

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**  
**AVIS**  
**11 MARS 2020**

*dupilumab*

**DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie**  
**DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie et**  
**en stylo prérempli**

**Nouvelle indication**

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique.

► **Quel progrès ?**

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► **Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

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, émoullients) et de traiter précocement les rechutes.

Le traitement des poussées inflammatoires au cours de la dermatite atopique légère à modérée repose sur l'utilisation de dermocorticoïdes.

Chez l'enfant et l'adolescent, le service médical rendu par le tacrolimus (PROTOPIC) en cas de réponse insuffisante à un traitement bien conduit par dermocorticoïde ou en cas d'intolérance à ceux-ci (risque d'atrophie cutanée) a été jugé insuffisant.

La photothérapie n'est utilisée que de manière exceptionnelle chez l'adolescent.

En cas de dermatite atopique sévère ou de non-réponse aux traitements topiques et à la photothérapie, des traitements immunosuppresseurs systémiques sont utilisés. La ciclosporine est proposée chez l'adolescent dans les recommandations, toutefois, son AMM ne recommande pas son utilisation aux moins de 16 ans dans la dermatite atopique en raison de l'expérience et des données limitées dans cette indication (cf. RCP).

Les autres immunosuppresseurs tels que le méthotrexate, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil sont proposés dans les dermatites atopiques réfractaires mais cette utilisation est hors AMM. Dans la population pédiatrique, ces traitements sont peu utilisés du fait de leur toxicité et ils ne peuvent être administrés au long cours.

### **Place du médicament**

DUPIXENT (dupilumab) est un traitement de deuxième intention à réserver aux formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent en échec des traitements topiques.

<b>Motif de l'examen</b>	<b>Extension d'indication</b>
<b>Indication concernée</b>	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère <u>de l'adolescent âgé de 12 ans et plus</u> qui nécessite un traitement systémique.
<b>SMR</b>	Important
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité du dupilumab par rapport au placebo chez des adolescents ayant une dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique sur les deux co-critères de jugement principaux évalués après 16 semaines de traitement, à savoir <ul style="list-style-type: none"> <li>○ le pourcentage de patients atteignant un score IGA 0 ou 1 avec réduction <math>\geq 2</math> points (24,4 % versus 2,4 %, <math>p &lt; 0,0001</math>) et,</li> <li>○ le pourcentage de réponse EASI-75 (41,5 % versus 8,2 %, <math>p &lt; 0,0001</math>), avec une quantité d'effet supplémentaire importante et cliniquement pertinente,</li> </ul> </li> <li>- de la mise en évidence d'une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie mais non cliniquement pertinente versus placebo,</li> <li>- des incertitudes sur le maintien de l'efficacité au-delà de 16 semaines sur le profil de tolérance à long terme (exposition moyenne de 52 semaines dans l'étude) et,</li> <li>- du nombre limité d'alternatives disponibles pour la prise en charge des adolescents nécessitant un traitement systémique, soit la ciclosporine uniquement à partir de 16 ans et des immunosuppresseurs utilisés hors AMM (à utiliser toutefois en traitement de courte durée en raison de leur toxicité),</li> </ul> <p>les spécialités DUPIXENT 200 mg et 300 mg (dupilumab) apportent une amélioration du service médical rendu modérée (<b>ASMR III</b>) dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 et plus qui nécessite un traitement systémique.</p>
<b>ISP</b>	DUPIXENT (dupilumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	DUPIXENT (dupilumab) est un traitement systémique à utiliser en deuxième intention dans les formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent en échec des traitements topiques.
<b>Population cible</b>	Entre 8 000 et 10 000 patients.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit de l'examen des spécialités DUPIXENT 200 mg et 300 mg (dupilumab) dans l'extension des indications au « **traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique** ». DUPIXENT (dupilumab) a obtenu l'AMM dans cette nouvelle indication le 01/08/2019.

Le dupilumab est 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 dermatite atopique (DA).

Les spécialités DUPIXENT 200 mg et 300 mg disposent aussi d'une AMM dans l'asthme et ont été évaluées par la Commission dans cette indication (avis du 11 décembre 2019).

Dans la DA, le dosage à 300 mg a été évalué chez l'adulte (avis du 11/07/2018), la Commission a considéré que son service médical rendu était :

- important dans le traitement 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 en cas d'échec des traitements topiques et naïfs de traitements systémiques en l'absence de données comparatives robustes versus ciclosporine par voie orale.

La Commission avait reconnu que DUPIXENT 300 mg (dupilumab) apportait 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.

Il convient de noter que l'AMM de DUPIXENT 200 mg (dupilumab) fait mention également de l'indication du traitement de la DA chez l'adulte, toutefois, le dosage à 200 mg n'est pas adapté à une utilisation dans la DA chez l'adulte (posologie de 600 mg en dose de charge puis 300 mg toutes les 2 semaines), pour lequel le dosage à 300 mg est plus adapté. De plus, les études ayant évalué le dupilumab dans cette indication ont été réalisées avec le dosage à 300 mg. De ce fait, la demande du laboratoire d'inscription de DUPIXENT 200 mg est limitée à la DA chez l'adolescent.

**En conséquence, la présente évaluation concerne uniquement la DA chez l'adolescent.**

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

### « Dermatite atopique

Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte<sup>1</sup> **et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus** qui nécessite un traitement systémique.

### Asthme

Dupixent est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2 chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme. »

---

<sup>1</sup> La présente évaluation concerne uniquement la DA chez l'adolescent. Pour l'évaluation de DUPIXENT 300 mg dans la DA chez l'adulte, se référer à l'avis du 11 juillet 2018. Le dosage à 200 mg est particulièrement adapté à l'utilisation dans la DA chez l'adolescent, il n'y a pas lieu de l'évaluer dans la DA chez l'adulte dans la mesure où ce dosage n'est pas adapté à l'adulte, que les études dans cette indication ont été réalisées avec le dosage à 300 mg et que le laboratoire ne sollicite pas l'inscription dans le cadre de son extension d'indication dans la DA chez l'adulte.

## 03 POSOLOGIE

---

« Le traitement doit être initié par un professionnel de santé expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles le dupilumab est indiqué.

### Posologie

#### **Dermatite atopique**

##### Adultes

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

##### Adolescents

Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans est détaillé dans le Tableau 1 ci-dessous.

**Tableau 1 : Schéma posologique du dupilumab pour administration sous-cutanée chez les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique**

Poids corporel du patient	Dose initiale	Doses suivantes (toutes les deux semaines)
Moins de 60 kg	400 mg (deux injections de 200 mg)	200 mg
60 kg et plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg

Le dupilumab peut être utilisé avec ou sans corticothérapie locale. Il est possible d'utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine, mais ils doivent être réservés aux zones sensibles, telles que le visage, le cou, et les zones intertrigineuses ou les parties génitales.

L'arrêt du traitement devra être envisagé chez les patients qui ne présentent aucune réponse après 16 semaines de traitement contre la dermatite atopique. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 16 semaines. Si le traitement par le dupilumab a dû être interrompu, il est possible de réintroduire le traitement avec à nouveau des chances de succès.

[...] »

## 04 BESOIN MEDICAL

---

Le prurit, pouvant être intense et continu, est le symptôme le plus évocateur de la DA et la principale plainte rapportée par les patients. Il peut être invalidant et influencer sur les activités et le comportement le jour mais également la nuit et conduire à des insomnies<sup>2</sup>.

De plus, en générant des lésions de grattage ou d'excoriations<sup>7,3</sup>, le prurit intervient dans la chronicisation de la maladie, selon un cercle vicieux prurit-grattage<sup>4</sup>.

---

<sup>2</sup> Klinnert MD et al. Role of behavioral health in management of pediatric atopic dermatitis. Ann. Allergy Asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy Asthma Immunol 2018;120:42-48.e8.

<sup>3</sup> Stalder J-F. and Chavigny J-M. Dermatite atopique du nourrisson et de l'enfant. Concours Méd. 2016;138: 199–214 ().

<sup>4</sup> Yosipovitch G and Papoiu ADP. What causes itch in atopic dermatitis? Curr. Allergy Asthma Rep 2008.;8:306–311.

Les troubles du sommeil sont aussi un des symptômes les plus gênants et plus de 60 % des adolescents atteints de DA auraient un sommeil affecté par la maladie<sup>5,6</sup>.

Sur le plan clinique, comme chez l'adulte, chez l'adolescent, les lésions cutanées se situent davantage au niveau des zones visibles telles que le visage et le cou, ainsi que des zones de flexions des membres<sup>7,8</sup>. Les lésions sont érythémateuses, prurigineuses parfois suintantes et croûteuses<sup>7</sup>, souvent lichenifiées<sup>8</sup> présentant une hyperpigmentation et une hypochromie avec la chronicité de la maladie. L'aspect visible et inesthétique des lésions cutanées se répercute sur la qualité de vie des patients adolescents, en les stigmatisant et impactant leur vie sociale<sup>9</sup>.

Au stade modéré à sévère, l'évolution de la maladie peut être marquée par la survenue de complications telles que :

- l'érythrodermie : forme aiguë et grave de DA, qui se caractérise par une atteinte de plus de 90 % de la surface corporelle<sup>7</sup>. Elle peut conduire à un sepsis, une hypothermie, voire à la défaillance de certains organes, notamment cardiaque avec des troubles hémodynamiques par déperdition hydroélectrolytique. Cette atteinte généralisée constitue une urgence dermatologique justifiant une hospitalisation et une prise en charge spécialisée<sup>10</sup>.
- des surinfections graves des lésions, pouvant être liées au virus de l'herpès HSV-1, responsable d'un herpès disséminé ou *eczema herpeticum*, et à des bactéries telles que *Staphylococcus aureus*<sup>11</sup>. Ces infections peuvent nécessiter une prise en charge urgente et spécialisée en milieu hospitalier avec un traitement antiviral ou une antibiothérapie par voie systémique<sup>7</sup>. Les adolescents atteints de DA ont également une sensibilité accrue à l'infection par le virus *Molluscum contagiosum*, provoquant des papules caractéristiques et pouvant se propager chez le patient atteint de DA<sup>12</sup>.

La sévérité de la DA est définie selon des scores cliniques composites validés<sup>13,14</sup> 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

---

<sup>5</sup> Bronkhorst E, Schellack N and Motswaledi M. Effects of childhood atopic eczema on the quality of life. *Curr. Allergy Clin. Immunol* 2016;29:18-22.

<sup>6</sup> Fishbein AB et al. Sleep disturbance in children with moderate/severe atopic dermatitis: A case-control study. *J. Am. Acad. Dermatol* 2017;78:336–341.

<sup>7</sup> Hello M., Aubert H., Bernier C, Néel A. and Barbarot S. Dermite atopique de l'adulte. *Rev. Médecine Interne* 2016;37:91–99.

<sup>8</sup> Bieber T et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J. Allergy Clin. Immunol* 2017;139:S58–S64.

<sup>9</sup> Eichenfield LF. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 2004;59:86–92.

<sup>10</sup> Erythroderma. American Academy of Dermatology. Disponible en date du 25 août 2017 accessible sur le lien : <https://www.aad.org/education/basic-derm-curriculum/suggested-order-of-modules/erythroderma>. Available at: <https://www.aad.org/education/basic-derm-curriculum/suggested-order-of-modules/erythroderma>. (Accessed: 25th August 2017)

<sup>11</sup> Leung DYM and Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J. Allergy Clin. Immunol* 2014;134:769–779.

<sup>12</sup> Weidinger S and Novak N. Atopic dermatitis. *The Lancet* 2015;387:1109–1122.

<sup>13</sup> **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.

<sup>14</sup> **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.

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<sup>1,15</sup>.

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, émoullients) et de traiter précocement les rechutes.

Selon les recommandations françaises<sup>7</sup> et internationales<sup>16,17</sup>, la prise en charge des poussées aiguës de DA, chez l'adulte comme chez l'enfant et l'adolescent, repose dans un premier temps sur l'utilisation des dermocorticoïdes. En cas d'échec, on peut avoir recours à la technique du « wet wrapping<sup>18</sup> ». Le tacrolimus topique (PROTOPIC) a une AMM dans le traitement de la DA sévère de l'enfant et l'adolescent en cas d'échec ou de contre-indication des dermocorticoïdes et il est proposé dans les recommandations à ce stade de la stratégie, toutefois, la Commission de la transparence a considéré que son service médical rendu dans cette tranche d'âge était insuffisant et son remboursement est pris en charge en France uniquement chez l'adulte.

La photothérapie, qui peut être une option thérapeutique chez l'adulte, en particulier dans la prise en charge de la phase chronique et en deuxième ligne dans les poussées aiguës en cas d'échec des traitements locaux, est utilisée de façon très marginale dans la population pédiatrique en raison du peu de données disponibles chez ces patients, des conditions d'administration qui nécessitent des visites pluri-hebdomadaires chez un dermatologue équipé et la toxicité cumulative grave (risque mutagène/carcinogène notamment).

En France, les corticoïdes systémiques ne sont pas recommandés, même en cure courte, en raison du risque de rebond de la maladie à l'arrêt du traitement<sup>7,17</sup>.

En cas d'échec de ces traitements, la ciclosporine est proposée chez l'adolescent, toutefois, dans son AMM son utilisation dans la DA n'est pas recommandée chez les moins de 16 ans. Dans les DA de l'adolescent réfractaires, d'autres immunosuppresseurs systémiques tels que le méthotrexate, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil sont proposés, toutefois leur utilisation est hors AMM<sup>16,17,19</sup>. Dans la population pédiatrique, l'utilisation de ces molécules repose sur un niveau de preuve faible et doit être limitée dans le temps en raison d'un profil de tolérance à long terme défavorable.

**Dans la DA sévère de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans nécessitant un traitement systémique c'est-à-dire insuffisamment contrôlés par des traitements topiques (indication validée pour DUPIXENT), le besoin médical est actuellement partiellement couvert par la ciclosporine (uniquement à partir de 16 ans selon l'AMM) et d'autres immunosuppresseurs systémiques proposés dans les recommandations mais utilisés hors AMM, tels que le méthotrexate azathioprine et le mycophénolate mofétil. Ces traitements ne peuvent être administrés au long cours du fait de leur toxicité. Par conséquent, il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives validées, efficaces, bien tolérées et qui améliorent la qualité de vie des adolescents atteints de DA.**

---

<sup>15</sup> Karimkhani C. *et al.* Global burden of skin disease as reflected in Cochrane Database of Systematic Reviews. *JAMA Dermatol* 2014;150:945–51.

<sup>16</sup> 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.

<sup>17</sup> 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

<sup>18</sup> « 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.

<sup>19</sup> 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.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

DUPIXENT est le premier traitement immunosuppresseur systémique ayant une AMM dans le traitement de la DA sévère de l'adolescent de 12 à 17 ans nécessitant un traitement systémique. D'autres traitements systémiques sont proposés dans les recommandations et utilisés en pratique mais cette utilisation est hors AMM.

La ciclosporine a une AMM pour les patients atteints de DA sévère nécessitant un traitement systémique sans restriction d'âge depuis 2013, cependant, dans la rubrique « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP, il est précisé pour l'utilisation pédiatrique que « à l'exception du traitement du syndrome néphrotique, il n'y pas suffisamment d'expérience avec la ciclosporine et son utilisation chez l'enfant de moins de 16 ans dans des indications hors greffes autres que le syndrome néphrotique ne peut pas être recommandée ».

Les autres immunosuppresseurs systémiques utilisés, sans AMM dans la DA, sont le méthotrexate, l'aziathioprine et le mycophénolate mofétil sont utilisés dans la DA réfractaire aux autres traitements, notamment en cas d'échec de la ciclosporine (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication). De ce fait, ils sont retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

Rappel de l'évaluation de la Commission pour la ciclosporine :

NOM (dci) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
NEORAL (ciclosporine orale)  Novartis	<b>Patients atteints de dermatite atopique sévère nécessitant un traitement systémique</b>	03/12/2014 (suppression de l'adulte dans l'indication)  21/06/2017 (renouvellement de l'inscription)	Important	-	oui
	<u>Rappel de l'indication initiale chez l'adulte :</u>  Formes sévères de dermatite atopique de l'adulte, en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques (photothérapie et/ou chimiothérapie.	08/04/1998 (extension d'indication)	Important	08/04/1998 : <u>ASMR II</u> , comparable à SANDIMMUN <sup>20</sup>	

### 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

La photothérapie est utilisée à un stade plus précoce de la stratégie thérapeutique.

#### ► Conclusion

**Les immunosuppresseurs systémiques (ciclosporine, méthotrexate, aziathioprine et mycophénolate mofétil), proposés dans les recommandations et utilisés en pratique dans le traitement de la DA, sont des comparateurs cliniquement pertinents, toutefois, ces comparateurs ne sont pas optimaux dans la mesure où leur utilisation dans la DA est hors AMM dans la population pédiatrique et où leur toxicité ne permet pas des traitements de longue durée.**

<sup>20</sup> L'ensemble des spécialités SANDIMMUN ont été radiées en 2017.



## 07 INFORMATIONS AU NIVEAU INTERNATIONAL SUR L'INDICATION EVALUEE

Pays*	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
<b>Royaume-Uni</b>	Oui (01/08/2019)	<p>Conditions identiques à l'adulte :</p> <p>Le dupilumab, en association aux dermocorticoïdes, est recommandé comme option thérapeutique pour traiter les adolescents atteints de dermatite atopique modérée à sévère, dans les conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le patient n'a pas répondu à au moins un autre traitement systémique, tel que la ciclosporine, le méthotrexate, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil, ou si ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés ;</li> <li>- l'industriel fournit le dupilumab conformément aux accords commerciaux.</li> </ul> <p>Arrêt du dupilumab à 16 semaines si le patient n'a pas eu de réponse adéquate au traitement. Une réponse adéquate est définie par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- au moins 50 % de réduction du score EASI (EASI-50) par rapport à l'initiation du traitement ;</li> <li>- une réduction d'au moins 4 points du score C-DLQI par rapport à l'initiation du traitement</li> </ul>
<b>Allemagne</b>	Oui (08/2019)	Périmètre de l'indication
<b>Pays-Bas</b>	En cours	NA
<b>Belgique</b>	En cours	NA
<b>Espagne</b>	En cours	NA
<b>Italie</b>	En cours	NA

## 09 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

### Evaluation chez l'adulte :

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	11 juillet 2018 (inscription)
<b>Indication</b>	« <b>DUPIXENT est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.</b> »
<b>SMR</b> (libellé)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Important</u> 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.</li> <li>- <u>Insuffisant</u> 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.</li> </ul>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	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
<b>ASMR</b> (libellé)	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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,</li> <li>- la démonstration de l'amélioration de la qualité de vie observée après 16 semaines de traitement par rapport au placebo,</li> <li>- 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,</li> <li>- 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,</li> </ul> <p>la Commission considère que DUPIXENT, solution injectable en seringue préremplie, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (<u>ASMR III</u>) dans la stratégie de prise en charge des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement</p>
<b>Etudes demandées</b>	<p>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.</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"> <li>- les caractéristiques des patients et les traitements systémiques préalablement reçus,</li> <li>- les modalités de prescription et les traitements concomitants utilisés.</li> </ul> <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>

La demande d'inscription de DUPIXENT (dupilumab) dans l'extension d'indication repose sur 2 études cliniques réalisées chez des adolescents de 12 à 17 ans atteints de DA modérée à sévère de l'adulte nécessitant un traitement systémique :

- **Une étude de phase III (R668-AD-1526)** de supériorité versus placebo, randomisée, en double aveugle, qui avait pour objectif d'évaluer à 16 semaines l'efficacité et la tolérance du dupilumab en monothérapie chez les patients âgés de 12 à 17 ans atteints de DA modérée à sévère insuffisamment contrôlés par des traitements topiques. Les patients étaient randomisés dans 3 groupes de traitement (dupilumab toutes les 2 semaines, dupilumab toutes les 4 semaines et placebo).  
Seuls les résultats du groupe dupilumab toutes les 2 semaines, posologie retenue par l'AMM, et du groupe placebo seront présentés.
- **Une étude d'extension de cette étude (R668-AD-1434, OLE)**, ouverte ayant évalué la tolérance et l'efficacité du dupilumab à long-terme. Tous les patients de l'étude étaient traités par le dupilumab. Les patients âgés de 12 à 17 ans ont reçu une dose fixe de 300 mg toutes les 4 semaines.  
La posologie du dupilumab au cours de cette phase n'étant pas conforme à l'AMM, seules les données de tolérance seront présentées.

### 010.1 Rappel des données chez l'adulte (avis du 11/07/2018)

« 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  $\geq 3$ , un score EASI  $\geq 20$  et des lésions cutanées  $\geq 10$  % 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  $\geq 3$  et score EASI  $\geq 16$ ) 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. »

## 010.2 Efficacité chez l'adolescent

### 10.2.1 Etude R668-AD-1526

Référence	Etude R668-AD-1526 Versus placebo
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de deux schémas d'administration du dupilumab en monothérapie par rapport au placebo chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans, atteints de DA modérée à sévère en échec des traitements topiques.
Type de l'étude	Etude de phase III de supériorité versus placebo, randomisée (1:1:1), en double aveugle, multicentrique (9 centres au Canada et 36 centres aux Etats-Unis). La randomisation était stratifiée selon le score IGA à l'inclusion (score IGA = 3 versus score IGA = 4) et le poids des patients (< 60 kg et ≥ 60 kg) avec environ 120 patients inclus dans chaque catégorie.
Date et durée de l'étude	Date du premier patient inclus : 21 mars 2017. Date d'analyse principale : 5 avril 2018. Durée : 16 semaines de traitement puis 12 semaines de suivi sans traitement en cas de non-inclusion dans l'étude OLE.

<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Age : 12 à 17 ans</li> <li>▪ Diagnostic de DA selon les critères consensuels de l'Académie Américaine de Dermatologie<sup>21</sup> lors de la visite d'inclusion.</li> <li>▪ DA chronique diagnostiquée au moins 1 an avant la visite d'inclusion.</li> <li>▪ Score IGA <sup>22</sup> ≥ 3.</li> <li>▪ Score EASI ≥ 16.</li> <li>▪ Score d'évaluation d'intensité du prurit NRS<sup>23</sup> ≥ 4.</li> <li>▪ Surface corporelle atteinte ≥ 10 %.</li> <li>▪ Antécédents documentés et récents (dans les 6 mois avant l'inclusion) de <u>réponse insuffisante à un ou plusieurs médicaments topiques pour la dermatite atopique ou pour qui des traitements topiques étaient médicalement déconseillés (intolérance, effets secondaires importants etc.)</u> Les patients ayant eu <u>recours à un traitement systémique de façon documentée pour le traitement de la DA</u> au cours des 6 derniers mois ont également été considérés comme des répondeurs inadéquats à des traitements topiques et étaient éligibles à un traitement par le dupilumab après une période de sevrage adéquate.</li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement avec des corticoïdes topiques ou des inhibiteurs topiques de la calcineurine dans les 2 semaines avant l'instauration du traitement.</li> <li>▪ Utilisation d'un des traitements suivants dans les 4 semaines précédant la visite d'inclusion (immunosuppresseurs/immunomodulateurs tels que corticoïdes systémiques, ciclosporine, mycophénolate-mofétil, interféron gamma, azathioprine, méthotrexate... ; photothérapie pour le traitement de la DA ; traitements biologiques).</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>L'étude s'est déroulée en 2 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement des patients pendant 16 semaines</li> <li>▪ Phase de suivi pendant 12 semaines ou inclusion dans l'étude d'extension ouverte (OLE)</li> </ul>
<b>Traitements étudiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>dupilumab toutes les 2 semaines (Q2W) :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>patients &lt; 60 kg</u> : dose de charge de 400 mg le premier jour puis 200 mg par injection sous-cutanée (SC) toutes les 2 semaines ;</li> <li>○ <u>patients ≥ 60 kg</u> : dose de charge de 600 mg le premier jour puis 300 mg par injection sous-cutanée (SC) toutes les 2 semaines.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>dupilumab toutes les 4 semaines (Q4W, non retenue par l'AMM) :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dose de charge de 600 mg le premier jour puis 300 mg par injection sous-cutanée (SC) toutes les 4 semaines, quel que soit le poids des patients. Afin de maintenir le caractère en double aveugle de l'étude, les patients du groupe dupilumab Q4W ont reçu une injection SC de placebo entre les doses de dupilumab de S2 à S14 afin que la fréquence d'injection corresponde aux 2 autres groupes.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>placebo :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>patients &lt; 60 kg</u> : la moitié des patients a reçu une dose de placebo équivalente à 200 mg de dupilumab toutes les 2 semaines et l'autre moitié une dose de placebo équivalente à 300 mg de dupilumab.</li> <li>○ <u>patients ≥ 60 kg</u> : ils ont reçu l'équivalent d'une dose de 300 mg. Comme pour les groupes traités par le dupilumab, les patients reçu une quantité double correspondant à la dose de charge lors du premier jour de traitement.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Traitements concomitants</b>	<p>Des traitements de secours étaient autorisés à la discrétion de l'investigateur, en première intention les traitements topiques (dermocorticoïdes et/ou inhibiteur de calcineurine) puis des traitements systémiques si pas de réponse après au moins 7 jours. Le crisaborole a été considéré comme une autre option dès lors qu'il a obtenu son AMM. Les patients mis sous immunosuppresseur systémique ont arrêté définitivement l'étude.</p>

<sup>21</sup> Eichenfield LF. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. Allergy 2004;59:86-92.

<sup>22</sup> **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.

<sup>23</sup> **Score NRS de prurit (« Numérical 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.

<p><b>Co-critères de jugement principal</b></p>	<p><b>Analyse hiérarchisée (voir Tableau 1) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Pourcentage de patients atteignant un IGA 0 ou 1 avec une réduction d'au moins 2 points entre l'inclusion et S16</b></li> <li>▪ <b>Pourcentage de patients répondeurs EASI-75 (amélioration de l'EASI <math>\geq</math> 75 %) entre l'inclusion et S16.</b></li> </ul> <p><b>Hiérarchisation des tests en fonction de la posologie (voir Tableau 1)</b></p>
<p><b>Critères de jugement secondaires</b></p>	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés (voir l'ordre des tests dans le Tableau 1) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pourcentage de variation entre l'inclusion et S16 du score EASI ;</li> <li>▪ Pourcentage de variation entre l'inclusion et S16 du score NRS de prurit moyen hebdomadaire ;</li> <li>▪ Pourcentage de patients avec une amélioration <math>\geq</math> 3 points du score NRS de prurit moyen hebdomadaire entre l'inclusion et S16 ;</li> <li>▪ Pourcentage de patients avec une amélioration <math>\geq</math> 4 points du score NRS de prurit moyen hebdomadaire entre l'inclusion et S16.</li> <li>▪ Pourcentage de patients répondeurs EASI-50 (amélioration de l'EASI <math>\geq</math> 50 %) entre l'inclusion et S16 ;</li> <li>▪ Pourcentage de patients répondeurs EASI-90 (amélioration de l'EASI <math>\geq</math> 90 %) entre l'inclusion et S16 ;</li> <li>▪ Délai d'apparition de l'effet sur le prurit (mesuré par une amélioration du score NRS <math>\geq</math>3 points) de l'inclusion à S16 ;</li> <li>▪ Délai d'apparition de l'effet sur le prurit (mesuré par une amélioration du score NRS <math>\geq</math>4 points) de l'inclusion à S16 ;</li> <li>▪ Pourcentage de variation du score BSA (surface corporelle atteinte) de l'inclusion à S16 ;</li> <li>▪ Variation entre l'inclusion et S16 du score SCORAD ;</li> <li>▪ Variation entre l'inclusion et S16 du score C-DLQI<sup>24</sup> ;</li> <li>▪ Variation entre l'inclusion et S16 du score POEM<sup>25</sup> ;</li> <li>▪ Variation entre l'inclusion et S16 du score NRS de prurit moyen hebdomadaire ;</li> <li>▪ Pourcentage de variation entre l'inclusion et S4 du score NRS de prurit moyen hebdomadaire ;</li> <li>▪ Variation entre l'inclusion et S16 du score HADS<sup>26</sup>.</li> </ul>
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p><u>Environ 240 patients</u> devaient être randomisés dans l'étude selon un ratio 1:1:1. Il a été estimé qu'avec 80 patients dans chaque groupe, l'étude pourrait fournir, par un test bilatéral avec un niveau de confiance de 95 % :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ une puissance de 98 % pour détecter une différence de 28 % entre dupilumab Q2W et le placebo pour le pourcentage de patients atteignant un score IGA 0 à 1 à S16, en supposant que les pourcentages soient respectivement de 37 % et 9 % pour dupilumab et le placebo ;</li> <li>▪ une puissance de 88 % pour détecter une différence de 20 % entre dupilumab Q4W et le placebo pour le pourcentage de patients atteignant un score IGA 0 à 1 à S16, en supposant que les pourcentages soient respectivement de 29 % et 9 % pour dupilumab et le placebo ;</li> <li>▪ une puissance de 99 % pour détecter une différence de 35 % entre dupilumab Q2W et le placebo pour le pourcentage de patients atteignant une réponse EASI-75 à S16, en supposant que les pourcentages soient respectivement de 48 % et 13 % pour dupilumab et le placebo ;</li> </ul>

<sup>24</sup> **C-DLQI « Children's Dermatology Life Quality Index »** : échelle comportant 10 items évaluant la qualité de vie de l'enfant en dermatologie, appréciée sur le rappel de la semaine précédente. Chaque item est coté de 0 à 3 et le score total correspond à la somme des scores individuels soit un score total allant de 0 à 30 (qualité de vie très affectée). Une différence  $\geq$  4 points est considérée comme cliniquement pertinente.

<sup>25</sup> **POEM (« Patient Oriented Eczema Measure »)** : échelle de score items évaluant les symptômes de la dermatite atopique de l'enfant et de l'adulte. Elle comporte 7 items évaluant la sécheresse, le prurit, la desquamation, la fissuration, la perte de sommeil, les hémorragies et le suintement, sur la base de la fréquence des symptômes la semaine précédente (0 = aucun jour, 1 = 1 à 2 jours, 2 = 3 à 4 jours, 3 = 5 à 6 jours et 4 = tous les jours. Le score total est la somme des scores individuels soit un score total de 0 à 28.

Une correspondance a été établie avec la sévérité des lésions :

- 0 à 2 = clair, presque clair
- 3 à 7 = eczéma léger
- 17 à 24 = eczéma sévère
- 25 à 28 = eczéma très sévère.

<sup>26</sup> **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.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ une puissance de 99 % pour détecter une différence de 32 % entre dupilumab Q4W et le placebo pour le pourcentage de patients atteignant une réponse EASI-75 à S16, en supposant que les pourcentages soient respectivement de 45 % et 13 % pour dupilumab et le placebo.</li> </ul> <p>Concernant les critères secondaires, en reprenant les mêmes hypothèses, l'étude pourrait fournir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ une puissance de 97 % pour détecter une différence de 27 % entre dupilumab Q2W et le placebo pour le pourcentage de patients atteignant une réduction du score NRS de prurit <math>\geq 4</math> à S16, en supposant que les pourcentages soient respectivement de 38 % et 11 % pour dupilumab et le placebo ;</li> <li>▪ une puissance de 95 % pour détecter une différence de 25 % entre dupilumab Q4W et le placebo pour le pourcentage de patients atteignant une réduction du score NRS de prurit <math>\geq 4</math> à S16, en supposant que les pourcentages soient respectivement de 36 % et 11 % pour dupilumab et le placebo.</li> </ul>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p>Les principales analyses d'efficacité ont été effectuées sur la population incluant tous les patients randomisés (ITT). L'évaluation des critères de jugement principaux et les principaux critères de jugement secondaires a été également réalisée sur la population par protocole (PPS), incluant l'ensemble des patients randomisés à l'exception de ceux qui avaient été exclus en raison de violations majeures du protocole. Les analyses de tolérance ont été menées sur la population « Safety Analysis Set » (SAS) incluant tous les patients ayant été randomisés, ayant reçu au moins une injection du médicament étudié et étant analysé comme ayant été traité.</p> <p>Les critères principaux et secondaires ont été testés selon une séquence hiérarchique, en testant le groupe dupilumab Q2W par rapport au placebo puis le groupe dupilumab Q4W par rapport au placebo pour chaque série de critères. Chaque hypothèse n'a été formellement testée que si la précédente était significative. L'ordre de la séquence hiérarchique est présenté dans le Tableau 1.</p> <p>Le test de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté selon la strate de randomisation (sévérité de la maladie et poids des patients) a été utilisé pour comparer les pourcentages de patients atteignant IGA 0 ou 1 à S16 ou pour les pourcentages de patients atteignant une réponse EASI-75 à S16.</p> <p>Pour les co-critères principaux et les critères secondaires d'efficacité, l'approche hiérarchique a été appliquée pour tenir compte de la multiplicité des tests, nécessitant une significativité statistique avec un seuil bilatéral fixé à 0,05.</p> <p>Les critères secondaires binaires d'efficacité ont été analysés avec la même approche que celle utilisée pour l'analyse des critères principaux. Les critères ont été analysés en utilisant un modèle de covariance (ANCOVA) avec imputations multiples pour les données manquantes.</p> <p>Un patient était considéré comme « non-répondeur » si :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- celui-ci arrêta l'étude (à partir du moment de l'arrêt) ;</li> <li>- un traitement de secours était utilisé (à partir du moment où ce traitement était utilisé) ;</li> <li>- les données étaient manquantes à S16.</li> </ul>

**Tableau 1 : Ordre des tests hiérarchiques sur les critères de jugement principaux et secondaires**

	Critères de jugement	Comparaison au placebo : ordre des tests en fonction des groupes dupilumab	
		Groupe Q4W	Groupe Q2W Posologie AMM
Co-critères de jugement principaux	Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 avec une réduction d'au moins 2 points entre l'inclusion et S16	10	1
	Pourcentage de répondeurs EASI-75 à S16	9	2
Critères de jugement secondaires	Pourcentage de variation du score EASI entre l'inclusion et S16	11	3
	Pourcentage de variation du score NRS de prurit moyen hebdomadaire entre l'inclusion et S16	12	4
	Pourcentage de patients avec une amélioration (réduction $\geq$ 3 points) du score NRS de prurit moyen hebdomadaire entre l'inclusion et S16	13	5
	Pourcentage de patients avec une amélioration (réduction $\geq$ 4 points) du score NRS de prurit moyen hebdomadaire entre l'inclusion et S16	14	6
	Pourcentage de patients répondeurs EASI-50 à S16	15	7
	Pourcentage de patients répondeurs EASI-90 à S16	16	8
	Délai d'apparition de l'effet sur le prurit (mesuré par une amélioration du score NRS $\geq$ 3 points)	25	17
	Délai d'apparition de l'effet sur le prurit (mesuré par une amélioration du score NRS $\geq$ 4 points)	26	18
	Pourcentage de variation du score BSA (surface corporelle atteinte) de l'inclusion à S16	27	19
	Variation du score SCORAD entre l'inclusion et S16	28	20
	Variation du score C-DLQI entre l'inclusion et S16	29	21
	Variation du score POEM entre l'inclusion et S16	30	22
	Variation du score NRS de prurit moyen hebdomadaire entre l'inclusion et S16	31	23
	Pourcentage de variation du score NRS de prurit moyen hebdomadaire entre l'inclusion et S4	32	24
	Variation du score HADS entre l'inclusion et S16	35	33
	Pourcentage de patients avec une amélioration (réduction $\geq$ 4 points) du score NRS de prurit moyen hebdomadaire entre l'inclusion et S4	36	34
	Incidence des EI de type infection cutanée (à l'exclusion des infections herpétiques) jusqu'à S16	39	37
	Incidence des EI graves jusqu'à S16	40	38



## Résultats :

### ► Effectifs

Au total, 251 patients ont été randomisés selon un ratio 1 : 1 : 1 dans l'un des 3 groupes de traitement de l'étude avec respectivement 82, 84 et 85 patients dans les groupes dupilumab Q2W, dupilumab Q4W et placebo.

Environ 8 % des patients ont arrêté prématurément le traitement à l'étude. Les arrêts prématurés étaient moins fréquents dans les groupes dupilumab (Q2W : 6 % ; et Q4W : 7,3 %) que dans le groupe placebo (10,6 %).

Les raisons principales d'arrêt prématuré de l'étude ont été :

Placebo : manque d'efficacité (n = 6, 7,1 %)

Dupilumab Q2W : événement indésirable (n = 2, 2,4 %)

Dupilumab Q4W : violation au protocole (n = 2, 2,4 %)

La majorité des patients (80,1 %) est entrée dans l'étude d'extension (OLE : R668-AD-1434).

### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques des patients et de leur maladie étaient comparables entre les groupes dupilumab Q2W et le placebo (voir Tableau 2).

**Tableau 2 : Principales caractéristiques des patients à l'inclusion**

	placebo (N = 85)	dupilumab Q2W (N = 82)
<b>Age médian – ans</b>	15,0	14,0
<b>Genre masculin – n (%)</b>	53 (62,4)	43 (52,4)
<b>Poids (kg)</b> <i>Moyenne (± ET)</i>	64,4 (21,52)	65,6 (24,46)
<b>IMC médian (kg/m<sup>2</sup>)</b>	22,1	22,5
<b>Durée médiane de la maladie – ans</b>	13,0	13,0
<b>EASI</b> <i>Moyenne (± ET)</i>	35,5 (13,97)	35,3 (13,84)
<b>IGA – n (%)</b>		
3	39 (45,9)	39 (47,6)
4	46 (54,1)	43 (52,4)
<b>NRS de prurit</b> <i>Moyenne (± ET)</i>	8,0 7,7 (1,62)	7,6 7,5 (1,52)
<b>NRS de prurit – n (%)</b>		
NRS ≥ 3	85 (100)	82 (100)
NRS ≥ 4	84 (98,8)	82 (100)
<b>Surface corporelle atteinte</b> <i>Moyenne (± ET)</i>	56,4 (24,12)	56,0 (21,40)
<b>SCORAD</b> <i>Moyenne (± ET)</i>	70,4 (13,25)	70,6 (13,89)
<b>POEM</b> <i>Moyenne (± ET)</i>	21,1 (5,38)	21,0 (5,01)
<b>C-DLQI</b> <i>Moyenne (± ET)</i>	13,1 (6,72)	13,0 (6,21)
<b>HADS</b> <i>Moyenne (± ET)</i>	11,6 (7,76)	12,6 (8,04)

Dans les 6 mois précédant l'étude, 44,2 % des patients avaient reçu un traitement systémique (27,6 % : corticoïde systémique ; 20,8 % : traitement systémique non-corticoïde) et 25,2 % avaient reçu un immunosuppresseur (12,8 % : ciclosporine ; 10,4 % : méthotrexate ; 1,2 % : mycophénolate mofétil et 0,8 % : azathioprine).

### ► Critères de jugement principal (ITT)

Le dupilumab Q2W a été supérieur au placebo sur les deux co-critères de jugement principaux, pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 et réduction  $\geq 2$  points à S16 (24,4 % versus 2,4 % avec le placebo,  $p < 0,0001$ ) et le pourcentage de répondeurs EASI-75 à S16 (41,5 % versus 8,2 % avec le placebo,  $p < 0,0001$ ) (voir Tableau 3).

### ► Critères de jugement secondaires (analyse hiérarchisée, ITT)

Le dupilumab (Q2W ou Q4W) a été supérieur au placebo jusqu'au 32<sup>ème</sup> test de la hiérarchie. Aucune différence significative n'a été observée le 33<sup>ème</sup> test qui était la variation du score HADS entre S16 et l'inclusion. Seuls les résultats pour la dose Q2W sont présentés dans le Tableau 3.

En particulier, le dupilumab Q2W a été supérieur au placebo en termes de :

- variation du score SCORAD à S16 par rapport à l'inclusion : -51,6 versus -17,6 ( $p < 0,0001$ ) ;
- pourcentage de répondeurs EASI-90 à S16 : 23,2 % versus 2,4 % ( $p < 0,0001$ ) ;
- variation de la surface corporelle atteinte à S16 par rapport à l'inclusion : -30,11 % versus -11,66 % ( $p < 0,0001$ ) ;
- pourcentage de patients ayant une amélioration  $\geq 4$  du score NRS de prurit à S16 : 36,6 % versus 4,8 % ( $p < 0,0001$ ) ;
- variation du score C-DLQI (score de 0 à 30) à S16 par rapport à l'inclusion : -8,5 versus -5,1 ( $p < 0,0001$ ), toutefois, la différence observée (3,4) n'a pas atteint le seuil de pertinence clinique ( $\geq 4$  points).

**Tableau 3 : Résultats des co-critères principaux d'efficacité**

	Placebo (n = 85)	Dupilumab Q2W (n = 82)
<b>IGA 0 ou 1 et réduction <math>\geq 2</math> points à S16, n (%)</b>	<b>2 (2,4)</b>	<b>20 (24,4)</b>
Différence vs placebo, %	22,0	
IC <sub>95%</sub>	[12,20 ; 31,87]	
p [1]	< 0,0001	
<b>EASI-75 à S16, n (%)</b>	<b>7 (8,2)</b>	<b>34 (41,5)</b>
Différence vs placebo, %	33,2	
IC <sub>95%</sub>	[21,07 ; 45,39]	
p*	< 0,0001	

\* Les valeurs ont été calculées par le test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), stratifiées en fonction de la sévérité initiale de la maladie [IGA = 3 vs IGA = 4] et du poids à l'inclusion [ $< 60$  kg vs  $\geq 60$  kg].

**Tableau 4 : Résultats des critères secondaires d'efficacité et de qualité de vie hiérarchisés**

	Placebo (n = 85)	Dupilumab Q2W (n = 82)
<b>Pourcentage de variation entre l'inclusion et S16 du score EASI - % (<math>\pm</math> ET)</b>	<b>-23,6 (<math>\pm</math> 5,49)</b>	<b>-65,9 (<math>\pm</math> 3,99)</b>
Différence vs placebo	-42,3	
[IC <sub>95%</sub> ]	[-55,60 ; -29,0]	
p*	< 0,0001	
<b>Pourcentage de variation entre l'inclusion et S16 du score NRS de prurit moyen hebdomadaire - % (<math>\pm</math> ET)</b>	<b>-19,0 (<math>\pm</math> 4,09)</b>	<b>-47,9 (<math>\pm</math> 3,43)</b>
Différence vs placebo	-29,0	
[IC <sub>95%</sub> ]	[-39,54 ; -18,38]	
p*	< 0,0001	
<b>Pourcentage de patients avec une amélioration (réduction <math>\geq 3</math> points) du score NRS de prurit moyen hebdomadaire entre l'inclusion et S16 - n/N (%)</b>	<b>8/85 (9,4)</b>	<b>40/82 (48,8)</b>
Différence vs placebo %	39,4	
[IC <sub>95%</sub> ]	[26,90 ; 51,84]	
p*	< 0,0001	

	Placebo (n = 85)	Dupilumab Q2W (n = 82)
<b>Pourcentage de patients avec une amélioration (réduction ≥ 4 points) du score NRS de prurit moyen hebdomadaire entre l'inclusion et S16 - n/N (%)</b>	<b>4/84 (4,8)</b>	<b>30/82 (36,6)</b>
<i>Différence vs placebo %</i> [IC95%] <i>p*</i>		31,8 [20,45 ; 43,20] < 0,0001
<b>Pourcentage de patients répondeurs EASI-50 (amélioration de l'EASI ≥ 50 %) entre l'inclusion et S16 - n/N (%)</b>	<b>11/85 (12,9)</b>	<b>50/82 (61,0)</b>
<i>Différence vs placebo %</i> [IC95%] <i>p*</i>		48,0 [35,29 ; 60,78] < 0,0001
<b>Pourcentage de patients répondeurs EASI-90 (amélioration de l'EASI ≥ 90 %) entre l'inclusion et S16 - n/N (%)</b>	<b>2/85 (2,4)</b>	<b>19/82 (23,2)</b>
<i>Différence vs placebo %</i> [IC95%] <i>p*</i>		20,8 [11,13 ; 30,50] < 0,0001
<b>Délai médian d'apparition de l'effet sur le prurit (amélioration ≥3 points du score NRS) – semaines</b>	<b>NA</b>	<b>5,4</b>
<i>Hazard Ratio (vs placebo)</i> [IC95%] <i>p*</i>		2,249 [1,490 ; 3,393] 0,0001
<b>Délai médian d'apparition de l'effet sur le prurit (amélioration ≥4 points du score NRS) – semaines</b>	<b>NA</b>	<b>11,4</b>
<i>Hazard Ratio (vs placebo)</i> [IC95%] <i>p*</i>		2,401 [1,448 ; 3,983] 0,0007
<b>Variation de la surface corporelle atteinte (BSA) entre l'inclusion et S16 (± ET)</b>	<b>-11,66 (2,720)</b>	<b>-30,11 (2,337)</b>
<i>Différence vs placebo*</i> [IC95%] <i>p*</i>		-18,44 [-25,117 ; -11,770] < 0,0001
<b>Variation entre l'inclusion et S16 du score SCORAD (± ET)</b>	<b>-17,6 (3,76)</b>	<b>-51,6 (3,23)</b>
<i>Différence vs placebo*</i> [IC95%] <i>p*</i>		-34,0 [-43,41 ; -24,58] < 0,0001
<b>Variation entre l'inclusion et S16 du score C-DLQI (± ET)</b>	<b>-5,1 (0,62)</b>	<b>-8,5 (0,50)</b>
<i>Différence vs placebo*</i> [IC95%] <i>p*</i>		-3,4 [-5,01 ; -1,80] < 0,0001
<b>Variation entre l'inclusion et S16 du score POEM (± ET)</b>	<b>-3,8 (0,96)</b>	<b>-10,1 (0,76)</b>
<i>Différence vs placebo*</i> [IC95%] <i>p*</i>		-6,3 [-8,63 ; -4,01] < 0,0001
<b>Variation entre l'inclusion et S16 du score NRS de prurit moyen hebdomadaire (± ET)</b>	<b>-1,54 (0,303)</b>	<b>-3,70 (0,250)</b>
<i>Différence vs placebo*</i> [IC95%] <i>p*</i>		-2,16 [-2,935 ; -1,389] < 0,0001
<b>Pourcentage de variation entre l'inclusion et S4 du score NRS de prurit moyen hebdomadaire - % (± ET)</b>	<b>-12,5 (3,06)</b>	<b>-34,7 (2,99)</b>

	Placebo (n = 85)	Dupilumab Q2W (n = 82)
<i>Différence vs placebo*</i> [IC95%] p*		-22,2 [-30,55 ; -13,85] <0,0001
<b>Variation entre l'inclusion et S16 du score HADS (± ET)</b>	<b>-2,5 (0,80)</b>	<b>-3,8 (0,68)</b>
<i>Différence vs placebo*</i> [IC95%] p*		-1,3 [-3,30 ; -0,76] NS

\*L'intervalle de confiance (IC) avec la valeur p sont basés sur la différence de traitement (groupe dupilumab vs placebo) de la variation (%) moyenne ajustée calculée par la méthode des moindres carrés, issue d'un modèle ANCOVA, avec comme covariable la valeur à l'inclusion et comme facteurs fixes le traitement, la sévérité initiale de la maladie [IGA = 3 vs IGA = 4] et le poids à l'inclusion [< 60 kg vs ≥ 60 kg]. Les résultats sont exprimés sur la population ITT.

Note : les patients dont le score était manquant à S16 ont été considérés comme non-répondeurs.

Pour les critères « Délai médian d'apparition de l'effet sur le prurit (amélioration ≥3 points du score NRS) » et « Délai médian d'apparition de l'effet sur le prurit (amélioration ≥4 points du score NRS) », moins de 50 % des patients du bras placebo ont atteint une réduction du score NRS d'au moins 3 points. Le délai médian n'était donc pas calculable, d'où NA (non applicable).

## 010.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude R668-AD-1526 en tant que critère de jugement secondaire inclus dans l'analyse hiérarchisée des critères de jugement de l'étude, à l'aide du questionnaire de qualité de vie DLQI spécifique à la pédiatrie (C-DLQI) coté de 0 à 30.

Une réduction du score C-DLQI plus importante a été observée avec le dupilumab (-8,5) par rapport au placebo (-5,1) (< 0,0001). La différence observée (3,4 points) n'a toutefois pas atteint le seuil de pertinence clinique (≥ 4 points) pour cette échelle de score.

## 010.4 Tolérance

### 10.4.1 Données issues des études cliniques

#### 10.4.1.1 Etude R668-AD-1526

Les données présentées concernent les 16 semaines de traitement de l'étude et les trois groupes de traitements (dupilumab Q2W, dupilumab Q4W et placebo).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 72,0 %, et 63,9 % dans les groupes dupilumab Q2W et Q4W respectivement et de 69,4 % dans le groupe placebo.

Les EI ont été considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez 14,5 % et 22,0 % dans les groupes dupilumab Q2W et Q4W respectivement et 15,3 % dans le groupe placebo avec une incidence plus importante d'EI au site d'injection dans le groupe dupilumab Q2W (9,8 % versus 4,7 % dans le groupe placebo et 3,6 % dans le groupe dupilumab Q4W). Les infections ont été rapportées chez 8,5 % des patients du groupe dupilumab Q2W, 7,2 % des patients du groupe dupilumab Q4W et 4,7 % des patients du groupe placebo. Il s'agissait de conjonctivite (3,7 % et 1,2 % dans les groupes dupilumab Q2W et Q4W respectivement versus 0 dans le groupe placebo), d'herpès (2,4 % dans le groupe dupilumab Q4W et 0 % dans les groupes dupilumab Q2W et placebo) et d'infections des voies aériennes supérieures (2,4 % dans les groupes dupilumab Q2W et placebo et 0 % dans le groupe dupilumab Q4W). Par ailleurs, une conjonctivite allergique a été observée chez 3,7 % et 3,6 % des patients dans les groupes dupilumab Q2W et Q4W respectivement et chez 2,4 % des patients du groupe placebo.

Aucun EI grave n'a été rapporté au cours de l'étude dans les groupes dupilumab.

El d'intérêt particulier :

Dans le groupe dupilumab Q4W, un cas de kératite virale est survenu à J11, résolu à J67 avec un traitement correcteur sous forme d'un collyre de tobramycine-dexaméthasone et poursuite du dupilumab 300 mg Q4W.

Dans le groupe dupilumab Q2W, deux patients ont signalé au moins 1 El d'intérêt particulier :

- un garçon de 15 ans a eu des idées suicidaires à J26 (ses antécédents comportaient une tentative de suicide un an plus tôt, une addiction à internet, une dépression, traitées par fluoxétine arrêtée 3 mois avant la survenue des idées suicidaires). La fluoxétine a été réintroduite et le dupilumab 300mg Q2W poursuivi.
- un garçon âgé de 15 ans a eu une réaction allergique alimentaire à J30 juste après l'ingestion de chips. La réaction a été résolue après 2 injections intramusculaires d'épinéphrine. Le dupilumab 200 mg Q2W a été arrêté, le patient ayant reçu de la méthylprednisolone durant cet épisode (traitement non autorisé par le protocole).

Immunogénicité :

L'incidence d'anticorps anti-médicament ou ADA (« anti-drug antibody ») en cours de traitement a été de 20,7 %, 16,0 % et 3,5 % dans les groupes dupilumab Q4W, Q2W et placebo.

Ces ADA ont été transitoires chez 12,3 % et 12,2 % des patients des groupes dupilumab Q2W et Q4W respectivement.

Des anticorps persistants au traitement ont été observés chez 2,5 % des patients du groupe dupilumab Q2W, 2,4 % du groupe dupilumab Q4W, et 1,2 % du groupe placebo.

La plupart des dosages en anticorps anti-médicament étaient de titre faible.

Des anticorps anti-médicaments neutralisants ont été observés chez 4,9 %, 4,9 % et 1,2 % des patients des groupes de traitement dupilumab Q2W, dupilumab Q4W et placebo, respectivement.

Chez les patients ADA positifs aucune différence en termes d'efficacité n'a été observée, qu'ils aient ou non des anticorps neutralisants.

#### **10.4.1.2 Etude d'extension ouverte (R668-AD-1434, OLE)**

Les patients de l'étude R668-AD-1526 ayant réalisé les visites et les évaluations requises pour le traitement et le suivi ont été inclus dans la phase d'extension, soit 299 patients. L'étude a débuté le 15/10/2015 et les résultats d'une analyse intermédiaire au 15/12/2018 a été fournie.

Les patients ont reçu une dose fixe de 300 mg toutes les 4 semaines.

La dose était augmentée en cas de réponse clinique insuffisante à la semaine 16 comme suit :

- patients  $\geq$  60 kg : 300 mg toutes les 2 semaines
- patients  $<$  60 kg : 200 mg toutes les 2 semaines.

L'exposition totale moyenne a été de 52,43 ( $\pm$  30,5) semaines. Lors de l'analyse intermédiaire, 296 patients avaient eu une exposition d'au moins 16 semaines, 109 patients (36,5 %) d'au moins 52 semaines et 28 (9,3 %) d'au moins 78 semaines.

Un total de 222/299 (74,2 %) patients a eu au moins un El. La plupart des événements étaient d'intensité légère à modérée. Deux patients (0,7 %) ont eu un El ayant conduit à un arrêt définitif de l'étude.

Un total de 54/299 patients (18,1 %) a eu un El considéré comme lié au traitement. Il s'agissait principalement d'El au site d'injection [érythème (n = 5, 1,7 %), douleur (n = 4, 1,3 %), induration, œdème et gonflement (n = 3, 1,0 % pour chacun des El)], de conjonctivite (n = 7, 2,3 %), de rhinopharyngite (n = 3, 1,0 %), de conjonctivite allergique (n = 5, 1,3 %) d'exacerbation de la DA (n = 4, 1,3 %) et de céphalée (n = 3, 1,0 %).

Cinq patients (1,7 %) ont eu un El grave, mais aucun de ces El graves n'a été considéré comme lié au traitement ou n'a entraîné un arrêt définitif de l'étude.

Aucun décès n'a été rapporté pendant l'étude.

El d'intérêt particulier :

Au total, 6 patients (2,0 %) ont eu un El indésirable d'intérêt particulier :

- 2 cas de conjonctivite ou de blépharite sévère ou grave ;
- 2 cas de comportements suicidaires ;
- 1 cas de kératite ;
- 1 cas d'allergie alimentaire aux œufs d'intensité modérée non reliée au dupilumab d'après l'investigateur. Cet événement a été classé comme événement indésirable grave (d'intérêt particulier (puisque se rapportant à une hypersensibilité systémique ou sévère).

#### 10.4.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le plan de gestion de risque européen (version 4.1 datée du 3 septembre 2019) prévoit le suivi et l'évaluation de tous les risques importants, identifiés ou potentiels, et des informations manquantes suivants :

<b>Risques importants identifiés</b>	Hypersensibilité systémique (incluant des effets associés d'immunogénicité)
<b>Risques importants potentiels</b>	Aucun
<b>Informations manquantes</b>	Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante Événements apparentés à une conjonctivite Tolérance à long terme

#### 10.4.3 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni le PBRER<sup>27</sup> couvrant la période du 29/09/2018 au 28/03/2019. Ces données n'ont pas conduit à la modification du RCP

#### 10.4.4 Données issues du RCP

Le profil de tolérance du dupilumab chez les adolescents atteints de dermatite atopique observé à 16 semaines et à 52 semaines dans l'étude AD-1526 a été similaire à celui observé chez l'adulte.

Les effets indésirables les plus fréquents observés dans la dermatite atopique sont les réactions au site d'injection ( $\geq 1/10$ ). Les autres effets indésirables fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) sont une conjonctivite, un herpès oral, une hyperéosinophilie, une céphalée, une conjonctivite allergique, un prurit oculaire et une blépharite.

Par ailleurs, des précisions sont données sur les effets indésirables suivants (voir le RCP pour plus de détails) :

##### Hypersensibilité :

De très rares cas de maladie sérique ou de réaction de type maladie sérique et de réaction anaphylactique ont été rapportés après l'administration du dupilumab.

##### Événements apparentés à une conjonctivite :

Une conjonctivite est survenue plus fréquemment chez les patients atteints de dermatite atopique ayant reçu le dupilumab. La conjonctivite était guérie ou en cours de guérison pendant la période de traitement.

##### Eczema herpeticum :

Des cas d'*eczema herpeticum* ont été observés au cours des études dans la dermatite atopique chez les patients traités par dupilumab en monothérapie ou en association avec un dermocorticoïde. Des cas ont également été observés dans le groupe placebo associé ou non avec un dermocorticoïde.

<sup>27</sup> « Periodic Benefit Risk Evaluation Report »

### Hyperéosinophilie :

Chez les patients traités par dupilumab, une augmentation transitoire du taux d'éosinophiles a été observée.

### Infections :

Au cours des études cliniques, des infections graves ont été rapportées chez les patients traités par dupilumab mais aussi chez les patients sous placebo : 0,5 % versus 1,0 % à 16 semaines et 0,2 % versus 0,6 % à 52 semaines (étude CHRONOS).

### Immunogénicité :

Comme toutes les protéines thérapeutiques, le dupilumab possède un potentiel d'immunogénicité. La production d'anticorps anti-médicament spécifiques (« anti-drug antibody », ADA) n'a généralement pas eu d'un impact sur l'exposition, la sécurité ou l'efficacité du dupilumab.

## **010.5** Résumé & discussion

### **► Efficacité**

La demande d'inscription de l'extension de l'indication de DUPIXENT (dupilumab) dans la DA à l'adolescent à partir de 12 ans repose principalement sur une étude de phase III de supériorité ayant comparé le dupilumab administré toutes les 2 (Q2W, posologie validée par l'AMM) ou 4 semaines (Q4W, hors AMM) après une dose de charge, en monothérapie au placebo. Cette étude randomisée, en double-aveugle d'une durée de 16 semaines, a inclus 251 adolescents (12 à 17 ans) atteints de DA modérée à sévère (IGA  $\geq 3$ , EASI  $\geq 16$  surface corporelle atteinte  $\geq 10$  % et NRS  $\geq 4$ ) insuffisamment contrôlés par des traitements topiques. Les patients qui avaient reçu un traitement systémique étaient sevrés de leur traitement avant l'inclusion. Dans le groupe dupilumab Q2W, la posologie était celle retenue dans l'AMM en fonction du poids soit, pour les patients avec un poids < 60 kg, une dose de charge de 400 mg le premier jour puis 200 mg par injection sous-cutanée (SC) toutes les 2 semaines, et pour les patients avec un poids  $\geq 60$  kg, une dose de charge de 600 mg le premier jour puis 300 mg SC toutes les 2 semaines. Les critères de jugement principaux et secondaires ont été analysés selon une séquence hiérarchique qui a également pris en compte les 2 schémas posologiques.

Un total de 251 patients a été randomisé dont 82 patients dans le groupe dupilumab Q2W, 84 dans le groupe dupilumab Q4W et 85 dans le groupe placebo. Les patients avaient une surface corporelle atteinte moyenne de 56,0 % dans le groupe dupilumab Q2W et de 56,4 % dans le groupe placebo, un score SCORAD moyen de 70,6 dans le groupe dupilumab Q2W et de 70,4 dans le groupe placebo et un score EASI moyen de 35,3 dans le groupe dupilumab Q2W et de 35,5 dans le groupe placebo.

La supériorité du dupilumab Q2W a été démontrée pour les deux co-critères de jugement principaux évalués après 16 semaines de traitement :

- pourcentage de patients atteignant un IGA 0 ou 1 avec une réduction  $\geq 2$  points entre l'inclusion et S16 : 24,4 % versus 2,4 % avec le placebo ( $p < 0,0001$ )
- pourcentage de patients répondeurs EASI-75 : 41,5 % versus 8,2 % avec le placebo ( $p < 0,0001$ ).

Sur les critères de jugements secondaires évalués après 16 semaines, la supériorité du dupilumab par rapport au placebo a été démontrée notamment en termes de :

- variation du score SCORAD (score de 0 à 103) : -51,6 versus -7,6 ( $p < 0,0001$ ) ;
- pourcentage de répondeurs EASI-90 : 23,2 % versus 2,4 % ( $p < 0,0001$ ) ;
- pourcentage de patients ayant une amélioration  $\geq 4$  du score de prurit NRS (score de 0 à 10) : 36,6 % versus 4,8 % ( $p < 0,0001$ ) ;
- variation de la surface corporelle atteinte : -30,11 % versus -11,66 % ( $p < 0,0001$ ) ;
- variation du score de qualité de vie C-DLQI (score de 0 à 30) : -8,5 versus -5,1 ( $p < 0,0001$ ), toutefois, la différence observée (3,4) n'a pas atteint le seuil de pertinence clinique ( $\geq 4$  points).

### **► Tolérance**

Le profil de tolérance du dupilumab chez l'adolescent atteint de DA observé dans l'étude a été comparable à celui établi chez l'adulte, il s'agissait principalement de réactions au site d'injection,

une conjonctivite, un herpès oral, une hyperéosinophilie, une céphalée, une conjonctivite allergique, un prurit oculaire et une blépharite. Les résultats de l'étude d'extension OLE regroupant des patients issus de toutes les études avec le dupilumab réalisées chez des patients ayant une dermatite atopique, ont mis en évidence un profil de tolérance similaire pour une exposition moyenne de 52 semaines.

## Discussion

L'efficacité du dupilumab dans la DA a été démontrée chez l'adolescent de 12 à 17 ans ayant une DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique dans une étude à fort niveau de preuve (étude comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, critères de jugement cliniquement pertinents, hiérarchisation des tests sur les critères de jugement principaux et secondaires et pour la prise en compte des deux schémas posologiques du dupilumab).

La différence observée versus placebo a été importante en termes pourcentage de patients atteignant un IGA 0 ou 1 avec une réduction  $\geq 2$  points entre l'inclusion et S16 et de pourcentage de répondeurs EASI-75 à S16, toutefois, un pourcentage important de patients reste en échec de leur traitement. Le dupilumab a apporté une amélioration par rapport au placebo en termes de qualité de vie, statistiquement significative mais non cliniquement pertinente.

Selon la stratégie thérapeutique, la ciclosporine, proposée en cas d'échec des traitements topiques aurait pu être un comparateur du dupilumab, cependant, son AMM ne recommande pas son utilisation chez les moins de 16 ans dans la dermatite atopique.

On ne dispose pas de données d'efficacité au-delà de 16 semaines à des posologies validées par l'AMM pour le dupilumab. En termes de tolérance, aucun nouveau signal de tolérance spécifique à l'enfant n'a été mis en évidence, toutefois, le recul sur la tolérance n'est que de 52 semaines en moyenne. Des données complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'impact du dupilumab en termes de tolérance, notamment pour évaluer les effets sur l'immunité.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de DUPIXENT (dupilumab) sur la morbidité.

Toutefois, la réponse apportée par DUPIXENT (dupilumab) au besoin médical identifié dans la DA est partielle.

## 010.6 Programme d'études

### Développement chez l'adulte

Etude	Titre	Statut
EFC15804 BOREAS N = 924	Etude pivot de phase III, randomisée, versus placebo en double-aveugle sur 52 semaines ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du dupilumab chez les patients souffrant de <b>broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)</b> modérée à sévère.	Recrutement non débuté
R668-ALG-16115	Etude de phase IIa chez des patients ayant une rhinite allergique modérée à sévère afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du dupilumab en association à une <b>immunothérapie SC spécifique aux pollens de graminées</b> .	Recrutement terminé, N = 103



## Développement pédiatrique

Etude	Titre	Statut
R668-AD-1539	Etude de phase II de pharmacocinétique/pharmacodynamie chez les patients pédiatriques ayant une <b>dermatite atopique</b> . Patients âgés de 6 mois à 5 ans ; n = 40.	Recrutement en cours pour la population âgée de 6 mois à 2 ans.
R668-AD-1652	Etude de phase III chez les patients pédiatriques ayant une <b>dermatite atopique</b> . Patients âgés de 6 à 11 ans ; n = 240.	database lock intermédiaire <sup>28</sup> .
R668-EE-1774	Etude de phase III chez les adultes et adolescents une <b>œsophagite à éosinophiles</b> (n = 450).	Recrutement en cours.
R668-ALG-16114	Etude de phase II évaluant l'efficacité du dupilumab en association à une immunothérapie spécifique de l'allergène de la cacahuète chez des patients pédiatriques avec une <b>allergie à la cacahuète</b> (avec immunothérapie par voie orale) (n = 156) Patients âgés de 6 à 17 ans.	Recrutement en cours.
R668-ALG-1702	Etude de phase II évaluant l'efficacité du dupilumab en monothérapie chez des patients pédiatriques avec une <b>allergie à la cacahuète</b> (n = 48) Patients âgés de 6 à 17 ans.	1er patient inclus 25 avril 2019.

### Programme de développement de nouveaux dosages :

- DUPIXENT 100mg en solution injectable en seringue préremplie
- DUPIXENT 300mg en solution injectable stylo prérempli (verre)

## 011 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif de la prise en charge des patients atteints de DA 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, émollients) et de traiter précocement les rechutes.

Selon les recommandations françaises<sup>29</sup> et internationales<sup>30,31</sup>, 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 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.

<sup>28</sup> Un communiqué de presse relatif aux résultats de cette étude a été publié le 6 Aout 2019.

<sup>29</sup> Société Française de Dermatologie. Conférence de consensus : Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. Rev. Fr. Allergol. Immunol Clin 2005;45:335-346.

<sup>30</sup> 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.

<sup>31</sup> 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

Le traitement topique peut éventuellement être renforcé par le « wet wrapping<sup>32</sup> ».

Le tacrolimus topique (PROTOPIC, pommade), un inhibiteur de la calcineurine, possède une AMM chez l'adolescent, dans le traitement des poussées de la DA modérée à sévère chez l'adolescent de plus de 16 ans (PROTOPIC 0,03 % et 0,1 %), et en 2<sup>ème</sup> intention chez l'adolescent à partir de 12 ans qui n'a pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels tels que les dermocorticoïdes (PROTOPIC 0,03 %). Toutefois, la Commission a considéré que son service médical rendu était insuffisant dans cette tranche d'âge (avis du 22/05/2019) et il n'est pas pris en charge pour son remboursement.

La photothérapie est utilisée que de manière exceptionnelle chez l'adolescent. Les conditions d'administration nécessitent des visites pluri-hebdomadaires chez un dermatologue équipé et la toxicité cumulative grave comporte un risque mutagène/carcinogène en limite l'accès et l'utilisation au long cours.

En cas de DA sévère ou de non-réponse aux traitements topiques et à la photothérapie, des traitements immunosuppresseurs systémiques sont utilisés. La ciclosporine est proposée dans les recommandations, toutefois, dans son AMM, son utilisation n'est pas recommandée au moins de 16 ans dans la DA.

Les autres immunosuppresseurs tels que le méthotrexate, l'azathioprine et mycophénolate mofétil sont proposés dans les DA réfractaires<sup>16,17,19</sup> mais cette utilisation est hors AMM. Dans la population pédiatrique, ces traitements sont peu utilisés du fait de leur toxicité et ils ne peuvent être administrés au long cours.

#### **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

DUPIXENT (dupilumab) est un traitement de deuxième intention à réserver aux formes modérées à sévères de DA de l'adolescent en échec des traitements topiques.

---

<sup>32</sup> « 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 :

### 013.1 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 (dupilumab) a un effet symptomatique suspensif.
- ▶ Chez l'adolescent à partir de 12 ans, son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Chez l'adolescent, c'est un traitement systémique à utiliser en deuxième intention dans les formes modérées à sévères de dermatite atopique en échec des traitements topiques.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment la ciclosporine (à partir de 16 ans selon son AMM), et des immunosuppresseurs utilisés hors AMM, à utiliser toutefois en traitement de courte durée en raison de leur toxicité.

#### ▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de l'absence de gravité de la maladie mais d'une altération importante de la qualité de vie dans ses formes les plus sévères,
- de la faible prévalence de la maladie chez les adolescents en échec des traitements topiques et nécessitant un traitement systémique,
- du besoin médical de disposer de traitements systémiques efficaces, bien tolérés et qui améliorent la qualité de vie,
- de l'impact attendu du dupilumab chez les adolescents en termes de morbidité compte tenu des données démontrant son efficacité versus placebo dans une étude,
- des incertitudes sur la transposabilité des résultats du fait de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme,
- de l'absence de démonstration d'un impact cliniquement pertinent en termes de qualité de vie,
- de l'absence de démonstration d'un impact sur l'organisation des soins,
- de la réponse partielle apportée par le dupilumab au besoin médical identifié,

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 les spécialités DUPIXENT 200 mg et 300 mg (dupilumab) est important dans l'indication « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique » et aux posologies de l'AMM.**

**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 l'indication du « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique » et aux posologies de l'AMM.**

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

## 013.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du dupilumab par rapport au placebo chez des adolescents ayant une dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique sur les deux co-critères de jugement principaux évalués après 16 semaines de traitement, à savoir
  - o le pourcentage de patients atteignant un score IGA 0 ou 1 avec réduction  $\geq 2$  points (24,4 % versus 2,4 %,  $p < 0,0001$ ) et,
  - o le pourcentage de réponse EASI-75 (41,5 % versus 8,2 %,  $p < 0,0001$ ), avec une quantité d'effet supplémentaire importante et cliniquement pertinente,
- de la mise en évidence d'une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie mais non cliniquement pertinente versus placebo,
- des incertitudes sur le maintien de l'efficacité au-delà de 16 semaines et sur le profil de tolérance à long terme (exposition moyenne de 52 semaines dans l'étude OLE) et,
- du nombre limité d'alternatives disponibles pour la prise en charge des adolescents nécessitant un traitement systémique, soit la ciclosporine uniquement à partir de 16 ans et des immunosuppresseurs utilisés hors AMM (à utiliser toutefois en traitement de courte durée en raison de leur toxicité).

Les spécialités DUPIXENT 200 mg et 300 mg (dupilumab) apportent une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 et plus qui nécessite un traitement systémique.

## 013.4 Population cible

La population cible de DUPIXENT (dupilumab) est définie par les adolescents ayant une DA modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique.

D'après les données de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE), la population comprise entre 12 et 17 ans est estimée à 4 996 474 personnes au 1<sup>er</sup> janvier 2019<sup>33</sup>.

L'étude ISAAC (Étude internationale sur l'asthme et les allergies chez l'enfant) intègre deux enquêtes transversales menées à 7 ans d'intervalle, en utilisant le même protocole, permettant de quantifier la population des adolescents atteints de dermatite atopique. Dans cette étude, la prévalence était estimée à environ 14,3 %<sup>34,35</sup>. Cette prévalence a également été observée dans EPI-CARE, étude internationale ayant inclus 4 506 adolescents en France<sup>36</sup>.

Ainsi, le nombre d'adolescents souffrant de dermatite atopique peut être estimé en France à 714 496.

Selon l'étude EPI-CARE, la population adolescente ayant une dermatite atopique compterait environ 39,1 % de formes modérées et 3,1 % de formes sévères. Ces chiffres permettent d'estimer le nombre d'adolescents ayant une dermatite atopique modérée et sévère à 279 378 et 22 150 respectivement.

---

<sup>33</sup> Insee. Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2019, France – Bilan démographique 2018. (2019). Available at: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926>. (Accessed: 21st February 2019)

<sup>34</sup> Annesi-Maesano, I., Mourad, C., Daures, J.-P., Kalaboka, S. & Godard, P. Time trends in prevalence and severity of childhood asthma and allergies from 1995 to 2002 in France. *Allergy* 64, 798–800 (2009).

<sup>35</sup> Odhiambo, J. A., Williams, H. C., Clayton, T. O., Robertson, C. F. & Asher, M. I. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J. Allergy Clin. Immunol.* 124, 1251-1258.e23 (2009).

<sup>36</sup> Rapport EPI-CARE sur l'épidémiologie des enfants atteints de dermatite atopique en France.

En l'absence de données disponibles spécifiques à l'adolescent, le nombre de patients atteints d'une DA sévère éligibles à un traitement systémique est approximé par celui observé chez l'adulte. Ainsi, dans l'étude Global AWARE-Census<sup>37</sup>, 37,4 % des patients ayant une dermatite atopique sévère ont reçu un traitement systémique dans les 12 mois précédant leur inclusion dans l'étude. Ainsi, 8 284 patients adolescents avec une forme sévère de DA seraient éligibles à un traitement systémique.

De plus, parmi les patients susceptibles de recevoir un traitement systémique, 20 % seraient à un stade modéré de la maladie et 80 % à un stade sévère, selon l'avis d'experts dermatologues français<sup>38</sup>.

Ainsi, les 8 284 patients ayant une DA sévère représenteraient environ 80 % de la population cible et il peut être estimé que les patients atteints de DA modérée correspondant aux 20 % restants sont environ 2 000.

### **Conclusion**

La population des adolescents ayant une DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique peut être estimée entre 8 000 et 10 000 patients.

## **014** AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### **► Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription dans la DA, la posologie et la durée de traitement. A noter que le dosage à 200 mg n'est adapté dans la DA que chez l'adolescent, il n'est pas adapté à l'adulte dans cette indication.

### **► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

Médicament d'exception.

---

<sup>37</sup> L'étude Global AWARE-Census (« Adults With Atopic dermatitis Reporting on their Experience ») est une étude observationnelle, internationale, multicentrique dont l'objectif était de quantifier la population de patients adultes de 18 à 65 ans souffrant de dermatite atopique légère, modérée à sévère et la population de patients candidats à un traitement systémique en France, Allemagne, Italie, Espagne, au Royaume-Unis et au Canada. Deux cent quatre-vingt-cinq médecins ont participé à cette étude dont 85 en France ayant inclus 764 patients français.

<sup>38</sup> Sanofi. Avis d'experts selon les questionnaires GREAT et SFDP.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 11/03/2020
Parties prenantes / expertise externe	Contribution de l'Association française de l'eczéma
Présentations concernées	<b><u>DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie</u></b> Boîte de 1 seringue préremplie (CIP : 34009 301 166 3 0) Boîte de 2 seringues préremplies (CIP : 34009 301 166 4 7) <b><u>DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie</u></b> Boîte de 2 seringues préremplies (CIP : 34009 301 777 0 9) <b><u>DUPIXENT 200 mg, solution injectable en stylo prérempli</u></b> Boîte de 2 seringues préremplies (CIP : 34009 301 777 2 3)
Demandeur	Laboratoire SANOFI AVENTIS FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 26/09/2017 (AMM dans la dermatite atopique chez adulte pour le dosage à 300 mg) Extension dans l'asthme et nouveau dosage à 200 mg : 06/05/2019 Extension d'indication dans la dermatite atopique chez l'adolescent : 01/08/2019 Extension dans la polypose nasale : 24/10/2019  <u>Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) :</u> ▪ <i>DA chez l'adulte :</i> ATU nominatives (07/03/2017 - 31/07/2017) ATU de cohorte (01/08/2017 - 22/01/2018) <sup>39</sup> ▪ <i>DA chez l'adolescent :</i> ATU de cohorte octroyée le 09/08/2019 <sup>40</sup>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en pneumologie, en médecine interne ou pédiatrie. Médicament d'exception
Code ATC	D11AH05

<sup>39</sup> ATU de cohorte dans l'indication suivante : « 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 »

<sup>40</sup> ATU de cohorte dans l'indication suivante : « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent (12 à 17 ans) qui nécessite un traitement systémique, en cas de contre-indication, d'échec ou d'intolérance aux traitements conventionnels. »