Prétraités par CsA, en échec ou intolérants, n (%)	71 (65,7)	68 (63,6)

*SD : écart type

Les caractéristiques démographiques étaient comparables dans les deux groupes. Les patients étaient en majorité des hommes, d'âge moyen d'environ 38 ans, avec une ancienneté moyenne de la maladie d'environ 29 ans.

Les caractéristiques de la maladie étaient également comparables selon les différents scores moyens de sévérité (EASI, IGA, NRS de prurit, SCORAD) et de qualité de vie (DLQI), traduisant une maladie sévère.

Environ 1/3 des patients de chaque groupe étaient naïfs de traitement par CsA et non éligibles à ce traitement.

► Critère de jugement principal

Le pourcentage de patients ayant atteint une réponse EASI-75 (diminution de 75 % du score EASI) entre l'inclusion et S16 a été plus important dans le groupe dupilumab (62,6 %) que dans le groupe placebo (29,6 %), soit une différence de 33,0 % (IC_{95%} = [20,4 ; 45,6], $p < 0,0001$).

► Principaux critères de jugement secondaires

▪ Score EASI

Le pourcentage de variation du score EASI entre l'inclusion et S16 a été de -79,8 % dans le groupe dupilumab *versus* -46,6 % dans le groupe placebo, soit une différence de 33,1 % ($p < 0,0001$).

L'analyse en sous-groupe en fonction de l'historique de prise antérieure de CsA montre que chez les patients prétraités par la CsA, c'est-à-dire en échec ou intolérants, le pourcentage de répondeurs EASI-75 à S16 a été plus important dans le groupe dupilumab (56,5 %) que dans le groupe placebo (26,4 %, $p = 0,0001$).

▪ Score NRS de prurit

Le pourcentage de variation du score NRS de prurit moyen hebdomadaire entre l'inclusion et S16 a été de -53,9 % dans le groupe dupilumab *versus* -25,4 % dans le groupe placebo, soit une différence de 28,5 % ($p < 0,0001$).

Le pourcentage de patients avec une amélioration (réduction ≥ 4 points) du score NRS de prurit moyen hebdomadaire entre l'inclusion et S16 a été de 45,7 % dans le groupe dupilumab *versus* 14,3 % dans le groupe placebo, soit une différence de 31,5 % ($p < 0,001$).

▪ SCORAD

Le pourcentage de variation du SCORAD entre l'inclusion et S16 a été de -62,4 % dans le groupe dupilumab *versus* -29,5 % dans le groupe placebo, soit une différence de -32,9 % ($p < 0,0001$).

▪ Score IGA

Le pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 avec une réduction d'au moins 2 points entre l'inclusion et S16 a été de 40,2 % dans le groupe dupilumab *versus* 13,9 % respectivement dans le groupe placebo, soit une différence de 26,3 % ($p < 0,0001$).

▪ Score HADS

La variation moyenne du score HADS total entre l'inclusion et S16 a été de -6,1 points dans le groupe dupilumab et de -2,3 points dans le groupe placebo, soit une différence de -3,8 points ($p < 0,0001$).

8.1.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients dans les études CHRONOS, SOLO 1, SOLO 2 et CAFE a été évaluée principalement par le score DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). Ce score a été coté par le patient selon une échelle validée spécifique à la dermatologie allant de 0 à 30 (qualité de vie la plus altérée). Un changement d'au moins 4 points du score DLQI est considéré comme cliniquement pertinent.

Dans l'étude CAFE, la variation moyenne du score DLQI entre l'inclusion et la semaine 16 a été de -9,6 points dans le groupe dupilumab Q2W et de -4,5 points dans le groupe placebo soit une différence de -5,1 points ($p < 0,0001$).

Dans l'étude CHRONOS, la variation moyenne du score DLQI dans le groupe dupilumab Q2W a été de -9,7 points à S16 et -10,9 points à S52 contre -5,3 ($p < 0,0001$) à S16 et -5,6 points ($p < 0,0001$) à S52 dans le groupe placebo. Les études SOLO 1 et 2 ont montré des résultats similaires avec une variation moyenne du score DLQI dans le groupe dupilumab Q2W de -9,3 points dans chacune des deux études *versus* -5,3 points ($p < 0,0001$) dans SOLO 1 et -3,6 points ($p < 0,0001$) dans SOLO 2 pour le groupe placebo.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Tableau 5 : Principaux résultats de tolérance des études CHRONOS, SOLO 1 et 2, SOLO CONTINUE et CAFE

Etude (Réf.)	CHRONOS (R668-AD-1224)	SOLO 1 (R668-AD-1334)	SOLO 2 (R668-AD-1416)	SOLO CONTINUE (R668-AD-1415)	CAFE (R668-AD-1424)
Exposition au traitement (dupilumab Q2W vs placebo)*					
Effectif (N)	Dupilumab Q2W : 110 Placebo : 315	Dupilumab Q2W : 229 Placebo : 222	Dupilumab Q2W : 236 Placebo : 234	Dupilumab Q2W/Q2W* : 167 Placebo : 82	Dupilumab QW : 107 Placebo : 108
Durée du traitement	52 semaines	16 semaines	16 semaines	36 semaines	16 semaines
Patients ayant terminé l'étude (%)	39,1 vs 34,0	81,2 vs 73,4	84,3 vs 69,2	52,1 vs 41,5	90,7 vs 88,0
Evènements indésirables (EI) (dupilumab Q2W vs placebo)*					
Patients ayant ≥ 1 EI (%)	88,2 vs 84,4	72,9 vs 65,3	65,3 vs 71,8	70,7 vs 81,7	72,0 vs 69,4
EI les plus fréquemment rapportés^u (%)	<ul style="list-style-type: none"> - Rhinopharyngite (22,7 vs 19,4) - Réaction au site d'injection (14,5 vs 7,6) - Conjonctivite allergique (11,8 vs 6,0) - Blépharite (5,5 vs 1,0) - Fièvre (3,6 vs 1,9) - Augmentation LDH (3,6 vs 1,6) - Prurit oculaire (3,6 vs 1,3) 	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction au site d'injection (8,3 vs 5,9) - Rhinopharyngite (9,6 vs 7,7) - Céphalée (9,2 vs 5,9) - Conjonctivite allergique (5,2 vs 0,9) - Conjonctivite (4,8 vs 0,9) - Herpes oral (3,9 vs 1,8) - Diarrhée (3,1 vs 1,8) 	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction au site d'injection (13,6 vs 6,4) - Céphalée (8,1 vs 4,7) - Conjonctivite (3,8 vs 0,4) - Diarrhée (3,8 vs 1,3) - Herpes oral (3,4 vs 1,7) 	<ul style="list-style-type: none"> - Rhinopharyngite (19,2 vs 13,4) - Réaction au site d'injection (6,0 vs 2,4) - Céphalée (4,8 vs 2,4) - Herpès simplex (4,2 vs 0) - Conjonctivite (3,6 vs 2,4) - Sinusite (3,6 vs 2,4) - Douleur lombaires (3,6 vs 1,2) - Urticaire (3,0 vs 1,2) - Arthralgie (3,0 vs 1,2) 	<ul style="list-style-type: none"> - Rhinopharyngite (20,6 vs 16,7) - Conjonctivite allergique (15 vs 6,5) - Conjonctivites (11,2 vs 2,8) - Céphalées (9,3 vs 8,3) - Rhinite allergique (6,5 vs 0,9) - Asthénie (3,7 vs 0,9) - Toux (3,7 vs 0,9)
Evènements indésirables liés au traitement (EIL) (dupilumab Q2W vs placebo)*					
Patients ayant ≥ 1 EIL (%)	33,6 vs 28,6	28,8 vs 18,0	27,1 vs 20,9	19,2 vs 26,8	33,6 vs 18,5

EIL les plus fréquemment rapportés[†] (%)	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction au site d'injection (10,9 vs 7,0) - Conjonctivite allergique (4,5 vs 1,3) - Céphalée (3,6 vs 1,0) - Blépharite (3,6 vs 0,3) - Fièvre (1,8 vs 0) - Œil sec (1,8 vs 0) - Hyperémie oculaire (1,8 vs 0,3) - Pharyngite (1,8 vs 0) 	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction au site d'injection (7,4 vs 5,9) - Céphalées (3,1 vs 1,4) - Infection respiratoire haute (2,2 vs 0,9) - Conjonctivite (1,3 vs 0) - Fièvre (1,3 vs 0) 	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction au site d'injection (12,3 vs 5,1) - Conjonctivite (1,7 vs 0) - Asthénie (1,3 vs 0,4) - Eosinophilie (1,7 vs 0) 	<ul style="list-style-type: none"> - Rhinopharyngite (3,0 vs 1,2) - Réaction au site d'injection (6,0 vs 2,4) - Erythème au site d'injection (2,4 vs 1,2) - Œdème au site d'injection (2,4 vs 1,2) 	<ul style="list-style-type: none"> - Conjonctivite (5,6 vs 0,9) - Herpes oral (2,8 vs 0) - Conjonctivite allergique (6,5 vs 2,8) - Toux (2,8 vs 0) - Douleur oropharyngée (1,9 vs 0)
Evènements indésirables graves (EIG) (<i>dupilumab Q2W vs placebo</i>)*					
Patients ayant eu ≥ 1 EIG (%)	3,6 vs 5,1	3,1 vs 5,0	1,7 vs 5,6	3,6 vs 1,2	1,9 vs 1,9
EIGL durant le traitement par dupilumab (n)	- exacerbation de dermatite atopique (1)	- Infarctus du myocarde (1)	-	-	-
Autres (<i>dupilumab Q2W vs placebo</i>)*					
Patients ayant eu ≥ 1 EI sévère (%)	8,2 vs 8,6	6,1 vs 8,6	1,7 vs 7,3	4,2 vs 3,7	4,7 vs 9,3
Arrêts de traitement suite à un EI (%)	1,8 vs 7,6	1,7 vs 0,9	0,8 vs 2,1	0 vs 3,7	0 vs 0,9
Patients avec éosinophilie > ULN (taux normal à l'inclusion) (%)	21,0 vs 15,3	16,4 vs 11,5	16,7 vs 14,8	-	28,0 vs 18,5
Patients avec test ADA¹⁹ positif (normal à l'inclusion) (%)	5,7 vs 6,6	6,8 vs 1,0	8,0 vs 1,8	4,3 vs 11,3	5,7 vs 0

* Les résultats de tolérance du dupilumab (vs placebo) correspondent au schéma d'administration Q2W pour les études CHRONOS, SOLO 1, SOLO 2 et CAFE et aux schémas QW/Q2W groupés pour l'étude SOLO CONTINUE.

[†] EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe dupilumab (fréquence ≥ 3 %) et dont la différence de survenue versus placebo était supérieure à 1 %.

[‡] EIL les plus fréquemment rapportés dans le groupe dupilumab (fréquence ≥ 1 %) et dont la différence de survenue versus placebo était supérieure à 1 %.

¹⁹ Test ADA (*Anti-Drug Antibody*) : Test indiquant l'apparition d'anticorps anti-médicaments

8.2.2 Données issues du RCP

Le RCP mentionne à la rubrique « 4.8 Effets Indésirables » que la sécurité de DUPIXENT a été évaluée dans 5 études au cours desquelles 1 689 sujets ont été traités par injections sous-cutanées de DUPIXENT, avec ou sans association aux corticostéroïdes topiques avec un total de 305 patients traités par DUPIXENT pendant au moins 1 an.

Les effets indésirables observés pendant les études cliniques ont été, selon la fréquence :

- très fréquent ($\geq 1/10$) : réaction au site d'injection
- fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : conjonctivite, herpès oral, hyperéosinophilie, céphalées, conjonctivite allergique, prurit oculaire, blépharite
- très rare ($< 1/10\ 000$) : maladie sérique/réaction de type maladie sérique.

8.2.3 Plan de gestion des risques

Un plan de gestion des risques (PGR) prévoit la mise en place de mesures de minimisation des risques en vue de prévenir et/ou de gérer les risques identifiés et potentiels liés à son utilisation ainsi que les informations manquantes.

Un risque important d'hypersensibilité systémique (incluant des effets associés d'immunogénicité) a été identifié lors des études évaluant le dupilumab. Le risque de tumeur a été intégré dans le PGR comme risque potentiel important sur la base des données de la littérature et des études précliniques considérant l'action pro-tumorigène des IL-4 et 13 via la voie d'activation du récepteur IL-4R α . Le PGR intègre également des situations à risques pour lesquelles les informations sont manquantes. Elles concernent l'utilisation pédiatrique (< 18 ans), l'utilisation du dupilumab chez la femme enceinte ou allaitante, les événements apparentés à une conjonctivite, l'effet du dupilumab sur la tolérance des vaccins vivants ainsi que la tolérance à long terme du produit.

Aucune mesure spécifique de réduction des risques n'a été mise en place hormis la pharmacovigilance de routine avec notamment l'intégration de ces risques au RCP et à la notice-patient ainsi qu'un questionnaire spécifique sur l'hypersensibilité et un sur le suivi des grossesses.

08.3 Données d'utilisation ATU

Le dupilumab a été disponible dans le cadre d'ATU nominatives à partir du 7 mars 2017. Le dispositif d'ATU nominatives a été relayé par une ATU de cohorte octroyée le 10 juillet 2017 pour une mise en place à partir du 1^{er} août 2017. Au 6 septembre 2017, 125 patients avaient bénéficié du dupilumab dans le cadre du dispositif ATU.

Ces patients étaient en majorité des hommes (67,2 %), d'âge médian 37,5 ans, avec un score SCORAD médian de 55. Près de 94 % des patients (124/125) avaient été précédemment traités par de la ciclosporine, du méthotrexate et/ou de l'azathioprine.

Les données d'efficacité recueillies reposent sur 110 fiches de suivi correspondant au suivi de 70 patients. Une amélioration clinique a été observée par le médecin prescripteur chez 58 patients (82,9 %).

Au cours de cette période, 27 cas de pharmacovigilance ont été rapportés chez 23 patients correspondant à 65 événements indésirables. Les événements indésirables les plus fréquemment rencontrés étaient les infections (4 cas de conjonctivite), les anomalies au site d'injection et les affections oculaires (dont 5 cas d'œil sec). Parmi les événements indésirables, 19 (29 %) ont été reliés au dupilumab selon le notificateur, dont 2 graves (xérophtalmie et herpès de la paupière). Parmi les événements indésirables d'intérêt spécifique identifiés dans les études, seule la conjonctivite a été rapportée au cours de la période d'ATU chez 5 patients.

Au cours de la période couverte par ce rapport, 5 patients ont arrêté le traitement par le dupilumab définitivement (1 pour événement indésirable, 2 pour absence d'amélioration, 1 à la suite d'une grossesse et 1 par souhait).

08.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de DUPIXENT (dupilumab) a été limitée au « traitement des patients adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique en situation d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements systémiques disponibles ». Cette demande repose essentiellement sur les résultats d'une étude de phase III, randomisée (1 : 1 : 1), ayant comparé 2 schémas d'administrations du dupilumab associé à un dermocorticoïde (DC) à l'association placebo + DC en termes d'efficacité et de tolérance (étude CAFE).

Les patients inclus étaient atteints de dermatite atopique sévère avec un score IGA ≥ 3 , un score EASI ≥ 20 et des lésions cutanées ≥ 10 % de la surface corporelle. Ils étaient en échec ou intolérants à la ciclosporine (CsA) ou la CsA n'était pas appropriée (contre-indication ou médicalement déconseillée). Seul le schéma posologique d'une injection toutes les 2 semaines (Q2W), validé par l'AMM, a été pris en compte. Au total 325 patients ont été randomisés, dont 107 dans le groupe dupilumab Q2W + DC et 108 dans le groupe placebo + DC.

L'association dupilumab Q2W + DC a été supérieure au placebo + DC sur le pourcentage de répondeurs EASI-75 à S16 (critère de jugement principal) avec 62,6 % de répondeurs *versus* 29,6 %, soit une différence de 33 %, $IC_{95\%} = [20,4 ; 45,6]$, ($p < 0,0001$). Les résultats ont également montré la supériorité du groupe dupilumab + DC par rapport au placebo + DC sur les principaux critères de jugement secondaires, dont la réduction du score NRS de prurit, la réduction du SCORAD, la réduction de score IGA, l'amélioration de la qualité de vie (DLQI) et la réduction du score HADS évaluant le niveau d'anxiété et de dépression des patients. La supériorité du groupe dupilumab sur l'amélioration des scores de sévérité des lésions cutanées, sur la diminution du prurit et sur l'augmentation de la qualité de vie était cliniquement pertinente.

Les études CHRONOS, SOLO 1, SOLO 2 et SOLO CONTINUE sont des essais de phase III *versus* placebo, randomisés, en double aveugle, réalisés dans la population de l'AMM, soit chez les patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique (en échec des traitements topiques). Les patients inclus dans ces essais étaient atteints de dermatite atopique modérée à sévère (score IGA ≥ 3 et score EASI ≥ 16) et pouvaient avoir été traités précédemment par des traitements systémiques. Les études CHRONOS, SOLO 1 et 2 ont évalué l'efficacité du dupilumab (associé - pour CHRONOS - ou non - pour SOLO 1 et 2 - aux dermocorticoïdes) selon deux co-critères de jugement principaux, le pourcentage de patients atteignant un score IGA = 0 ou 1 avec une réduction d'au moins 2 points entre l'inclusion et S16 et le pourcentage de répondeurs EASI-75 entre l'inclusion et S16. Les résultats, cohérents avec ceux de l'étude CAFE, ont montré la supériorité du dupilumab par rapport placebo avec une différence moyenne du pourcentage de patients atteignant un score IGA = 0 ou 1 de 28 % et une différence moyenne du pourcentage de répondeurs EASI-75 de 34 % dans les études SOLO 1 et 2 (la différence était de 45,7 % dans l'étude CHRONOS). Les études CHRONOS et SOLO CONTINUE, ont montré le maintien de la réponse sous dupilumab jusqu'à 52 semaines de traitement.

Dans les études CHRONOS, SOLO 1 et 2, des analyses *post-hoc* suggèrent la supériorité du dupilumab par rapport au placebo dans le sous-groupe des patients préalablement traités ou non par immunosuppresseurs systémiques (notamment par ciclosporine) ainsi que dans le sous-groupe des patients pour lesquels la CsA n'était pas appropriée (échec, intolérance, contre-indication ou médicalement déconseillée) ou ayant reçu précédemment du MTX de l'AZA.

Dans les cinq essais cliniques retenus dans l'analyse, les événements indésirables graves sous dupilumab ont été de l'ordre de 1 à 4 % et moins de 1 % ont nécessité un arrêt de traitement.

Les principaux événements indésirables liés au dupilumab ont été des rhinopharyngites, des réactions au site d'injection, des conjonctivites allergiques, des blépharites ainsi que des infections herpétiques et une hyper-éosinophilie transitoire. Des anticorps anti-dupilumab ont été observés

chez 5 à 6 % des malades sans qu'il n'y ait de différence d'efficacité observée selon la présence ou non de ces anticorps.

Les observations faites au cours de la période d'ATU confirment ces données de tolérance.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact de DUPIXENT en une injection de 300 mg toutes les deux semaines, en association ou non à un dermocorticoïde, en termes de morbidité et de qualité de vie chez les patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique en situation d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Du fait d'une quantité d'effet qui peut être qualifiée d'importante, DUPIXENT apporte une réponse partielle au besoin de santé médical non couvert identifié chez ces patients.

En l'absence de données comparatives robustes chez les patients en échec des traitements topiques +/- photothérapie et naïfs de traitements systémiques, notamment par rapport à la ciclosporine, l'intérêt de DUPIXENT par rapport à ces traitements ne peut être établi.

08.5 Programme d'études

L'étude d'extension OLE (MAINTAIN) évaluant la tolérance à long terme du dupilumab *versus* placebo (associé ou non à un dermocorticoïde) est toujours en cours. La durée prévue de l'étude est de 3 ans (ou jusqu'à commercialisation).

Le dupilumab est également en cours de développement dans la dermatite atopique modérée à sévère de l'enfant et de l'adolescent, dans l'asthme de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte, et dans la polypose nasale de l'adulte.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif de la prise en charge des patients atteints de dermatite atopique est globalement d'améliorer leur qualité de vie en traitant les lésions cutanées, en prévenant le risque de surinfection lors des poussées, de rechutes précoces et de xérodermie. Il convient de traiter tous les patients hors poussées inflammatoires par des mesures adjuvantes (hygiène, émoullissants) et de traiter précocement les rechutes.

Selon les recommandations internationales^{20,21,22}, le traitement des lésions cutanées lors des poussées inflammatoires est fonction de la sévérité, de l'étendue de la maladie et de l'impact sur la qualité de vie du patient. Les scores de sévérité utilisés dans les essais cliniques sont validés mais peu usités en pratique clinique courante.

Généralement, au cours de la DA légère à modérée, le traitement des lésions cutanées lors de poussées inflammatoires repose sur l'utilisation de dermocorticoïdes (DC) qu'il convient d'arrêter progressivement quand les symptômes s'améliorent et dont la puissance doit être choisie selon la sévérité de la maladie, la tolérance et la localisation des lésions. Des réponses insuffisantes sont observées du fait d'une faible observance principalement due à la corticophobie des patients. Devant l'absence d'amélioration malgré un traitement bien conduit par DC ou en cas d'intolérance

²⁰ Wollenberg A. *et al.* ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2016;30:729–47.

²¹ Simpson EL. *et al.* When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:623–33.

²² Sidbury R. *et al.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:327–49

aux DC (risque d'atrophie cutanée), le tacrolimus topique (PROTOPIC), un inhibiteur de la calcineurine, possède une AMM chez l'adulte, en 2^{ème} intention dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes. Son utilisation est préférentielle sur les lésions réfractaires, peu étendues, principalement du cou, du visage, de la région génitale et des plis mais est limitée dans le temps en raison du risque de lymphome. Le plan de gestion des risques de PROTOPIC limite à 2 semaines son utilisation dans le traitement des poussées. Le traitement topique peut éventuellement être renforcé par le « wet wrapping²³ ».

La photothérapie (UVB 311 nm ou UVA1), qui trouve sa place dans le traitement de la phase chronique, peut être utilisée en deuxième intention après échec ou intolérance des traitements topiques ou en traitement adjuvant avant l'introduction d'un traitement systémique. La place de la photothérapie n'est pas bien définie et son utilisation est limitée par l'accessibilité et le risque carcinogène au long court (notamment PUVA thérapie).

En cas de DA sévère ou de non réponse aux traitements de première intention, la prise en charge nécessite souvent une hospitalisation afin d'introduire un traitement systémique. Le choix du traitement systémique dépend de différents facteurs, notamment des comorbidités, de l'âge, de l'expérience clinique ou d'un éventuel désir de grossesse. La ciclosporine orale, qui est la seule à posséder une AMM dans cette indication, est utilisée en première intention. Son efficacité est rapide sur les lésions et le prurit mais son utilisation dépasse rarement 1 an en raison de son profil de tolérance au long court (toxicité rénale notamment). Le méthotrexate, utilisé hors AMM, est une alternative privilégiée à la ciclosporine bien que le délai d'action soit plus long et que sa tolérance a type de troubles gastro-intestinaux, de myélotoxicité et d'hépatotoxicité limite son utilisation. L'utilisation hors AMM de l'azathioprine est marginale en raison de sa mauvaise tolérance à long terme. Les corticoïdes systémiques sont rarement utilisés et doivent être évités. L'alitrétinoïne, un rétinoïde systémique, a une AMM uniquement dans le traitement de l'eczéma chronique sévère des mains après échec des dermocorticoïdes puissants

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

La spécialité DUPIXENT (dupilumab) est le premier traitement systémique biologique ayant l'AMM dans le traitement de la dermatite atopique. C'est un traitement systémique de seconde intention à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

En l'état actuel des données, en l'absence de comparaison directe du dupilumab à la ciclosporine, alors que cette comparaison était réalisable, la place du dupilumab par rapport à la ciclosporine orale après échec des traitements topiques ne peut être établie.

²³ « wet wrap therapy » : Technique de soins locaux qui consiste en une application de bandages humides, préférentiellement la nuit, par-dessus un traitement topique dans le but de diminuer l'inflammation et les démangeaisons.

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

010.1 Service Médical Rendu

► La dermatite atopique n'est pas une maladie grave mais dans ses formes modérées à sévères, elle a un impact important sur la qualité de vie des patients et un fort retentissement social.

► DUPIXENT a un effet symptomatique suspensif.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important dans la dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. En l'absence de comparaison directe à la ciclosporine, le rapport efficacité/effets indésirables est non établi chez les patients adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en échec des traitements topiques et naïfs de ciclosporine.

► Il existe des alternatives thérapeutiques à DUPIXENT dans la prise en charge des patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, notamment la ciclosporine, seul médicament à avoir une AMM dans cette indication. Il n'existe pas d'alternative validée en cas d'échec (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication) à la ciclosporine.

► Cette spécialité est un traitement systémique de seconde intention à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de l'impact de la dermatite atopique modérée à sévère sur la qualité de vie des patients,
- de la forte prévalence de la maladie (entre 2 et 5 % de la population adulte),
- du besoin médical qui est partiellement couvert chez les patients adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique et non couvert en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance des traitements systémiques,
- de l'efficacité supplémentaire importante du dupilumab par rapport au placebo sur l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie uniquement chez les patients en échec à la ciclosporine (efficacité insuffisante, intolérance ou contre-indication),
- des incertitudes sur la transposabilité des résultats du fait de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme (au-delà d'un an),
- de l'absence d'impact sur l'organisation des soins,

DUPIXENT n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DUPIXENT, solution injectable en seringue préremplie, est :

- **Important** dans le traitement des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.
- **Insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en échec des traitements topiques et naïfs de traitements systémiques en l'absence de données comparatives robustes *versus* ciclosporine par voie orale.

010.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de DUPIXENT par rapport au placebo en termes de réduction des symptômes (pourcentage de répondeurs EASI-75 après 16 semaines de traitement) avec une quantité d'effet supplémentaire importante et cliniquement pertinente,
- la démonstration de l'amélioration de la qualité de vie observée après 16 semaines de traitement par rapport au placebo,
- les incertitudes sur le profil de tolérance à long terme de DUPIXENT et le maintien de son efficacité au-delà de 52 semaines, en l'absence de données à plus long terme à la posologie de l'AMM,
- le besoin médical non couvert chez les adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements systémiques disponibles, notamment la ciclosporine seul médicament ayant une AMM dans cette indication,

la Commission considère que DUPIXENT, solution injectable en seringue préremplie, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

010.4 Population cible

La population cible de DUPIXENT est représentée par les patients adultes atteints de DA modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique, en cas d'échec d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Actuellement, les patients sont principalement traités par ciclosporine (seule molécule ayant l'AMM dans la dermatite atopique) et par MTX. Il peut être considéré que parmi les patients sous MTX ou autre immunosuppresseur, une grande partie est en échec de la ciclosporine (efficacité insuffisante, intolérance ou contre-indication). La population cible peut donc être estimée par le nombre de patients en échec à un traitement systémique.

Une étude observationnelle transversale (EPI AWARE) a été réalisée par le laboratoire en 2016 chez les adultes atteints de DA dans plusieurs pays, notamment en France (n = 9 964). Elle a permis d'estimer la prévalence de la DA chez l'adulte à 3,6 %. Cette estimation est cohérente avec les données de la littérature estimant la prévalence de la DA en Europe entre 2 et 5 % de la population adulte. Après extrapolation à la population adulte française, le nombre de patients adultes atteints de DA peut être estimé en France à 1,89 millions en 2017.

Dans une seconde étude transversale réalisée par le laboratoire (Global AWARE) chez 764 patients atteints de DA vus en consultation par des médecins généralistes, dermatologues ou allergologues exerçant en ville ou à l'hôpital, le pourcentage des formes modérées et sévères a été estimé à 43 % (35,7 % de formes modérées et 7,2 % de formes sévères) selon le score IGA et 52 % (40,2 % de formes modérées et 12,5 % de formes sévères) selon le SCORAD, soit une population de patients atteints de DA modérée à sévère de l'ordre de **812 000 patients à 996 000 patients**.

Parmi ces patients, 37,4 % ayant une forme sévère et 5,9 % ayant une forme modérée ont reçu un traitement systémique dans les 12 mois précédant l'étude, soit une population de **90 702 patients à 133 185 patients**

Le pourcentage de patients ayant arrêté leur traitement systémique au cours des 12 mois précédant l'étude a été de 0,8 % pour les formes modérées et 13,4 % pour les formes sévères, soit une population de **24 000 patients à 38 000 patients**.

Conclusion

Par conséquent, la population de DUPIXENT peut être estimée à environ **24 000 à 38 000 patients**. Toutefois, tenant compte du fait que le traitement par ciclosporine est limité dans le temps (environ 1 an) en raison de sa mauvaise tolérance, cette population est très certainement sous-estimée et on peut s'attendre à ce, qu'à terme, une majorité de patients nécessitant un traitement systémique sera traitée par DUPIXENT.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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 des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception.

► Demandes de données

Compte tenu de l'AMM du médicament, de la restriction de la prise en charge aux seules situations d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à la ciclosporine et en l'absence de données comparatives directes du dupilumab à la ciclosporine, la Commission identifie un risque de prescriptions non conformes à la sous-population de l'AMM pour laquelle elle a reconnu un SMR important.

Dans ce contexte, la Commission souhaite la mise en place d'un recueil de données descriptives sur les patients débutant un traitement par dupilumab. L'objectif de cette étude serait notamment de décrire :

- les caractéristiques des patients et les traitements systémiques préalablement reçus,
- les modalités de prescription et les traitements concomitants utilisés.

La Commission souhaite disposer des résultats de cette étude dans un délai maximal de 3 ans.

Elle souhaite également que lui soit transmise pour le prochain renouvellement d'inscription une revue bibliographique de l'ensemble des données d'efficacité et de tolérance à long terme, au-delà d'un an de traitement.