

Décision n 2022.0511/DP/SEM du 27 octobre 2022 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité DUPIXENT

La présidente, par délégation du collège de la Haute Autorité de santé,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire SANOFI AVENTIS France pour la spécialité DUPIXENT reçue Le 31 mai 2022 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 9 juin 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 14 et 16 juin 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 20 juin 2022 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 16 et 26 août 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 13 octobre 2022 ;
Vu la décision de délégation n°2022.0276 du 21 juillet 2022 du collège de la HAS à sa présidente ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 14 octobre 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 26 octobre 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament DUPIXENT (dupilumab), dans l'indication « Traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans candidat à un traitement systémique ».

Le laboratoire SANOFI AVENTIS France a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées.

Par ailleurs, conformément à l'avis de la commission de la transparence :

- La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors qu'il s'agit de formes sévères de la dermatite atopique qui ne répondent pas suffisamment aux dermocorticoïdes, ou en cas d'intolérance ou de contre-indication à ceux-ci, et nécessitent un traitement systémique, altèrent fortement la qualité de vie des patients et des parents, et ne représentent que 120-130 enfants/an.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où la ciclosporine n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 16 ans et où seuls des immunosuppresseurs utilisés hors AMM peuvent être utilisés chez l'enfant, mais de façon limitée compte tenu de leur toxicité.

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il n'existe pas de traitement approprié au regard des données disponibles pour DUPIXENT (dupilumab).
- Ce médicament est présumé innovant car dans une étude de phase III comparative versus placebo, en association aux dermocorticoïdes d'activité faible, randomisée, en double-aveugle, réalisée chez des enfants âgés de 6 mois à 5 ans ayant une dermatite atopique modérée à sévère (77 % de l'effectif) et nécessitant un traitement systémique, la supériorité du dupilumab (DUPIXENT) a été démontrée par rapport au placebo, avec une quantité d'effet cliniquement pertinente, sur des critères cliniquement pertinents dont le score IGA = 0 ou 1, les scores EASI-75 et EASI-90, le prurit et la qualité de vie. Des résultats similaires ont été observés chez l'enfant plus âgé, l'adolescent et l'adulte. Le besoin médical est actuellement insuffisamment couvert car il persiste un besoin de disposer de spécialités avec un meilleur niveau de preuve et un profil de tolérance acceptable. Par ailleurs, le plan de développement est jugé adapté.

Les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique étant ainsi remplis l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie

DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie

du laboratoire SANOFI AVENTIS France

dans l'indication « Traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans candidat à un traitement systémique ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription réservée aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en allergologie.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 27 octobre 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****dupilumab****DUPIXENT 200 mg et 300 mg****Solution injectable en seringue préremplie****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication ne disposant pas d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 26 octobre 2022**

1

- Dermatite atopique
- Secteur : ville et hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : traitement de la dermatite atopique sévère chez l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans candidat à un traitement systémique

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication(s)	3
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	5
4.2	Existence de traitements appropriés	7
4.3	Mise en œuvre du traitement	8
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	9
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	9
5.	Conclusions de la Commission	12
6.	Recommandation de la Commission	12
7.	Informations administratives et réglementaires	13
7.1	Liste des Annexes	13

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM de DUPIXENT 200 mg et 300 mg (dupilumab), solution injectable en seringue préremplie, dans l'indication du « **traitement de la dermatite atopique sévère chez l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans candidat à un traitement systémique** », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

DUPIXENT (dupilumab) ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce mais le laboratoire a déposé une demande d'extension de l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication auprès des autorités compétentes dans le 9 mars 2022.

Le laboratoire s'est engagé à déposer une demande d'inscription sur les listes mentionnées au premier alinéa de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale dans un délai n'excédant pas 1 mois après l'octroi de l'AMM par décision de la Commission Européenne.

L'ANSM a rendu le 14 octobre 2022 un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante : « **Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique** ».

DUPIXENT (dupilumab) a été précédemment examiné par la Commission de la Transparence dans le cadre de demandes d'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés aux collectivités, dans la dermatite atopique qui nécessite un traitement systémique, dans les formes modérées à sévères chez l'adulte de l'adolescent et dans les formes sévères chez l'enfant de 6 à 11 ans. La Commission a conclu de la façon suivante en termes de service médical rendu (SMR) et d'amélioration du service médical rendu (ASMR) :

- ➔ Chez l'adulte (avis du 11/07/2018) et l'adolescent (avis du 11/03/2020) :
 - **SMR 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 (SMR insuffisant chez les patients naïfs de ciclosporine).
 - **ASMR III** dans la stratégie de prise en charge dans ce périmètre de remboursement
- ➔ Chez l'enfant de 6 à 11 ans (avis du 24/04/2021) :
 - **SMR important** dans le traitement de dermatite atopique **sévère** qui nécessite un traitement systémique.
 - **ASMR III** dans la stratégie de prise en charge dans ce périmètre de remboursement.

Le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'interleukine-4 et l'interleukine-13 en se liant spécifiquement à la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-4 commune aux complexes récepteurs de l'IL-4 et de l'IL-13. Le dupilumab inhibe la signalisation de l'IL-4 via le récepteur de type I (IL-4Rα/γc), et la signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13 via le récepteur de type II (IL-4Rα/IL-13Rα). L'IL-4 et l'IL-13 sont des cytokines clés de type 2 (notamment Th2) impliquées dans la dermatite atopique.

2. Indication(s)

- ➔ **Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce**

Dermatite atopique

- **Enfants âgés de 6 mois à 5 ans**

Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique.

➔ **Autres indications ayant l'AMM non concernées par la demande d'autorisation d'accès précoce**

« **Dermatite atopique**

– *Adulte et adolescent*

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

– *Enfants âgés de 6 à 11 ans*

Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans 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, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, voir rubrique 5.1, 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.

Polypose naso-sinusienne (PNS)

Dupixent est indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie. »

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP.

Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les enfants âgés de 6 mois à 5 ans est détaillé dans le tableau 1.

Tableau 1 : Schéma posologique du dupilumab pour administration sous-cutanée chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique

Poids corporel du patient	Dose initiale	Doses suivantes
De 5 kg à moins de 15 kg	200 mg (une injection de 200 mg)	200 mg toutes les 4 semaines (1x/4 semaines)
De 15 kg à moins de 30 kg	300 mg (une injection de 300 mg)	300 mg toutes les 4 semaines (1x/4 semaines)

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables

aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de DUPIXENT (dupilumab) dans l'indication/les indications concernée(s).

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

La dermatite (ou eczéma) atopique (DA) est une dermatose inflammatoire chronique et fréquente, d'origine multifactorielle, souvent associée à d'autres manifestations de l'atopie 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'adulte¹. On estime qu'environ 10 % des patients continuent d'avoir des manifestations d'eczéma à l'âge adulte.

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 fréquentes². Les lésions peuvent affecter n'importe quelle partie du corps mais présentent généralement une morphologie et une distribution liées à l'âge.

Dans la DA sévère de l'enfant, les lésions recouvrent en moyenne 60 % de la surface corporelle^{3,4,5,6}. Contrairement à l'adulte et à l'adolescent, les lésions sont, à ce stade, très inflammatoires et suintantes et les excoriations cutanées dues au grattage sont fréquentes⁷. Chez l'enfant, le prurit est très invalidant et est souvent la première plainte de l'enfant et de son entourage. A ce stade, il peut être intense et permanent et provoquer des lésions d'excoriations à l'origine de complications infectieuses. De plus, du fait de ces lésions, le prurit intervient dans la chronicisation de la maladie, selon un cycle vicieux prurit-grattage-lésions⁸. La lichénification (épaississement de la peau) apparaît plutôt chez le grand enfant, témoin d'un prurit localisé persistant. L'un des objectifs du traitement de la DA est de rompre ce cycle prurit-grattage-lésions.

La dermatite atopique du jeune enfant s'accompagne également de troubles comportementaux et émotionnels résultant du manque de sommeil tels qu'une irritabilité, des changements d'humeur, une agitation, de la fatigue, des pleurs mais aussi des troubles mentaux tels que les troubles de l'attention, l'anxiété, la dépression et les symptômes autistiques. Elle peut être responsable d'un retard de croissance.

Les complications les plus fréquentes de la DA chez l'enfant sont :

- Les surinfections :

¹ Hello M. et al. Dermatite atopique de l'adulte. La Revue de médecine interne 2016;37:91-9

² Wallach D. La dermatite atopique de l'adulte. Février 2015. Disponible sur <http://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/espace-patients-parents-famille/actualites/la-dermatite-atopique-de-ladulte>

³ Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, et al. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8:91-101.

⁴ Karila C. Dermatite atopique et allergie : quels liens ? Atopic dermatitis and allergy. Archives de pédiatrie 20 (2013) 906–909.

⁵ 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.

⁶ Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. J. Allergy Clin. Immunol. 2016;138, 350-358.e1.

⁷ Stalder J-F, Chavigny J-M. Dermatite atopique du nourrisson et de l'enfant. Concours Méd. 2016;138: 199–214

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

- par le staphylocoque doré dont les signes évocateurs sont un écoulement purulent, des lésions vésiculo-bulleuses et des croûtes jaunes⁹. Cette colonisation de la peau par le *S. Aureus* survient chez près de 70% des enfants atteints de DA versus 3 % chez les enfants non atteints ;
- par le virus de l'herpès (chez 3 % des enfants souffrant de DA)¹⁰. Cette complication, potentiellement grave, se traduit par une aggravation brutale de la maladie avec l'apparition de lésions vésiculeuses multiples évoluant rapidement vers des érosions cutanées.

Ces surinfections peuvent nécessiter une hospitalisation pour l'administration par voie systémique d'un traitement antibiotique ou antiviral.

- L'érythrodermie : dans cette situation clinique, au moins 90 % de la surface corporelle est atteinte, l'intensité du prurit est élevée et des signes généraux d'asthénie, amaigrissement, frissons, déshydratation et fébricule peuvent être observés. Il s'agit d'une urgence dermatologique exigeant une prise en charge immédiate. La DA est en cause dans l'étiologie de l'érythrodermie dans 8,3 % des cas¹¹.

L'ensemble de ces manifestations cliniques conduit à une altération de la qualité de vie des enfants, et ceci même en l'absence de complications^{12,13,14,15}.

Il convient de noter également une altération de la qualité de vie des familles^{16,17,18}, en raison de la lourdeur des soins (1 à 3 heures/jours), du manque de sommeil, d'un sentiment de culpabilité, d'impuissance, de relations conjugales perturbées et d'un isolement social.

En France, la prévalence de la dermatite atopique est de 18 % chez les 6 mois- 5 ans. Parmi ces jeunes enfants atteints de dermatite atopique, 11 % des patients ont une forme sévère¹⁹. Les données épidémiologiques ne permettent pas d'estimer la proportion des enfants de cette tranche d'âge nécessitant un traitement systémique.

Sur la base des besoins remontés par les dermatologues hospitaliers français dans le cadre d'une prise en charge dérogatoire de DUPIXENT, le laboratoire estime entre 120 et 130 patients/an nécessitant du dupilumab, soit environ 95 patients lors de l'accès précoce pré-AMM (septembre 2022 à juin 2023).

➔ Conclusion

⁹ Rangel SM, Paller AS. Bacterial colonization, overgrowth, and superinfection in atopic dermatitis. Clin Dermatol. 2018;36:641-647.

¹⁰ Leung DY. Why is eczema herpeticum unexpectedly rare? Antiviral Res. 2013;98:153-7.

¹¹ Miyashiro D, Sanches JA. Erythroderma: a prospective study of 309 patients followed for 12 years in a tertiary center. Sci Rep. 2020;10:9774.

¹² Sánchez-Pérez J, Daudén-Tello E, et al. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life in Spanish children and adults: the PSEDA study. Actas Dermosifiliogr. 2013;104:44-52.

¹³ Na CH, Chung J, Simpson EL. Quality of Life and Disease Impact of Atopic Dermatitis and Psoriasis on Children and Their Families. Children (Basel). 2019;6:133.

¹⁴ Chamlin SL, Frieden IJ, Williams ML, Chren MM. Effects of atopic dermatitis on young American children and their families. Pediatrics. 2004;114:607-11.

¹⁵ Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2006;118:226-32.

¹⁶ Weisshaar E, Diepgen TL, Bruckner T et al.. Itch intensity evaluated in the German Atopic Dermatitis Intervention Study (GADIS): correlations with quality of life, coping behaviour and SCORAD severity in 823 children. Acta Derm Venereol. 2008;88:234-9.

¹⁷ Campos ALB, Araújo FM, Santos MALD et al. Impact of atopic dermatitis on the quality of life of pediatric patients and their guardians. Rev Paul Pediatr. 2017 Jan-Mar;35:5-

¹⁸ Jang HJ, Hwang S, Ahn Y et al. Family quality of life among families of children with atopic dermatitis. Asia Pac Allergy. 2016;6:213-219.

¹⁹ 1. Silverberg J. et al, Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021 Apr;126:417

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

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, émollients) et de traiter précocement les rechutes.

Selon les recommandations internationales^{20,21,22,23}, la prise en charge des poussées aiguës de DA repose dans un premier temps, chez l'enfant comme chez l'adulte et l'adolescent, sur l'utilisation des dermocorticoïdes. On peut avoir recours à la technique du « wet wrapping²⁴ » en cas de réponse insuffisante.

Le tacrolimus topique (PROTOPIC) a une AMM dans le traitement de la DA modérée à sévère de l'enfant à partir de 2 ans en cas d'échec ou de contre-indication des dermocorticoïdes en traitement des poussées ou en prévention des poussées et pour prolongation des intervalles sans poussées chez les patients avec des exacerbations très fréquentes de la maladie. La Commission de la transparence a considéré que son service médical rendu était faible dans le traitement des poussées sévères [insuffisant dans le traitement des poussées dans les formes modérées et dans le traitement d'entretien (avis du 20 juillet 2022)].

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 exceptionnelle dans la population pédiatrique, notamment chez l'enfant, 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^{25,26}. Les dermocorticoïdes sont utilisés en traitement d'entretien en prévention des rechutes (à partir de 1 an) bien que cette utilisation soit mal évaluée.

En cas d'échec de ces traitements, on a recours à des immunosuppresseurs systémiques hors AMM, le méthotrexate et l'azathioprine^{27,28}. Dans la population pédiatrique, l'utilisation de ces molécules

²⁰ Wollenberg A. *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. JEADV 2018;32:657–682

²¹ Wollenberg A. *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. JEADV 2018;32:850–878

²² 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.

²³ 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

²⁴ « 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.

²⁵ Hello M., Aubert H., Bernier C, Néel A. and Barbarot S. Dermite atopique de l'adulte. Rev. Médecine Interne 2016;37:91–99.

²⁶ 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

²⁷ Wollenberg A *et al.* ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020;34:2717–44.

²⁸ 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.

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. La ciclosporine orale figure dans les recommandations mais elle n'est pas recommandée chez les patients de moins de 16 ans (voir RCP).

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de DUPIXENT (dupilumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique.

4.2.2.1 Médicaments

Les spécialités suivantes sont recommandées^{27,28} mais utilisées en dehors du champ de leur AMM dans le traitement de la dermatite atopique de l'enfant, résistante aux traitements locaux ; elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents :

- ciclosporine (NEORAL, laboratoire NOVARTIS)
- méthotrexate (nombreuses spécialités et génériques par voie orale et injectable)
- azathioprine (IMUREL, laboratoire HAC PHARMA et génériques des laboratoires EG, MYLAN et TEVA).

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

➔ Conclusion

Il existe pour DUPIXENT (dupilumab) des comparateurs cliniquement pertinents au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce : ciclosporine, méthotrexate et azathioprine.

4.2.3 Traitements appropriés

Chez l'enfant, la ciclosporine, le méthotrexate et l'azathioprine sont des traitements systémiques qui peuvent être considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents faute de médicaments ayant une AMM et remboursables dans le traitement de la DA sévère de l'enfant qui nécessite un traitement systémique, toutefois ils ne peuvent être retenus comme des traitements appropriés à cet âge, compte tenu de leur faible niveau de preuve au regard des données disponibles pour DUPIXENT (dupilumab) et de leur toxicité importante.

➔ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée au regard des données disponibles pour DUPIXENT (dupilumab).

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

L'ANSM a considéré dans son avis du 14 octobre 2022 que l'efficacité et la sécurité de DUPIXENT (dupilumab), sont fortement présumées dans l'indication : « Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique ».

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

DUPIXENT (dupilumab) est une nouvelle modalité de prise en charge pour les enfants de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique qui nécessite un traitement systémique :

- le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain qui inhibe la signalisation des interleukines 4 (IL-4) et 13 (IL-13), deux cytokines majeures impliquées la dermatite atopique ;
- c'est le premier traitement systémique biologique pour lequel une demande d'AMM a été déposée dans cette indication chez l'enfant de 6 mois à 5 ans.

4.5.2 Données disponibles

4.5.2.1 Efficacité

Le développement clinique du dupilumab repose sur une étude de phase II/III en deux parties, LIBERTY AD PRESCHOOL. L'étude de phase III randomisée, en double aveugle, a évalué, en association aux dermocorticoïdes d'activité faible, l'efficacité et la tolérance du dupilumab comparativement au placebo chez 162 enfants âgés de 6 mois à 5 ans ayant une DA modérée à sévère. Il convient de noter que cette population est plus large que celle de l'indication sollicitée pour la demande d'accès précoce au remboursement (uniquement les formes sévères). Le protocole a introduit un amendement pour imposer un seuil maximum de 40 patients atteints de DA modérée (IGA = 3) pour 120 patients atteints de DA sévère (IGA = 4). Les patients traités par dupilumab ont reçu, toutes les 4 semaines, une dose de 200 mg pour les enfants pesant entre 5 et 15 kg et de 300 mg pour les enfants pesant entre 15 et 30 kg. Les critères de jugement principaux et secondaires ont été analysés selon une séquence hiérarchique.

Cent soixante-deux patients ont été inclus dans l'étude d'âge moyen 3,8 ans (6,8 % < 2 ans et 93,2 % ≥ 2 ans) et de sexe masculin pour 63,2 % d'entre eux. A l'inclusion, la surface corporelle moyenne atteinte était de 58 % et les scores EASI moyen (0-72) et de prurit NRS (0-10) étaient respectivement de 34,1 et 7,0. Comme prévu au protocole, la majorité des patients avaient une forme sévère (77,2 % de score IGA = 4 et 22,8 % de score IGA = 3). Dans le sous-groupe des patients ayant une DA sévère (n = 125), 92,8 % (n = 116) avaient ≥ 2 ans et 7,2 % (n = 9) avaient < 2 ans dont 6 patients traités par dupilumab. Tous les patients < 2 ans inclus dans le groupe dupilumab avaient une forme sévère.

Les patients avaient reçu un antécédent de traitement par corticoïde systémique dans 18,6 % des cas et un immunosuppresseur systémique non-corticoïde dans 15,5 % des cas (principalement la ciclosporine (10,6 %).

➔ Résultats dans la population totale de l'étude (DA modérée à sévère, ITT) :

Les résultats sur les critères de jugement évalués à la semaine 16 (population ITT) ont montré la supériorité du dupilumab par rapport au placebo, en association aux dermocorticoïdes, sur les deux co-critères de jugement principaux évalués à la semaine 16 :

- **pourcentage de réponses IGA 0 ou 1 : 27,7 % versus 3,9 % (p < 0,0001)**

- **Pourcentage de réponses EASI-75²⁹ : 53,0 % versus 10,7 % (p < 0,0001)**
et sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés notamment :
- pourcentage de réponses EASI-90 : 25,3 % versus 2,8 % (p < 0,0001)
- pourcentage de patients ayant une diminution du score de prurit maximal ≥ 4 : 48,1 % versus 8,9 % (p < 0,0001)
- variation moyenne de la douleur cutanée (échelle de 0 à 10)³⁰ : -3,9 versus -0,6 (p < 0,0001)

En particulier, en association aux dermocorticoïdes, le dupilumab a été supérieur au placebo sur les critères de qualité de vie évalués à la semaine 16 :

- variation moyenne du score de qualité du sommeil (EVA 0 à 10)³¹ : +2,0 (0,25) versus +0,3 (0,26) (p < 0,0001)
- variation moyenne du score de qualité de vie C-DLQI³² chez les enfants ≥ 4 ans : -10,0 dans le groupe dupilumab (n = 47) versus -2,5 dans le groupe placebo (n = 38) (p < 0,0001)
- variation moyenne du score de qualité de vie I-DQOL³² chez les enfants < 4 ans : -10,9 dans le groupe dupilumab (n = 36) vs -2,0 dans le groupe placebo (n = 41) (p < 0,0001)

➔ **Résultats dans le sous-groupe des patients ayant une DA sévère (ITT) :**

Des analyses dans les sous-groupes de patients ayant une DA modérée (IGA = 3) et sévère (IGA = 4) étaient prévues au protocole, toutefois, en l'absence de mesure de contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats présentés ci-après dans le groupe des patients ayant une DA sévère (n = 63 dans le groupe dupilumab et n = 62 dans le groupe placebo) doivent être considérés comme exploratoires :

- **pourcentage de réponse IGA 0 ou 1 : 14,3 % versus 1,7 %**
- **pourcentage de réponse EASI-75 : 46,0 % versus 7,2 %**

4.5.2.2 Tolérance

Les résultats de l'étude ont montré un profil de tolérance favorable du dupilumab chez l'enfant de 6 mois à 5 ans, sans nouveau signal identifié par rapport aux tranches d'âge plus élevée et à ses indications précédentes.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été de 64 % dans le groupe dupilumab et de 74 % dans le groupe placebo.

²⁹ EASI (**Eczema Area and Severity Index**) : outil de mesure par le médecin de l'étendue et de la sévérité de l'eczéma). Il s'agit d'une échelle validée qui varie de 0 à 72 selon les localisations, l'étendue et la sévérité des lésions (en termes d'érythèmes, d'épaississements [induration, papule, œdème], excoriation et de lichénifications). Ce score est considéré par les experts comme le meilleur outil pour évaluer la dermatite atopique et correspond à :

- < 8 = dermatite atopique légère
- 8-15 = dermatite atopique modérée
- >15-72 = dermatite atopique sévère

Une variation de 6,6 a été estimée comme étant la différence minimale cliniquement significative.

³⁰ **Echelle de douleur cutanée** : évalue la douleur cutanée dans les 24 heures précédentes sur une échelle d'évaluation numérique validée par des experts pour le besoin de l'étude. Cette échelle se base sur la réponse d'une seule question demandant aux aidants d'évaluer la douleur cutanée la plus intense au cours des dernières 24 heures.

Une variation comprise entre 1 et 3 points a été estimée comme étant la différence minimale cliniquement significative.

³¹ **Echelle de qualité de sommeil** : évalue la qualité du sommeil de la nuit précédente à l'aide d'une échelle d'évaluation numérique validée par des experts pour le besoin de l'étude. Cette échelle se base sur la réponse d'une seule question demandant aux aidants d'évaluer la qualité du sommeil de leur enfant, en attribuant un score allant de 0 (pire sommeil possible) à 10 (meilleur sommeil possible).

³² **Les scores C-DLQI et I-DQOL** sont des échelles comportant 10 items évaluant la qualité de vie de l'enfant ≥ 4 ans et < 4 ans respectivement. Il s'agit d'échelles utilisées chez l'enfant en dermatologie appréciée sur les souvenirs 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 ≥ 4 points est considérée comme cliniquement pertinente.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés et ceux ayant un intérêt particulier sont les suivants :

- rhinopharyngite : 8 % dans le groupe dupilumab, et 9 % dans le groupe placebo
- infections des voies respiratoires supérieures : 6 % et 8 % respectivement
- conjonctivite : 5 % et 0 % respectivement
- réactions au site d'injection : 2 % et 3 % respectivement.

Toutefois, il persiste des incertitudes sur la tolérance du dupilumab chez les enfants de 6 mois-12 mois qui étaient peu représentés dans l'étude (6 patients sévères traités par dupilumab), compte des différences métaboliques qui peuvent être observées chez le jeune enfant et de l'immaturation de son système immunitaire. Des données complémentaires sont attendues dans le cadre du PUT-RD et des études de suivi à long terme qui seront mises en place (phase d'extension ouverte OLE, étude post-autorisation (PASS) et registre PEDISTAT (*The Pediatric Study in Atopic Dermatitis*)).

4.5.3 Conclusion

Compte tenu :

- de la démonstration dans une étude clinique de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double-aveugle, de la supériorité, avec une quantité d'effet importante, du dupilumab par rapport au placebo, tous deux administrés en association aux dermocorticoïdes d'activité faible, chez des enfants de 6 mois à 5 ans ayant une DA modérée à sévère (77,4 % de formes sévères) nécessitant un traitement systémique, sur des critères cliniquement pertinents dont le score IGA = 0 ou 1, les scores EASI-75 et EASI-90, le prurit et la qualité de vie ;
- des résultats similaires observés chez l'enfant plus âgé, l'adolescent et l'adulte ;
- d'une tolérance conforme au profil de tolérance connu du dupilumab chez l'enfant plus âgé, l'adolescent et l'adulte (malgré des incertitudes sur la tolérance spécifique chez les moins de 2 ans), principalement marqué par une rhinopharyngite, des infections des voies aériennes supérieures, des troubles oculaires (conjonctivite, kératite, kératoconjonctivite) et des réactions au site d'injection et sans alerte supplémentaire sur les réactions d'hypersensibilité systémique, seul risque important identifié dans le PGR ;

DUPIXENT (dupilumab) répond aux critères suivants :

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes : d'efficacité (y compris la qualité de vie), de tolérance
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- ☒ Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert

Au regard des critères satisfaits, DUXIPENT (dupilumab) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

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

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors qu'il s'agit de formes sévères de la dermatite atopique qui :
 - ne répondent pas suffisamment aux dermocorticoïdes, ou en cas d'intolérance ou de contre-indication à ceux-ci, et nécessitent un traitement systémique,
 - altèrent fortement la qualité de vie des patients et des parents,
 - et ne représentent que 120-130 enfants/an.
- ➔ Il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où la ciclosporine n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 16 ans et où seuls des immunosuppresseurs utilisés hors AMM peuvent être utilisés chez l'enfant mais de façon limitée compte tenu de leur toxicité.
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave, invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié au regard des données disponibles pour DUPIXENT (dupilumab).
- ➔ DUPIXENT (dupilumab), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant :
 - dans une étude de phase III comparative versus placebo, en association aux dermocorticoïdes d'activité faible, randomisée, en double-aveugle, réalisée chez des enfants âgés de 6 mois à 5 ans ayant une DA modérée à sévère (77 % de l'effectif) nécessitant un traitement systémique, la supériorité du dupilumab a été démontrée par rapport au placebo, avec une quantité d'effet cliniquement pertinente, sur des critères cliniquement pertinents dont le score IGA = 0 ou 1, les scores EASI-75 et EASI-90, le prurit et la qualité de vie ;
 - des résultats similaires observées chez l'enfant plus âgé, l'adolescent et l'adulte ;
 - le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert ;

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de DUPIXENT 200 mg et 300 mg (dupilumab), solution injectable en seringue préremplie, dans l'indication « traitement de la dermatite atopique sévère chez l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 31/05/2022 Date de l'avis de l'ANSM : 14/10/2022 Date d'examen et d'adoption : 26/10/2022	
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non	
Expertise externe	Oui	
Présentations concernées	DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie (avec dispositif de protection de l'aiguille) – Boîte de 2 seringues préremplies (CIP : 34009 301 777 0 9) DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie (avec dispositif de protection de l'aiguille) – Boîte de 1 seringue préremplie (CIP : 34009 301 166 3 0) – Boîte de 2 seringues préremplies (CIP : 34009 301 166 4 7)	
Demandeur	SANOFI-AVENTIS FRANCE	
Classification ATC	D	Médicaments dermatologiques
	D11	Autres préparations dermatologiques
	D11A	Autres préparations dermatologiques
	D11AH	Agents pour dermatite, excluant les corticostéroïdes
	D11AH05	dupilumab

7.1 Liste des Annexes

- Avis de l'ANSM
- Projet de PUT-RD revu par l'ANSM

DUPIXENT 200 mg et 300 mg, 26 octobre 2022

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