

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

DUPIXENT (dupilumab), médicament de la dermatite non corticoïde

 **Intérêt clinique important dans la dermatite atopique (DA) modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine et progrès thérapeutique modéré dans la stratégie thérapeutique**

 **Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans la DA modérée à sévère de l'adulte en échec des traitements topiques et naïfs de traitements systémiques en l'absence de données comparatives robustes *versus* ciclosporine par voie orale**

L'essentiel

- ▶ DUPIXENT a l'AMM dans le traitement de la dermatite atopique (DA) modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
- ▶ Son intérêt clinique est important uniquement en seconde intention après échec, intolérance ou contre-indication à la ciclosporine.
- ▶ Chez les patients naïfs de traitement systémique, son intérêt clinique est insuffisant, en l'absence de données comparatives robustes *versus* ciclosporine.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement de la DA légère à modérée 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. Le traitement topique peut éventuellement être renforcé par le « wet wrapping ». En l'absence d'amélioration malgré un traitement bien conduit par DC ou en cas d'intolérance aux DC (risque d'atrophie cutanée), le tacrolimus topique (PROTOPIC) peut être utilisé, préférentiellement sur les lésions réfractaires, peu étendues, principalement du cou, du visage, de la région génitale et des plis. Son utilisation est limitée dans le temps (2 semaines) en raison du risque de lymphome.
- La photothérapie (UVB 311 nm, PUVA ou UVA1) est un traitement de seconde intention après échec ou intolérance des traitements topiques ou en traitement adjuvant avant l'introduction d'un traitement systémique. Sa place 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, un traitement systémique peut être prescrit. 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 marquée par troubles gastro-intestinaux, myélotoxicité et 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 du médicament dans la stratégie thérapeutique**
DUPIXENT est un traitement systémique de seconde intention à réserver aux adultes atteints de DA modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

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

Données cliniques

- L'efficacité du dupilumab (1 injection de 600 mg puis de 300 mg toutes les 2 semaines) en association à un DC a été évaluée versus placebo + DC chez 325 adultes atteints de DA sévère en échec ou intolérants à la ciclosporine ou pour lesquels la ciclosporine n'était pas appropriée. L'association dupilumab + 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 % ($p < 0,0001$).
- Trois autres études ont été réalisées dans la population de l'AMM, soit chez les patients atteints de DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique (en échec des traitements topiques). Des analyses post-hoc de ces études suggèrent la supériorité du dupilumab par rapport au placebo dans les sous-groupes de patients préalablement traités ou non par immunosuppresseurs systémiques (notamment par ciclosporine) ainsi que dans le sous-groupe de patients pour lesquels la ciclosporine n'était pas appropriée (échec, intolérance, contre-indication ou médicalement déconseillée) ou ayant reçu précédemment du méthotrexate ou de l'azathioprine.
- 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. 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. 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.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle
- Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par DUPIXENT 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.
- DUPIXENT apporte une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 11 juillet 2018 (CT-16605) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »