

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

dupilumab

DUPIXENT 300 mg,

solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 28 février 2024

- Dermatite atopique
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

La Commission maintient ses conclusions précédentes dans l'attente de la publication des prochaines recommandations françaises sur la prise en charge de la dermatite atopique :

- maintien de l'avis favorable au remboursement uniquement dans le « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. »
- maintien de l'avis défavorable au remboursement dans « le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte en échec des traitements topiques et naïf de ciclosporine, faute de données comparatives. »

Place dans la stratégie thérapeutique

La spécialité DUPIXENT (dupilumab) est un traitement systémique de 2^e ligne à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

Toutefois, compte tenu des nouvelles recommandations européennes (2022) qui ont modifié le niveau de recommandation de la ciclosporine en traitement systémique de 1^{re} intention et américaines (2023) qui ont placé la ciclosporine en 2^e intention de traitement systémique comme les anti-JAK, la Commission souhaite réévaluer la place de DUPIXENT dans la stratégie thérapeutique à la lumière des prochaines recommandations françaises sur la prise en charge de la dermatite atopique.

Service médical rendu (SMR)

La Commission maintient ses conclusions précédentes dans l'attente de la publication des prochaines recommandations françaises sur la prise en charge de la dermatite atopique :

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.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>La Commission maintient ses conclusions précédentes dans l'attente de la publication des prochaines recommandations françaises sur la prise en charge de la dermatite atopique :</p> <p>Un progrès thérapeutique modérée (ASMR III) dans la prise en charge.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de DUPIXENT (dupilumab) 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, - de la démonstration de l'amélioration de la qualité de vie observée après 16 semaines de traitement par rapport au placebo, - des résultats exploratoires à long terme suggérant le maintien des réponses cliniques (IGA 0 ou 1, EASI-75, EASI-90 et NRS prurit ≥ 4) jusqu'à la semaine 204, - du profil de tolérance du dupilumab dans les études dans la dermatite atopique principalement marqué par des conjonctivites, des rhinopharyngites et des réactions au site d'injection ; <p>mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de comparaison à la ciclosporine, traitement systémique de 1^{re} intention de référence dans la dermatite atopique ; <p>la Commission considère que DUPIXENT 300 mg (dupilumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.</p>
Population cible	La population cible peut être estimée entre 26 500 et 42 500 patients.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 11/07/2018)	11
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	12
3.3 Profil de tolérance	14
3.4 Données d'utilisation	15
3.4.1 Etude MOVE	15
3.4.2 Etude DUPIX-AM	17
3.4.3 Données d'utilisation ATU	19
3.5 Modification du parcours de soins	20
3.6 Programme d'études	20
4. Discussion	21
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	23
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	23
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	23
5.3 Service Médical Rendu	23
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	25
5.5 Population cible	25
5.6 Autres recommandations de la Commission	25

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Février 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation
Précisions	Réévaluation à la demande de la Commission de la Transparence (CT) prenant en compte les résultats définitifs des études post-inscription (EPI) MOVE et DUPIXAM.
DCI (code ATC) Présentations concernées	dupilumab (D11AH05) DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre siliconé de 2 ml avec dispositif de sécurité de l'aiguille (CIP : 34009 301 166 3 0) – 2 seringues préremplies en verre siliconé de 2 ml avec dispositifs de sécurité de l'aiguille (CIP : 34009 301 166 4 7) DUPIXENT 300 mg, solution injectable en stylo prérempli – 2 stylos préremplis en verre siliconé de 2 mL (CIP : 34009 301 991 9 0)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique. » Périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation : La demande de réévaluation concerne uniquement 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. »
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 26/09/2017 (DA chez l'adulte pour le dosage à 300 mg) Date des rectificatifs et teneur : – 06/05/2019 : extension d'indication dans l'asthme chez l'adulte et l'adolescent et nouveau dosage de 200 mg. – 01/08/2019 : extension d'indication dans la DA de l'adolescent, – 24/10/2019 : extension d'indication dans la polypose naso-sinusienne, – 25/11/2020 : extension d'indication dans la DA de l'enfant âgé de 6 à 11 ans, – 04/04/2022 : extension d'indication dans l'asthme de l'enfant âgé de 6 à 11 ans, – 12/12/2022 : extension d'indication dans le prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte, – 23/01/2023 : extension d'indication dans l'œsophagite à éosinophiles, – 15/03/2023 : extension d'indication dans la DA de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans. Plan de gestion des risques (PGR). Engagement du laboratoire : mise en place du registre PEDISTAD.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle

	<ul style="list-style-type: none"> – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : dermatologue, pneumologue, médecin interniste, pédiatre, ORL, hépato-gastro-entérologue ou allergologue. – Renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé : dermatologue, pneumologue, médecin interniste, pédiatre, ORL, hépato-gastro-entérologue ou allergologue. <p>Statut particulier</p> <ul style="list-style-type: none"> – Médicament d'exception
Posologie dans l'indication évaluée	<p>Le schéma posologique recommandé 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.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	<p>Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'IL-4 et l'IL-13, deux cytokines majeures impliquées dans la dermatite atopique.</p>
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>Pour l'Europe, le médicament est pris en charge dans une indication restreinte similaire au périmètre de remboursement en France (en cas d'échec à la ciclosporine), sauf en Allemagne où le médicament est pris en charge dans l'indication de l'AMM.</p> <p>Pour les Etats-Unis, le médicament a un libellé d'AMM superposable à celui de l'EMA : « for the treatment of adults with moderate-to-severe atopic dermatitis whose disease is not adequately controlled with topical prescription therapies or when those therapies are not advisable. DUPIXENT can be used with or without topical corticosteroids. »</p>
Autres indications de l'AMM	<p>DUPIXENT (dupilumab) est également indiqué dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 11 ans qui nécessite un traitement systémique. – la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent qui nécessite un traitement systémique, – l'asthme sévère de l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans, – la polypose naso-sinusienne sévère de l'adulte, – le prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte, – l'œsophagite à éosinophiles de l'adulte et l'adolescent, <p>(Cf. RCP pour le libellé exacte des indications de l'AMM)</p>
Rappel des évaluations précédentes	<p>Cette spécialité a déjà été évaluée par la Commission de la Transparence dans le traitement de la DA :</p> <p>DA modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique (avis du 11/07/2018) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – SMR¹ important uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine, – SMR insuffisant chez les patients naïfs de traitements systémiques en l'absence de données comparatives robustes versus ciclosporine par voie orale, – la spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique,

¹ SMR : Service médical rendu.

	<ul style="list-style-type: none"> – ASMR² III dans la prise en charge. DA modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique (avis du 11/03/2020) : – SMR important, – la spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique, – ASMR III dans la prise en charge. DA sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique (avis du 21/04/2021) : – SMR important, – il est attendu un impact supplémentaire de santé publique, – ASMR III dans la prise en charge. DA sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique (avis du 19/04/2023) : – SMR important, – il est attendu un impact supplémentaire de santé publique, – ASMR III dans la prise en charge. DA sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique : décision d'AAP Pré-AMM du 21/07/2022 et décision de renouvellement d'AAP post-AMM le 05/10/2023.
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 14 février 2024. • Date d'adoption : 28 février 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La dermatite (ou eczéma) atopique (DA) est une dermatose inflammatoire chronique et fréquente, d'origine multifactorielle, souvent associée à d'autres maladies atopiques telles que l'asthme ou la rhinite allergique. Elle débute généralement dans l'enfance avant l'âge de 2 ans, et évolue par poussées pour s'atténuer avant l'adolescence. Elle peut néanmoins persister, récidiver ou apparaître chez l'adulte³. On estime qu'environ 10 % des patients continuent d'avoir des manifestations d'eczéma à l'âge adulte.

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

La DA se manifeste, dans sa forme chronique, par des lésions cutanées érythémateuses d'étendue et d'intensité variables, caractérisées par des plaques d'eczéma rouges, épaisses, lichénifiées et une hyperpigmentation cutanée. Les lésions cutanées sont toujours associées à un prurit intense et parfois à des papules isolées de prurigo. Les excoriations dues au grattage sont très fréquentes⁴. Les mains, le visage et le cou sont le plus souvent atteints ainsi que les grands plis. L'évolution de la DA est caractérisée par une succession de poussées et de rémissions. Les poussées aiguës se traduisent par des vésicules suintantes et croûteuses et, dans certains cas, les poussées sont subintraçantes aboutissant à un état chronique de peau lichénifiée et constamment prurigineuse. L'érythrodermie est une

² ASMR : amélioration du service médical rendu.

³ Hello M. et al. Dermatite atopique de l'adulte. La Revue de médecine interne 2016;37:91-9

⁴ Wallach D. La dermatite atopique de l'adulte. Février 2015. Disponible sur <http://www.fondation-dermatiteatopique.org/fr/espace-patients-parents-famille/actualites/la-dermatite-atopique-de-ladulte>

poussée inflammatoire généralisée, grave, qui évolue pendant plus de 6 semaines et atteint la totalité de la peau. L'érythrodermie peut se compliquer d'infections et de troubles métaboliques et justifie d'une hospitalisation. Les surinfections cutanées bactériennes ou virales sont les complications les plus communes (une colonisation cutanée par staphylococcus aureus est retrouvée dans 90 % des cas)⁵.

La sévérité de la DA est définie selon des scores cliniques composites validés^{6,7} 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 ≤ 21) et sévère (SCORAD > 50 et/ou EASI > 21). Dans les formes modérées et sévères, la qualité de vie des patients est fortement altérée, principalement en raison du prurit, de troubles du sommeil, ainsi que du caractère stigmatisant des lésions cutanées qui ont un retentissement psychologique et socio-professionnel. L'impact de cette dermatose sur la qualité de vie des patients est important^{3,8}.

Épidémiologie

La prévalence de la DA chez l'adulte n'est pas connue avec précision, elle toucherait environ 3,5 % de la population en France et entre 2 et 5 % en Europe^{9,10}.

2.2 Prise en charge actuelle

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.

Chez l'adulte :

Selon les recommandations internationales^{11,12}, la prise en charge des poussées aiguës repose dans un premier temps sur l'utilisation de traitements topiques : dermocorticoïdes, très efficaces à court terme et bien tolérés, bien que l'adhésion au traitement soit perfectible compte tenu de la corticophobie des patients, et en cas d'échec/contre-indication aux dermocorticoïdes, un inhibiteur de la calcineurine (tacrolimus). Eventuellement on peut avoir recours à la technique du « wet wrapping ».

La photothérapie est principalement recommandée dans la prise en charge de la phase chronique mais peut être utilisée en deuxième ligne dans les poussées aiguës en cas d'échec des traitements locaux bien que son accessibilité limite son utilisation.

⁵ CEDEF. Item 114 - Allergies cutané-muqueuses chez l'enfant et l'adulte : dermatite (ou eczéma) atopique. Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2008;135S:F80-F87

⁶ **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.

⁷ **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.

⁸ Karimkhani C. et al. Global burden of skin disease as reflected in Cochrane Database of Systematic Reviews. JAMA Dermatol 2014;150:945–51.

⁹ Harrop J. et al. Eczema, atopy and allergen exposure in adults: A population-based study. Clin Exp Allergy 2007;37:52635.

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

¹¹ Derec K. et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE– and Institute of Medicine–based recommendations. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. In Press, Corrected Proof. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.11.009>

¹² Wollenberg A et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2022;36:1409-1431

Les traitements systémiques sont réservés aux DA chroniques, sévères et résistantes aux dermocorticoïdes ou à la photothérapie sans qu'il n'existe de données suffisantes pour recommander un schéma optimal de traitement. Le choix du traitement systémique dépend de différents facteurs, notamment les comorbidités, l'âge, l'expérience clinique ou un éventuel désir de grossesse.

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.

On dispose actuellement de traitements systémiques non biologiques, parmi lesquels la ciclosporine utilisée en première intention, et des médicaments utilisés hors AMM (méthotrexate et azathioprine). L'utilisation de ces derniers repose sur un niveau de preuve scientifique insuffisant et, comme pour la ciclosporine, elle doit être limitée dans le temps en raison d'un profil de tolérance défavorable à long terme.

On dispose également depuis peu de traitements biologiques anti-interleukine, un anti-IL4 et anti-IL13, le dupilumab (2017) et un anti IL-13, le tralokinumab (juin 2021) administrés par voie sous-cutanée, et de trois inhibiteurs de janus kinase administrés par voie orale, le baricitinib (anti JAK 1 et 2, en 2020), l'upadacitinib (anti JAK 1 et JAK 1/3, en 2021) et l'abrocitinib (anti JAK1, en 2022). Ces traitements sont recommandés par la Commission de la Transparence en cas d'échec d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

En 2018¹³ et 2020¹⁴, les recommandations européennes préconisaient l'utilisation du dupilumab en traitement de fond des patients atteints d'une DA modérée à sévère, en cas d'échec aux traitements topiques et quand les autres thérapies systémiques disponibles (ciclosporine, méthotrexate, azathioprine et mycophénolate mofétil) ne sont pas recommandées. En 2022, ces recommandations ont évolué pour préconiser l'ensemble des traitements systémiques au même stade de la stratégie après échec des traitements topiques et de la photothérapie avec une recommandation de haut grade pour la ciclosporine, les anti-IL et les anti-JAK, et une recommandation de faible grade pour l'azathioprine, le méthotrexate et, en traitement de secours¹². Les recommandations américaines récentes¹¹ (2023), placent les anti-JAK après les anti-IL chez les patients ayant une DA modérée à sévère en échec des traitements topiques. Le panel d'experts suggère de ne pas utiliser l'azathioprine, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil et les corticoïdes systémiques.

L'actualisation des recommandations françaises de la SFD sont en cours.

L'alitrétinoïne (TOCTINO), un rétinoïde systémique, a une AMM uniquement dans le traitement de l'eczéma chronique sévère des mains après échec des dermocorticoïdes puissants.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Chez l'adulte, les traitements systémiques disposant actuellement d'une AMM dans la DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique sont la ciclosporine, le baricitinib, le tralokinumab, l'upadacitinib, l'abrocitinib et le lebrikizumab (en cours d'évaluation par la CT). Néanmoins, dans le périmètre de la réévaluation (**en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine**), seuls le baricitinib, le tralokinumab, l'upadacitinib, l'abrocitinib et le lebrikizumab sont retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents.

¹³ Wollenberg A et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018;32:850–878.

¹⁴ Wollenberg A et al. European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34:2717-2744.

Les conclusions des évaluations de la Commission relatives aux médicaments précédemment évalués par la CT sont rappelées dans le Tableau 1.

Les autres immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM dans la DA mais recommandés chez l'adulte^{11,12,15,16} sont le méthotrexate (très nombreuses spécialités et génériques par voie orale et injectable) et l'azathioprine (IMUREL, laboratoire HAC PHARMA et génériques des laboratoires EG, MYLAN et TEVA). Ils sont utilisés dans la DA réfractaire aux autres traitements systémiques, notamment en cas d'échec de la ciclosporine (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication). De ce fait, ils sont retenus comme comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation.

Tableau 1 : Rappel des conclusions de la Commission concernant les médicaments indiqués dans la dermatite atopique chez l'adulte en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Anti-interleukines				
ADTRALZA (tralokinumab) Leo Pharma	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	27/10/2021 (Inscription)	Important uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Insuffisant dans les autres cas.	ASMR V par rapport à la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.
Anti-JAK				
CIBINQO (abrocitinib) Pfizer	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte nécessitant un traitement systémique.	09/12/2021 (Inscription)	Important uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Insuffisant dans les autres cas.	ASMR IV par rapport à DUPIXENT (dupilumab) chez les patients atteints de dermatite atopique qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.
OLUMIANT (baricitinib) Lilly	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	03/02/2021 (Extension d'indication)	Faible uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Insuffisant dans les autres cas.	ASMR V dans la stratégie thérapeutique de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.
RINVOQ (upadacitinib) Abbvie	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique.	15/12/2021 (Inscription)	Important uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine chez les patients adultes . Insuffisant dans les autres cas.	ASMR IV par rapport à DUPIXENT (dupilumab) chez l'adulte atteint de dermatite atopique qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

➔ Traitements non-médicamenteux

Néant.

La photothérapie est utilisée à un stade plus précoce de la stratégie thérapeutique, elle n'est donc pas retenue comme un CCP.

¹⁵ SANDIMMUN n'est plus commercialisé en France à ce jour.

¹⁶ L'ensemble des spécialités SANDIMMUN ont été radiées en 2017.

2.3 Couverture du besoin médical

La prise en charge thérapeutique de la DA modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique comporte actuellement la ciclosporine, deux anti-interleukines (dupilumab, tralokinumab), trois anti-JAK (baricitinib, upadacitinib et abrocitinib) et des traitements utilisés hors AMM par immunosuppresseurs (méthotrexate et azathioprine) et par corticoïdes systémiques (traitement de secours). Compte tenu des réponses cliniques partielles apportées par ces médicaments, de leur profil de tolérance et de leurs contre-indications (notamment pour les anti-JAK), le besoin médical est considéré comme partiellement couvert. De ce fait, chez l'adulte, il existe un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés au long cours permettant d'améliorer la qualité de vie des patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de DUPIXENT (dupilumab) dans le traitement de la DA modérée à sévère de l'adulte qui nécessitent un traitement systémique avait principalement reposé sur 5 études de phase III de supériorité versus placebo, randomisées, en double aveugle et multicentriques :

- l'étude CHRONOS, ayant comparé le dupilumab en association à un dermocorticoïde (DC) versus un dermocorticoïde seul, réalisée chez 421 patients atteints de DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique (périmètre de l'AMM) ;
- les études SOLO 1, SOLO 2 de même méthodologie, ayant comparé le dupilumab en monothérapie à un placebo réalisée chez respectivement 448 et 469 patients atteints de DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique (périmètre de l'AMM) ;
- l'étude SOLO CONTINUE (étude d'extension des études SOLO 1 et 2), réalisée chez 252 patients ;
- et l'étude CAFE ayant comparé le dupilumab associé aux DC à un placebo associé aux DC chez 215 patients atteints de dermatite atopique sévère, nécessitant un traitement systémique et pour lesquels la ciclosporine n'était pas appropriée¹⁷ (périmètre du remboursement).

Les principaux résultats de ces études, déjà examinés dans l'avis du 11/07/2021¹⁸, sont rappelés au paragraphe 3.2 .1.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont :

- les résultats d'une étude post-inscription (MOVE) réalisée à la demande de la Commission (voir avis du 11/07/2021), dont l'objectif était de décrire les modalités d'utilisation de DUPIXENT (dupilumab) 300 mg en vie réelle en France dans la DA modérée à sévère de l'adulte dans son périmètre de remboursement,
- les résultats de l'étude DUPIXAM, une étude française transversale, portant sur les données du SNDS, mise en place à la demande du comité scientifique de l'étude MOVE, dont l'objectif principal était de décrire le parcours thérapeutique des patients adultes ayant eu une prescription de DUPIXENT (dupilumab) 300 mg pour une DA et dont l'objectif secondaire était d'évaluer la représentativité de l'échantillon de patients inclus dans MOVE et l'exhaustivité des informations recueillies,
- les résultats d'une revue de la littérature.

¹⁷ En cas d'échec, d'intolérance, de contre-indication ou lorsque la ciclosporine est médicalement déconseillée.

¹⁸ [Haute Autorité de Santé - DUPIXENT \(dupilumab\), médicament de la dermatite non corticoïde \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr)

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 11/07/2018)

Pour rappel, la demande d'inscription de DUPIXENT (dupilumab) était limitée au périmètre de remboursement suivant « 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 reposait essentiellement sur les résultats d'une étude de phase III (étude CAFE), randomisée (1 :1 :1), ayant comparé 2 schémas d'administrations du dupilumab associé au DC à l'association placebo + DC en termes d'efficacité et de tolérance.

Les patients inclus étaient atteints de DA sévère avec un score IGA ≥ 3 , un score EASI ≥ 20 et des lésions cutanées ≥ 10 % de la surface corporelle. Ils étaient en échec ou intolérants à la ciclosporine (CsA) ou la CsA n'était pas appropriée (contre-indication ou médicalement déconseillée). Seul le schéma posologique d'une injection toutes les 2 semaines (Q2W), validé par l'AMM, a été pris en compte. Au total 325 patients ont été randomisés, dont 107 dans le groupe dupilumab Q2W + DC et 108 dans le groupe placebo + DC. **L'association dupilumab Q2W + DC a été supérieure au placebo + DC sur le pourcentage de répondeurs EASI-75¹⁹ 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 prurit²⁰, la réduction du SCORAD²¹, la réduction de score IGA²², l'amélioration de la qualité de vie (DLQI²³) et la réduction du score HADS²⁴ 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 étaient des études de phase III versus placebo, randomisées, en double aveugle, réalisées dans la population de l'AMM, soit chez les patients atteints de DA modérée à sévère qui nécessitaient un traitement systémique (en échec des traitements topiques). Les patients inclus dans ces essais étaient atteints de DA modéré à sévère (score IGA ≥ 3 et score EASI ≥ 16) et pouvaient avoir été traités précédemment par des traitements systémiques. Les études CHRONOS, SOLO 1 et 2 ont évalué l'efficacité du dupilumab (associé - pour CHRONOS - ou non - pour SOLO 1 et 2 - aux DC) selon deux 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

¹⁹ 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. Le score EASI-75 et EASI-90, correspondent aux patients atteignant une amélioration d'au moins 75 % et 90 %, respectivement, de leur score EASI par rapport à l'inclusion.

²⁰ PP-NRS (« Peak Pruritus-Numerical Rating Scale ») : échelle d'intensité du prurit coté de 0 (absence de prurit) à 10 (pire prurit imaginable), évaluée pendant les dernières 24 heures.

²¹ 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.

²² Score IGA (« Investigator Global Assessment ») : score d'évaluation global de la DA par l'investigateur coté de 0 (lésions claires) à 4 (atteinte sévère).

²³ DLQI (Dermatology Life quality Index) : Score d'évaluation par les patients de la qualité de vie en dermatologie dans les 7 jours avant la mesure selon une échelle validée, non spécifique à la DA de 0 à 30 (qualité de vie la plus altérée). Un changement d'au moins 4 points du DLQI est considéré comme cliniquement pertinent.

²⁴ 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.

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.

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Afin de répondre à la demande de la Commission de disposer d'une revue bibliographique de l'ensemble des données d'efficacité et de tolérance à long terme, au-delà d'un an de traitement et dans le périmètre de remboursement, le laboratoire a fourni les résultats d'une revue de la littérature ayant identifié 4 publications :

- l'étude d'extension OLE (MAINTAIN),
- l'étude observationnelle hollandaise Ariens²⁵,
- l'étude observationnelle allemande Stölzl²⁶,
- et l'étude observationnelle danoise Vittrup²⁷

Les études observationnelles ayant été réalisées dans différents pays européens mais non spécifiquement en France, elles ne seront pas décrites.

Concernant l'étude d'extension OLE (MAINTAIN), il s'agit des résultats d'une analyse intermédiaire au 19 mars 2021.

3.2.2.1 Etude d'extension OLE (MAINTAIN)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude d'extension, non comparative, multicentrique, toujours en cours, dont l'objectif principal est d'évaluer la tolérance à long terme (et l'efficacité secondairement) du dupilumab chez les patients ayant participé à l'une des études du plan de développement (SOLO 1, SOLO 2, SOLO CONTINUE, CHRONOS ou CAFE).

L'étude a débuté en octobre 2013 (1^{er} patient inclus) et l'analyse intermédiaire présentée a eu lieu le 19 mars 2021.

La durée initiale prévue de l'étude était de 3 ans de traitement pour chaque patient. Cependant, l'amendement n° 8 au protocole, a prolongé la période de traitement jusqu'à 5 ans en Pologne et en Finlande, et jusqu'en septembre 2018 en France.

Le schéma d'administration, selon le protocole initial d'octobre 2013, était de 200 mg de dupilumab toutes les semaines. Après une modification du protocole datant du 12 décembre 2013, la posologie du traitement a été modifiée pour une dose de 300 mg par semaine, puis le 12 novembre 2019, le

²⁵ Ariens LF et al. Dupilumab shows long-term effectiveness in a large cohort of treatment-refractory atopic dermatitis patients in daily practice: 52-weeks results from the Dutch BioDay registry. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84:1000-1009

²⁶ Stölzl D, et al. TREATgermany study group. Real-world data on the effectiveness, safety and drug survival of dupilumab: an analysis from the TREATgermany registry. *Br J Dermatol.* 2022;187:1022-1024. Epub 2022 Sep 6. PMID: 35895855.

²⁷ Vittrup I, Krogh NS, Larsen HHP, Elberling J, Skov L, Ibler KS, et al. A nationwide 104weeks real-world study of dupilumab in adults with atopic dermatitis: Ineffectiveness in head-andneck dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37:1046-1055

protocole a été de nouveau modifié pour un schéma posologique de 300 mg toutes les deux semaines (posologie validée par l'AMM).

Les traitements concomitants comme les dermocorticoïdes, les inhibiteurs topiques de la calcineurine, étaient autorisés.

Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal est l'incidence et le taux (événements par patient-année) d'événements indésirables (EI) considérés comme liés au traitement.

Parmi les critères de jugement secondaires sans contrôle du risque alpha (exploratoire), sont évalués le pourcentage de patients répondeurs IGA 0/1, les pourcentages de répondeurs EASI 75 et EASI 90 et le pourcentage de patients avec une amélioration du score NRS prurit \geq 4 points.

Population de l'étude

Au total, 2677 patients ont été inclus et ont reçu au moins une dose de traitement (population de tolérance).

A la date de l'analyse intermédiaire (19 mars 2021), 2207 patients (82,4 %) avaient terminé la semaine 52 de traitement, 1065 (39,8 %) la semaine 100, 352 (13,1 %) la semaine 204 et 202 (7,5 %) la semaine 244.

Parmi ces 2207 patients, 1114 (41,6 %) patients avaient terminé l'étude, 201 (7,5 %) patients poursuivaient leur traitement et 1362 (50,9 %) patients s'étaient retirés de l'étude. La principale raison pour laquelle les patients avaient arrêté le traitement de l'étude était l'arrêt de celle-ci par le promoteur en raison de l'octroi de l'AMM de DUPIXENT (dupilumab) dans l'indication ($n = 810$; 30,3 %) et sa disponibilité sur le marché. Pour 238 patients, la sortie de l'étude a été due à un déménagement, un désir de grossesse, le refus d'interrompre le traitement pendant les 12 semaines de suivi et d'autres raisons personnelles. Au total, 114 (4,3 %) patients ont arrêté le traitement de l'étude en raison d'EI ou d'un manque d'efficacité ($n = 58$; 2,2 %). Consécutivement à l'amendement au protocole relatif à la modification de la posologie, 226 patients sont passés d'un schéma d'administration toutes les semaines à toutes les deux semaines (posologie retenue dans l'AMM).

Résultats

Le critère de jugement principal étant un critère de jugement de tolérance, les résultats seront décrits dans la partie 3.3 Profil de tolérance.

A titre indicatif, les résultats exploratoires montrent un maintien de la réponse EASI-75 et IGA 0 ou 1 au traitement par dupilumab, associé ou non aux DC, chez des patients traités jusqu'à 4 ans (204 semaines). À la semaine 204, les pourcentages de répondeurs aux différents scores ont été :

- réponse IGA de 0 ou 1 : 64,4 % vs 53,8 % à la semaine 52 ;
- réponse EASI-75 : 90,9 % vs 88,8 % à la semaine 52 et ;
- réponse EASI-90 : 75,8 % vs 68,4 % à la semaine 52 ;
- réponse NRS prurit \geq 4 : 70,8 % vs 66,9 % à la semaine 52.

En outre, les résultats montrent un maintien de l'efficacité après ajustement de la posologie du dupilumab de 300 mg toutes les semaines à 300 mg toutes les 2 semaines.

3.3 Profil de tolérance

Etude d'extension OLE (MAINTAIN)

Les résultats présentés sont issus d'une analyse intermédiaire au 19 mars 2021, concernant 2677 patients inclus dans 440 centres provenant de 28 pays.

Dans cette étude d'extension toujours en cours, les patients ont été exposés au dupilumab administré toutes les semaines (posologie non retenue dans l'AMM), associé ou non aux DC. Cette étude avait pour objectif principal d'étudier le profil de tolérance à long terme du dupilumab, sur une durée prévue de 3 ans ou plus (qui s'ajoute à la durée de traitement dans l'étude initiale), avec une dose cumulée du dupilumab à une posologie supérieure à celle de l'AMM.

Au total, 2273 (84,9 %) patients ont rapporté au moins un EI correspondant à 14 569 événements, 278 patients (10,4 %) ont rapporté au moins un EI grave (EIG) et 99 patients (3,7 %) ont rapporté un EI conduisant à l'arrêt définitif du traitement. Des EIG considérés comme liés au traitement de l'étude sont survenus chez 33 patients (1,2 %).

Les EI les plus fréquemment rapportés sous dupilumab ont été une rhinopharyngite (28,9 %), une exacerbation de la DA (16,6 %), une infection des voies aériennes supérieures (13,5 %), une conjonctivite (10,3 %), une céphalée (8,1 %), un herpès buccal (7,4 %) et une réaction au site d'injection (5,2 %).

Les EIG les plus fréquemment rapportés sous dupilumab ont été un carcinome épidermoïde cutané (0,3 % ; n = 8) et l'ostéo-arthrite (0,3 % ; n = 9).

Concernant les EI d'intérêt, une conjonctivite d'intensité légère à modérée, a été rapportée chez 10,3% des patients (n = 276). L'EI le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt du traitement chez 14 patients (0,5 %) a été la conjonctivité. Un cas grave de conjonctivite a été observé, mais cet EI n'a pas été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

Trois décès ont été rapportés au cours de l'étude OLE, tous ont été considérés comme non liés au dupilumab.

Données du RCP

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents dans la DA, l'asthme et la polypose nasosinusienne sont : réactions au site d'injection (incluant érythème, œdème, prurit, douleur et gonflement), conjonctivite, conjonctivite allergique, arthralgie, herpès buccal et hyperéosinophilie. De rares cas de maladie sérique, réaction de type maladie sérique, réaction anaphylactique et kératite ulcéraire ont été rapportés.

Données de pharmacovigilance : PSUR²⁸

Le dupilumab est commercialisé depuis 2017 et a une AMM dans la DA, l'asthme, la polypose nasosinusienne et l'œsophagite à éosinophiles dans plus de 60 pays.

Le laboratoire a fourni un nouveau PSUR couvrant la période du 29 mars 2022 au 28 mars 2023.

Depuis la commercialisation de DUPIXENT (dupilumab), l'exposition mondiale cumulée des patients au 31 mars 2023 à DUPIXENT (dupilumab) était d'environ 1,2 million patients-années de traitement et aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié à partir des données post-commercialisation durant cette période. A noter cependant, que l'émergence de cas de « perte de poids anormale », dont le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) a conclu qu'il n'y avait pas d'éléments de

²⁸ Periodic safety update report

preuve suffisants pour établir un lien de causalité entre le dupilumab et une diminution ou une perte de poids anormale, fait l'objet d'une surveillance de routine.

Le résumé des risques du PGR de DUPIXENT (dupilumab) (version 9.0, 12/01/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Hypersensibilité systémique (incluant les événements associés à l'immunogénicité) Conjonctivite et kératite chez les patients atteints de la DA
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Utilisation chez les femmes enceintes et allaitantes Tolérance sur le long terme

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

3.4 Données d'utilisation

Le laboratoire a également fourni les résultats de deux études post-inscription MOVE et DUPIX-AM décrits ci-dessous.

3.4.1 Etude MOVE

Objectif

L'objectif de cette étude était de décrire les modalités d'utilisation du dupilumab en vie réelle dans la DA modérée à sévère de l'adulte.

L'étude a démarré avec le 1^{er} patient inclus en novembre 2019 et s'est arrêtée en décembre 2020.

Méthode

Il s'agit d'une étude observationnelle française, transversale et multicentrique, avec un recueil unique de l'ensemble des données disponibles à l'inclusion du patient. La durée totale de l'étude a été de 22 mois.

Il était prévu que les patients soient inclus de manière prospective mais au vu de la lente cinétique d'inclusion, le protocole a été amendé afin d'inclure les patients qui avaient bénéficié d'un traitement par DUPIXENT (dupilumab) depuis sa mise sur le marché le 5 mars 2019.

Les patients éligibles à l'étude devaient avoir au moins 18 ans et être atteints d'une DA modérée à sévère.

Critères de jugement

Les critères de jugement comprenaient notamment la description :

- des caractéristiques des patients à l'inclusion dont les antécédents médicaux pertinents,
- des caractéristiques de la dermatite atopique,

- des modalités de prescription de DUPIXENT (dupilumab) et les traitements concomitants utilisés,
- des traitements systémiques antérieurs de la DA (incluant la ciclosporine),

Etant donné le caractère observationnel de l'étude et en l'absence d'hypothèse formulée à tester et de contrôle de l'inflation du risque alpha des critères à évaluer, les données ont été analysées uniquement de manière descriptive et les résultats sont présentés de façon synthétique.

Résultats

L'étude a sélectionné 628 patients, parmi lesquels 34 (5,4 %) n'ont pas été inclus dans l'étude en raison du non-respect des critères d'inclusion/non-inclusion, soit 594 patients inclus au total, dont 195 inclus de manière prospective et 399 de manière rétrospective.

Les patients ont été sélectionnés par 33 médecins provenant de 33 centres différents. Les médecins étaient bien répartis sur le territoire national, à l'exception de la Corse et des Hauts de France.

Les caractéristiques des patients inclus dans la population globale d'analyse sont les suivantes : l'âge moyen était de 39 ans avec une répartition homogène de patients masculins (51,7 %) et féminins (48,3 %).

La majorité des patients (74,2 %) n'avaient pas d'antécédent médical. Les antécédents médicaux les plus fréquents étaient les troubles cardio-vasculaires pour 43 patients (7,2 %), principalement l'hypertension artérielle (41 patients sur 43, soit 95,3 %) et les infections/infestations chez 25 patients (4,2 %).

Description de la dermatite atopique

La plupart des patients (n = 492 ; 82,8 %) avaient au moins une comorbidité atopique, principalement de l'asthme (n = 299 ; 60,8 %), une rhinite allergique (n = 298 ; 60,6 %), une conjonctivite allergique (n = 182 ; 37,0 %), une allergie alimentaire (n = 109 ; 22,2 %) et une autre allergie (n = 88 ; 17,9 %).

Le délai moyen entre le diagnostic de la DA et l'inclusion était de 25,7 ans (\pm 15,9 ans).

Concernant la sévérité de la DA à l'inclusion, 182 patients (30,6 %) avaient une forme modérée et 412 (69,4 %) une forme sévère.

Traitements systémiques antérieurs reçus

Parmi les 594 patients inclus :

- 386 (65 %) avaient reçu par le passé un traitement systémique pour la DA :
 - 221 (37,2 %) patients avaient reçu de la ciclosporine uniquement,
 - 70 (11,8 %) avaient reçu de la ciclosporine et un autre traitement systémique,
 - 95 (16,0 %) patients avaient reçu un traitement systémique autre que la ciclosporine.
- 208 (35 %) patients n'avaient pas reçu de traitement systémique,
- 303 (51,0 %) patients n'avaient pas reçu de traitement par ciclosporine.

Les autres principaux traitements antérieurs à l'inclusion étaient le méthotrexate (17,8 %) et la photothérapie (11,1 %).

Patients ayant reçu un traitement par la ciclosporine

Parmi les 291 patients ayant reçu de la ciclosporine, 47 patients, étaient toujours en cours de traitement par la ciclosporine au moment de la visite d'inclusion et 244 patients (83,8 %) l'avaient arrêté. Les principales raisons de l'arrêt du traitement par ciclosporine ont été pour, la quasi-totalité (n = 236 ; 96,7 %) de ces patients, la survenue d'une contre-indication, un manque d'efficacité ou la survenue d'un EI.

Patients n'ayant pas reçu un traitement par la ciclosporine

Sur les 303 patients qui n'avaient pas reçu un traitement antérieur par la ciclosporine, 267 (88,1 %) avaient une contre-indication à la ciclosporine et 26 (8,58 %) patients ont refusé la prescription de ciclosporine. Pour 16 (5,28 %) autres patients, il s'agissait de raisons diverses comme la décision du praticien, un antécédent d'échec au méthotrexate, la chronicité des lésions...

Traitements concomitants

Pour 511 des 594 patients inclus (86 %), un traitement concomitant pour la DA a été associé à DUPIXENT (dupilumab). Il s'agissait d'émollients pour 432 patients (84,5 %), de DC pour 385 patients (75,3 %) et d'un inhibiteur topique de la calcineurine pour 129 patients (25,2 %).

Posologie prescrite et mode d'administration

L'ensemble des patients (n = 594 ; 100 %) a reçu deux injections de 300 mg de DUPIXENT (dupilumab) lors de la première administration (dose de charge), et 592 (99,7 %) d'entre eux ont reçu 300 mg de DUPIXENT (dupilumab) toutes les deux semaines, conformément à l'AMM. Un patient a reçu 300 mg toutes les 2 semaines puis 300 mg chaque semaine, tandis qu'un autre patient a reçu 300 mg chaque semaine.

Un peu plus de la moitié des patients (n = 319 ; 53,7 %) s'auto-injectait le traitement. Pour les autres patients, l'injection du traitement était effectuée par un aidant ou une infirmière.

3.4.2 Etude DUPIX-AM

Objectif

L'objectif principal était de décrire le parcours thérapeutique des patients adultes ayant eu une prescription de DUPIXENT 300 mg pour une DA, notamment les traitements antérieurs locaux et systémiques, les caractéristiques des patients, les traitements concomitants et les prescripteurs. L'objectif secondaire était d'évaluer la représentativité et vérifier l'absence de biais de sélection des patients inclus dans l'étude MOVE. L'étude s'est déroulée entre mars 2020 et juin 2021.

Méthode

Il s'agissait d'une étude française transversale, interrogeant les données du Système National des Données de Santé (SNDS), mise en place à la demande du comité scientifique de l'étude MOVE.

La population étudiée était l'ensemble des patients adultes débutant DUPIXENT (dupilumab) 300 mg depuis sa mise à disposition via des ATU nominatives (07/03/2017 - 31/07/2017) puis de l'ATU de cohorte (01/08/2017 dans l'indication DA de l'adulte) et consécutivement à un arrêté d'inscription sur la liste des médicaments remboursables en date du 05 mars 2019.

Les patients éligibles à l'étude devaient avoir au moins 18 ans et avoir eu au moins une délivrance de DUPIXENT (dupilumab) 300 mg sur la période du 5 mars 2019 au 31 décembre 2020.

Critères de jugement

Les critères de jugement comprenaient notamment la description des paramètres suivants :

- caractéristiques des patients à l'inclusion et celles de leur DA,
- traitements antérieurs (topiques et systémiques),
- traitements concomitants,
- types de prescripteur.

L'étude prévoyait également d'évaluer la représentativité, les biais de sélection potentiels (et les quantifier le cas échéant) de l'échantillon de patients inclus dans l'étude MOVE par rapport à l'ensemble des patients traités par DUPIXENT (dupilumab) pour une DA identifiés dans le SNDS.

Etant donné le caractère observationnel de l'étude et en l'absence d'hypothèse à tester formulée, les données sont purement descriptives.

Résultats

Sur la période étudiée, 3900 patients adultes ont débuté un traitement par DUPIXENT (dupilumab) 300 mg avec une première délivrance à partir du 5 mars 2019. L'extraction à partir du SNDS a permis d'identifier 3216 patients adultes traités par DUPIXENT (dupilumab) 300 mg pour une DA (indication présumée sur la base d'un algorithme d'identification).

Les caractéristiques des patients inclus dans la population globale d'analyse, les hommes (n = 1699 ; 52,8 %) étaient âgés en moyenne de 45,2 ± 19,4 ans et les femmes (n = 1517 ; 47,2 %) étaient âgées en moyenne de 40,2 ± 17,6 ans.

Les prescripteurs provenaient majoritairement des centres hospitaliers universitaires (n = 1781 ; 55,4 %) et autres centres hospitaliers (n = 877 ; 27,3 %).

Antécédents médicaux

Les antécédents médicaux les plus fréquents [évalués dans l'année précédant l'instauration de DUPIXENT (dupilumab)] étaient l'asthme pour 925 patients (28,8 %), l'hypertension artérielle traitée pour 598 patients (18,6 %), la maladie vasculaire périphérique pour 490 patients (15,2 %) et le diabète pour 422 patients (13,7 %).

Description de la dermatite atopique

Chez les patients ayant un historique des données d'au moins 8 ans dans le SNDS (n = 3134, 97,4 %), le diagnostic de la DA avait été posé au moins 8 ans avant l'instauration du traitement par DUPIXENT (dupilumab) pour 2451 patients (78,2 %) et moins de 5 ans avant l'instauration du traitement chez 35 patients (1,1 %).

Traitements systémiques antérieurs reçus

Concernant les traitements systémiques antérieurs, 1542 (47,9 %) patients avaient eu au moins une délivrance de ciclosporine, 749 (23,3 %) au moins une délivrance de méthotrexate, 2823 (87,8 %) au moins une délivrance de corticoïdes oraux. Au total, 1508 patients (46,9 %) n'avaient pas reçu de ciclosporine mais avait reçu un autre traitement systémique et 166 patients (5,2 %) n'avaient reçu aucun traitement systémique antérieur.

Patients ayant reçu un traitement par la ciclosporine

Parmi les patients ayant été traités par la ciclosporine (n = 1542 ; 47,9 %), 1180 (36,7 % de l'effectif total) patients avaient été traités dans l'année précédente. Le délai médian (Q1-Q3) entre l'arrêt de la ciclosporine (dernière délivrance) et l'instauration du traitement par DUPIXENT (dupilumab) a été de 59 jours (29-303).

Patients n'ayant pas reçu un traitement par la ciclosporine

Parmi les 1674 patients (52,1 % de l'effectif total) n'ayant pas reçu un traitement par la ciclosporine, antérieur à la prescription de DUPIXENT (dupilumab), plus de la moitié des patients (54,1 %) avaient des contre-indications à la ciclosporine, telles que décrites dans le RCP. Ces contre-indications étaient une hypertension artérielle non contrôlée pour 193 patients (11,6 %), une insuffisance rénale modérée ou sévère pour 311 patients (18,9 %) et une infection en cours pour 648 patients (38,7 %).

Environ la moitié des patients (56,4 %) avaient des caractéristiques relevant de précautions d'emploi (âge ≥ 65 ans, hypertension artérielle traitée, etc...).

En résumé, parmi les 1674 patients (52,1 %) n'ayant pas reçu de la ciclosporine, un total de 1193 patients (71,3 %) avaient au moins une contre-indication à la ciclosporine ou relevaient une précaution d'emploi.

Traitements concomitants

Pour 1050 des 3216 patients analysés (33 %), un traitement concomitant pour la DA a été associé à la prescription de DUPIXENT (dupilumab). Il s'agissait d'émollients pour 79 patients (2,5 %), de dermocorticoïdes pour 829 patients (25,7 %), de tacrolimus pour 142 patients (4,4 %) et de ciclosporine pour 104 patients (3,2 %).

Posologie prescrite et mode d'administration

L'ensemble des patients (n = 594 ; 100 %) a reçu deux injections de 300 mg de DUPIXENT (dupilumab) lors de la première administration (dose de charge), et 592 (99,7 %) d'entre eux ont reçu 300 mg de DUPIXENT (dupilumab) toutes les deux semaines, conformément à l'AMM. Un patient a reçu 300 mg toutes les 2 semaines puis 300 mg chaque semaine, tandis qu'un autre patient a reçu 300 mg chaque semaine.

Un peu plus de la moitié des patients (n = 319 ; 53,7 %) s'auto-injectait le traitement. Pour les autres patients, l'injection du traitement était effectuée par un aidant ou une infirmière.

Représentativité des patients inclus dans l'étude MOVE

Pour rappel, l'objectif secondaire est d'évaluer la représentativité et de quantifier le biais de sélection de l'échantillon de patients inclus dans l'étude MOVE.

La population d'analyse de l'étude MOVE (patients traités avant mai 2021) était constituée de 594 patients. La population de l'étude MOVE comparée à celle de l'étude DUPIXAM était constituée de 354 patients ayant débuté un traitement par DUPIXENT (dupilumab) avant le 31 décembre 2020 (date de fin d'analyse de l'étude DUPIXAM) et par conséquent les patients ayant débuté un traitement après le 1^{er} janvier 2021 ne pouvaient pas être chaînés avec l'étude DUPIXAM).

Au total, 341/354 patients (96,3 %) ont pu être chaînés, dont 317/354 (89,5 %) patients l'ont été avec une robustesse satisfaisante. Parmi ces 317 patients, 12 ont reçu une première délivrance de DUPIXENT (dupilumab) avant mars 2019.

L'algorithme d'identification d'une DA comme indication présumée chez l'adulte dans le SNDS a conclu à la DA chez 292 des 317 patients MOVE chaînés, soit une sensibilité de 92,1 %.

Globalement, les populations de MOVE et DUPIXAM ont été comparables. La comparaison des caractéristiques des patients montre cependant un déséquilibre sur certaines variables notamment sur l'âge (les patients chaînés à MOVE sont plus jeunes), l'établissement du prescripteur (Hôpital d'Instruction des Armées et centres hospitaliers plus souvent présents dans MOVE).

Par ailleurs, les pourcentages de patients ayant des contre-indications un traitement systémique, identifiables à partir des données du SNDS, sont comparables entre les patients chaînés avec MOVE et les patients non chaînés.

3.4.3 Données d'utilisation ATU

Le dupilumab a été disponible dans le cadre d'ATU nominatives à partir du 7 mars 2017. Le dispositif d'ATU nominatives a été relayé par une ATU de cohorte octroyée le 10 juillet 2017 pour une mise en place à partir du 1^{er} août 2017. Le dispositif d'ATU de cohorte a pris fin le 22 janvier 2018 correspondant à la date de mise à disposition du traitement conformément à son autorisation de mise sur le marché.

Pour rappel lors du 1^{er} examen par la Commission de la Transparence en 2018, le laboratoire avait fourni des données correspondant au premier semestre de cette ATU, couvrant donc la période du 7 mars au 6 septembre 2017. Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a soumis les données du rapport final d'ATU, couvrant l'intégralité de la période d'ATU.

Au 22 janvier 2018, 329 patients avaient bénéficié du dupilumab dans le cadre du dispositif ATU dans 59 centres différents.

Ces patients étaient en majorité des hommes (64,6 %), d'âge médian 37 ans, avec un score SCORAD médian de 54,5. Près de 90 % des patients (n = 295) avaient été précédemment traités par de la ciclosporine, du méthotrexate et/ou de l'azathioprine.

Les données d'efficacité recueillies reposent sur le suivi de 138 patients. Une amélioration clinique a été observée par le médecin prescripteur chez 127 patients (92 %).

Au cours de cette période, 84 cas de pharmacovigilance ont été rapportés chez 62 patients correspondant à 187 EI. Les plus fréquemment rencontrés ont été des infections (n = 39), dont 28 cas de conjonctivites, d'autres affections oculaires (n = 25) parmi lesquels 6 cas de sécheresse oculaire, 5 cas de prurit oculaire, 4 cas d'augmentation de la sécrétion lacrymale, 2 cas de conjonctivite allergique, et d'autres événements chez un seul patient, ainsi que des hyperéosinophilies (n = 20) et des réactions au site d'injection (n = 10). Parmi les EI, 60 (71 %) ont été reliés au dupilumab selon le notificateur. Parmi les EI d'intérêt spécifique, seule la conjonctivite a été rapportée au cours de cette période de l'ATU chez 30 patients.

Au cours de la période couverte par ce rapport, 18 patients ont arrêté définitivement le traitement (11 en raison d'EI, 5 pour absence d'amélioration, 1 pour désir de grossesse et 1 pour convenance personnelle).

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Une étude d'extension à long terme, de l'étude LIBERTY AD PRESCHOOL déjà évaluée par la Commission de la Transparence, chez les enfants atteints de DA modérée à sévère âgés ≥ 6 mois < 6 ans est en cours.

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans l'allergie aux arachides, l'œsophagite à éosinophiles, l'urticaire chronique spontanée, l'urticaire chronique inductible au froid, le prurit chronique, la pemphigoïde bulleuse, la BPCO, la rhino-sinusite chronique sans polypes nasaux, la rhino-sinusite fongique allergique, l'eczéma des mains et des pieds et l'aspergillose bronchopulmonaire allergique.

4. Discussion

Rappel du contexte

Lors de l'examen de la demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursables et des médicaments agréés aux collectivités dans l'indication du traitement de la DA modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, la Commission de la Transparence avait conclu, dans son avis du 11 juillet 2018¹⁸, à un SMR important et ASMR III dans la prise en charge des adultes atteints de DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique **uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine**. La CT avait considéré le SMR 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.

L'avis favorable de la Commission était assorti d'une demande de données complémentaires compte tenu de l'indication validée par l'AMM de DUPIXENT, de la restriction de la prise en charge aux seules situations d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à la ciclosporine, et de l'absence de données comparatives directes du dupilumab à la ciclosporine et, par conséquent, du risque de prescriptions non conformes à la sous-population de l'AMM pour laquelle la CT a reconnu un SMR important.

Afin de répondre à la demande de la Commission, l'étude MOVE puis l'étude DUPIXAM ont été mises en place.

Par ailleurs, le laboratoire a soumis les résultats d'une revue de la littérature ayant identifié les résultats d'une analyse intermédiaire de l'étude d'extension OLE (MAINTAIN).

Etude post-inscription MOVE

On dispose des résultats définitifs de l'étude post-inscription MOVE, dont l'objectif était de décrire les modalités d'utilisation du dupilumab en vie réelle dans la DA modérée à sévère de l'adulte.

Cette étude a mis en évidence un profil de patients traités par DUPIXENT (dupilumab) âge en moyenne de 38,8 ans, ayant une DA modérée (30,6 %) à sévère (69,4 %), malgré l'utilisation antérieure d'un traitement systémique (65,0 %), le plus souvent la ciclosporine (75,4 %).

Les données des prescriptions recueillies confirment que DUPIXENT (dupilumab) a été prescrit à la posologie recommandée dans son RCP pour quasiment tous les patients, à savoir 300 mg toutes les 2 semaines (après une dose de charge de 600 mg) et concomitamment à des médicaments topiques (86,0 % des patients) tels que des émoullients (84,5 %), de dermocorticoïdes (75,3 %), inhibiteur topique de la calcineurine (25,2 %).

Etude DUPIX-AM

L'étude DUPIXAM, réamises à partir des données du SNDS, avait pour objectif principal de décrire les caractéristiques et le parcours thérapeutique des patients débutant un traitement par DUPIXENT (dupilumab) pour une DA et pour objectif secondaire de comparer les informations recueillies dans le SNDS avec celles de l'étude MOVE. Elle permettait ainsi d'évaluer la représentativité de l'échantillon de patients inclus dans l'étude MOVE par rapport à l'ensemble des patients français traités avec DUPIXENT (dupilumab) pour une DA.

L'analyse des données a montré que les patients avaient une prescription conforme à l'indication remboursable et à la posologie de l'AMM. La quasi-totalité des patients avaient reçu des traitements systémiques antérieurs (94,8 %), dont la ciclosporine (47,9 %) et le méthotrexate (23,3 %), et les patients non prétraités par ciclosporine avaient dans leur majorité (73,3 %) une contre-indication stricte ou

relevaient d'une précaution d'emploi. Il convient de noter que l'exposition à la ciclosporine est potentiellement sous-estimée au regard de la profondeur historique du SNDS limitée à 10 ans.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients chaînés de l'étude MOVE et celles des patients non chaînés du SNDS traités par DUPIXENT (dupilumab) pour une DA étaient globalement comparables. Il existe cependant un écart sur certaines variables notamment sur l'âge (les patients chaînés à ceux de l'étude MOVE sont plus jeunes), l'établissement du prescripteur (HIA et CH sont plus souvent présents dans MOVE).

Le taux de contre-indications à la ciclosporine identifiables à partir des données du SNDS chez les patients chaînés sans antécédent de traitement par la ciclosporine était de 71 % après pondération. Il existe toutefois des limites à l'utilisation du SNDS, notamment au regard de l'identification des contre-indications à la ciclosporine, avec entre autres la possible sous-estimation de certaines pathologies comme l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale ou l'insuffisance hépatique qui sont difficiles à tracer, contrairement à l'étude MOVE qui rapporte des informations qualitatives et descriptives à ce sujet. Les contre-indications présumées à un traitement systémique d'après les données du SNDS, entre les patients de l'étude DUPIXAM chaînés et non chaînés à ceux de l'étude MOVE étaient également comparables.

Nouvelles données d'efficacité et de tolérance

L'étude d'extension OLE, d'une durée de 5 ans, non comparative, multicentrique, toujours en cours, évalue l'efficacité et la tolérance à long terme du dupilumab, associé ou non aux dermocorticoïdes, chez les patients ayant terminé les études de phase III, SOLO 1, SOLO 2, SOLO CONTINUE, CHRONOS ou CAFE.

Les résultats exploratoires de l'analyse intermédiaire au 19 mars 2021 montrent le maintien des réponses cliniques jusqu'à la semaine 204, notamment en termes réponse IGA 0 ou 1 (64,4 %), de réponse EASI-75 (90,9 %), de réponse EASI-90 (75,8 %) et de réponse NRS prurit ≥ 4 (66,9 %) malgré l'ajustement de la posologie du dupilumab de 300 mg toutes les semaines à 300 mg toutes les 2 semaines, dose retenue dans l'AMM.

Selon les données nouvelles de tolérance issues de l'étude d'extension OLE à long terme et les données actualisées de pharmacovigilance, le profil de tolérance de DUPIXENT (dupilumab) est globalement inchangé, marqué principalement par des conjonctivites, des rhinopharyngites et des réactions au site d'injection. A noter cependant, que l'émergence de cas de « perte de poids anormale », dont le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) a conclu qu'il n'y avait pas d'éléments de preuve suffisants pour établir un lien de causalité entre le dupilumab et une diminution ou une perte de poids anormale, fait l'objet d'une surveillance de routine.

Compte tenu des nouvelles données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire de DUPIXENT (dupilumab) sur la morbidité et sur la qualité de vie est confirmé 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.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

En l'état actuel des données, en l'absence de comparaison directe de DUPIXENT (dupilumab) à la ciclosporine orale après échec des traitements topiques, sa place par rapport à la ciclosporine ne peut être établie en 1^{ère} ligne de traitement systémique (après échec des dermocorticoïdes). En conséquence, la Commission de la Transparence considère que DUPIXENT (dupilumab) est un traitement systémique de 2^e ligne à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

Toutefois, compte tenu des nouvelles recommandations européennes (2022)¹² qui ont modifié notamment le niveau de recommandation de la ciclosporine en traitement systémique de 1^{re} intention et américaines (2023)¹¹ qui ont placé la ciclosporine en 2^e intention de traitement systémique comme les anti-JAK, la Commission souhaite réévaluer la place de DUPIXENT (dupilumab) et des autres traitements systémiques dans la stratégie thérapeutique à la lumière des prochaines recommandations françaises sur la prise en charge de la dermatite atopique.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de réévaluation retenu (traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessitent un traitement systémique) sont la ciclosporine (NEORAL) ainsi que les immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM (méthotrexate et azathioprine).

5.3 Service Médical Rendu

La Commission maintient ses conclusions précédentes dans l'attente de la publication des prochaines recommandations françaises sur la prise en charge de la dermatite atopique :

- La dermatite atopique n'est habituellement 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.
- Les spécialités DUPIXENT 300 mg (dupilumab), solution injectable sont des traitements à visée symptomatique suspensive.
- Faute de comparaison directe à la ciclosporine, le rapport efficacité/effets indésirables du dupilumab reste non établi chez les adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en échec des traitements topiques et naïfs de ciclosporine. Sur la base des nouvelles données disponibles, son rapport efficacité/effets indésirables reste important uniquement chez les patients en échec de la ciclosporine.
- Cette spécialité est un traitement systémique de 2^e ligne à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie dans ses formes sévères nécessitant un traitement systémique et de son impact important sur la qualité de vie des patients,
- de la prévalence de la maladie (entre 2 et 5 % de la population),
- du besoin médical qui est partiellement couvert chez l'adulte atteint de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique,
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison :
 - d'un impact démontré en termes de morbidité (notamment sur les réponses EASI-75 et IGA 0 ou 1) et de qualité de vie dans une étude versus placebo en association à des dermocorticoïdes chez l'adulte,
 - l'absence d'impact sur l'organisation des soins,

DUPIXENT 300 mg (dupilumab), solution injectable n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DUPIXENT 300 mg (dupilumab), solution injectable :

- **reste important uniquement dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine,**
- **reste insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations couvertes par l'AMM.**

La Commission donne :

- **un avis favorable au maintien de l'inscription de DUPIXENT 300 mg (dupilumab), solution injectable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine et aux posologies de l'AMM,**
- **un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte, en échec des traitements topiques et naïf de ciclosporine, faute de données comparatives.**

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission maintient ses conclusions précédentes dans l'attente de la publication des prochaines recommandations françaises sur la prise en charge de la dermatite atopique :

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de DUPIXENT (dupilumab) 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,
- de la démonstration de l'amélioration de la qualité de vie observée après 16 semaines de traitement par rapport au placebo,
- des résultats exploratoires à long terme suggérant le maintien des réponses cliniques (IGA 0 ou 1, EASI-75, EASI-90 et NRS prurit \geq 4) jusqu'à la semaine 204,
- du profil de tolérance du dupilumab dans les études dans la dermatite atopique principalement marqué par des conjonctivites, des rhinopharyngites et des réactions au site d'injection ;

mais :

- de l'absence de comparaison à la ciclosporine, traitement systémique de 1^{ère} intention de référence dans la dermatite atopique ;

la Commission considère que DUPIXENT 300 mg (dupilumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

5.5 Population cible

La réévaluation de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique de la dermatite atopique modérée à sévère n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 09/03/2022 de la spécialité CIBINQO²⁹).

La population cible peut être estimée entre 26 500 et 42 500 patients.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

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

La Commission recommande le maintien du statut de médicament d'exception.

²⁹ Haute Autorité de Santé - CIBINQO (abrocitinib) ([has-sante.fr](https://www.has-sante.fr))

→ Autre demande

Compte tenu des nouvelles recommandations européennes (2022)¹² qui ont modifié notamment le niveau de recommandation de la ciclosporine en traitement systémique de 1^{re} intention et américaines (2023)¹¹ qui ont placé la ciclosporine en 2^e intention de traitement systémique comme les anti-JAK, la Commission souhaite réévaluer la place de DUPIXENT (dupilumab) et des autres traitements systémiques dans la stratégie thérapeutique à la lumière des prochaines recommandations françaises sur la prise en charge de la dermatite atopique.

DUPIXENT 300 mg, 28 février 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr