
Résumé du rapport de synthèse

Accès précoce Dermatite atopique [DUPIXENT - dupilumab]

DUPIXENT 200 mg et 300 mg, solution injectable en seringue préremplie

Rapport n°1 – Période du 09/01/2023 au 26/05/2023

1- Introduction

La Haute Autorité de santé (HAS) a délivré le 26/10/2022 une autorisation d'accès précoce (AP) pour le médicament DUPIXENT® (dupilumab) 200 mg et 300 mg, solution injectable en seringue préremplie, après avis de l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) concernant le rapport bénéfice/risque présumé, à Sanofi-aventis France¹. L'indication concernée par l'AP est le « *Traitement de la dermatite atopique sévère chez l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique* ».

L'extension d'indication de DUPIXENT® 200 mg et 300 mg, solution injectable dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique a été approuvée par la Commission Européenne en date du 15 mars 2023.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Au cours de la période couverte par ce rapport de synthèse, des demandes d'accès au traitement ont été reçues pour 105 patients. Parmi ces 105 demandes, cinq demandes étaient en cours de saisie dans la plateforme électronique de l'AP à la date de clôture des données (DLP) et trois ont été annulées par les médecins demandeurs (2 doublons de patients et un patient test). Au final, 97 patients ont été inclus conformément aux critères d'éligibilité du PUT-RD. Aucun refus de demande d'accès au traitement n'a eu lieu.

Parmi les 97 patients inclus, des données confirmant la première administration du traitement ont été renseignées pour 53 d'entre eux (soit 54,6 % des patients inclus). Ces 53 patients sont

¹ Il est à noter qu'à compter du 1er juillet 2023, le nom du laboratoire exploitant Sanofi-aventis France devient Sanofi Winthrop Industrie

donc considérés comme patients exposés au traitement. Pour les 44 autres patients, aucune fiche d'initiation de traitement n'a été renseignée à la date de DLP.

La durée moyenne de suivi des patients exposés dans l'AP depuis la visite d'initiation était de 1,7 mois $\pm$ 1,1.

Caractéristiques générales des patients

Variable(s)		Total (N=97)
Age (ans)	N	97
	Moyenne $\pm$ ET	3.50 $\pm$ 1.44
	Médiane	3.50
	Min. ; Max.	0.5 ; 5.8
	Manquant	0
Sexe	Féminin	35 (36.1%)
	Masculin	62 (63.9%)
Poids (kg)	N	97
	Moyenne $\pm$ ET	14.460 $\pm$ 3.828
	Médiane	14.0
	Min. ; Max.	7.1 ; 23
	Manquant	0

Caractéristiques de la maladie

Variable(s)		Total (N=97)
Dermatite atopique sévère	Oui	97 (100%)
Ancienneté du diagnostic (mois)	N	96
	Moyenne $\pm$ ET	29.45 $\pm$ 18.17
	Médiane	27.55
	Q1 ; Q3	15.75 ; 43.75
	Min. ; Max.	0.4 ; 67.1
	Manquant	1

La sévérité de la dermatite atopique est évaluée par les scores EASI et IGA.

L'EASI (Eczema Area and Severity Index) est une échelle (entre 0 et 72) pour évaluer la sévérité des signes cliniques et la surface corporelle atteinte par la dermatite atopique. Chez les 97 patients inclus, le score EASI moyen était 24,1 $\pm$ 15 (4 données manquantes [DM]).

L'IGA (Investigator Global Assessment) est le score d'évaluation global de l'investigateur (du médecin dermatologue). Il est gradé de 0 à 4. 92,5 % des patients avaient un IGA 3 ou 4 (4 DM).

L'échelle analogique d'évaluation de l'intensité du prurit (Numerical Rating Scale, NRS) est un instrument permettant la mesure de l'intensité des démangeaisons. Il se compose d'une échelle de 11 points allant de 0 (pas de démangeaison) à 10 (pire démangeaison imaginable). Chez les 97 patients inclus, le score NRS moyen était $7,4 \pm 2,1$ (10 DM). 75,9 % des patients présentaient un prurit sévère (≥ 7).

Score EASI, score IGA, score NRS de prurit à l'inclusion

Variable(s)		Total (N=97)
Score EASI à la DAT	N	93
	Moyenne $\pm$ ET	24.14 ± 14.99
	Médiane	21.00
	Q1 ; Q3	15.00 ; 29.00
	Min. ; Max.	0 ; 71
	Manquant	4
Score IGA à la DAT	IGA 0	1 (1.1%)
	IGA 1	3 (3.2%)
	IGA 2	3 (3.2%)
	IGA 3	41 (44.1%)
	IGA 4	45 (48.4%)
	Manquant	4
Score NRS de prurit à la DAT	N	87
	Moyenne $\pm$ ET	7.4 ± 2.1
	Médiane	8.0
	Q1 ; Q3	7.0 ; 9.0
	Min. ; Max.	1 ; 10
	Manquant	10
Intensité du prurit à la DAT	Léger (≤ 3)	5 (5.7%)
	Modéré [4 ; 6]	16 (18.4%)
	Sévère (≥ 7)	66 (75.9%)
	Manquant	10

Seul un patient n'avait pas reçu de traitement antérieur. Pour 10 patients, DUPIXENT® a été initié avant l'entrée dans l'AP dans le cadre d'une procédure dérogatoire.

On note un usage un peu plus fréquent de la ciclosporine (20 % vs 10,6 %) comme traitement antérieur dans l'accès précoce.

70 patients (72,2 %) recevaient des traitements concomitants et/ou soins de support à l'inclusion.

Caractéristiques des prescripteurs

Sur la période couverte par le présent rapport, les 97 patients ont été inclus par 55 médecins dans 44 centres de régions différentes. La majorité des médecins prescripteurs ayant participé à l'AP étaient dermatologues (89,1 %).

Les régions les plus représentées en termes de médecins participants étaient l'Ile-de-France (8 médecins ; 14,5 %) et l'Auvergne-Rhône-Alpes (7 médecins ; 12,7 %).

La majorité des centres participants (83,6 %) était des centres hospitalo-universitaires (CHU).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Exposition au traitement

Sur cette période, parmi les 53 patients pour lesquels une fiche d'initiation a été complétée avec une date de première administration, 46/53 pouvaient bénéficier d'une visite de suivi à 1 mois au moment de la DLP du rapport et 12 patients/25 pouvaient bénéficier d'une visite de suivi à 3 mois. Une fiche de suivi médical à 1 mois (M1) a été collectée pour 33 patients exposés. Une fiche de suivi médical à 3 mois (M3) a été collectée pour 12 patients exposés.

Interruption / arrêt de traitement

Une interruption / arrêt temporaire de traitement a été rapportée chez un patient à 3 mois pour prise en charge d'une grippe surinfectée, non reliée au DUPIXENT® (traitée par antibiotiques) puis DUPIXENT® a été repris. Aucun arrêt définitif de traitement n'a été rapporté.

Posologie

Pour rappel, la dose administrée toutes les 4 semaines est définie en fonction du poids du patient : 200 mg pour les enfants de 5 kg à moins de 15 kg et 300 mg pour les enfants de 15 kg à moins de 30 kg. Au cours de cette période, les doses reçues au cours du suivi étaient conformes aux doses recommandées dans le PUT-RD.

Durée d'exposition

- *Durée d'exposition de DUPIXENT® pour l'ensemble des patients de l'AP*

La durée moyenne d'exposition pour les 53 patients exposés de l'AP était de 2,6 mois $\pm$ 1,2.

- *Durée d'exposition de DUPIXENT® pour les patients ayant initié le traitement avant l'entrée dans l'AP*

Parmi les 10 patients qui ont initié DUPIXENT® avant l'entrée dans l'AP, seulement 5 ont eu une fiche d'initiation avec une date de 1ère administration dans l'AP renseignée à la date de clôture des données.

La durée moyenne d'exposition, pour ces 5 patients exposés avant l'entrée dans l'AP, était de 6,3 mois $\pm$ 3,3.

La durée moyenne d'exposition totale (avant l'entrée dans l'AP et dans l'AP), pour ces 5 patients exposés, était de 9,8 mois $\pm$ 3,9.

c. Données d'efficacité

L'analyse des données d'efficacité porte sur les patients exposés pour lesquels au moins une fiche de suivi a été complétée. Au cours de la période couverte par ce rapport, une fiche de suivi M1 ou M3 a été complétée pour 36 patients, 3 patients ayant une fiche de suivi M3 sans fiche de suivi à M1.

Amélioration clinique

L'amélioration clinique a été évaluée à chaque visite par le médecin. Une amélioration clinique a été observée chez 30 patients (90,9 %) (3 DM) au cours du suivi.

Score IGA

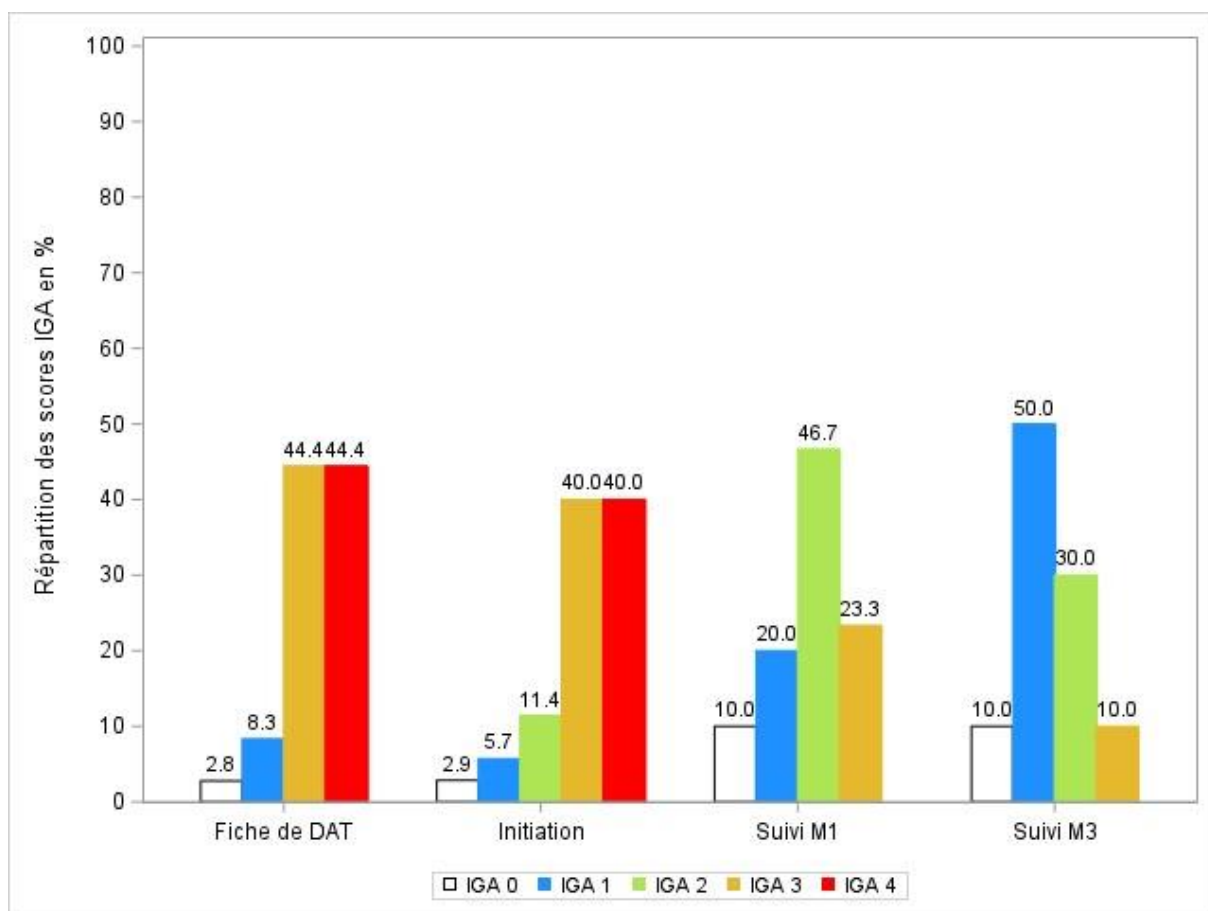
Chez les 33 patients exposés pour lesquels un suivi à 1 mois de traitement (M1) a été réalisé, le score IGA moyen était de $1,8 \pm 0,9$ (3 DM). La variation moyenne du score IGA entre l'initiation de traitement et M1 était de $-1,3 \pm 0,9$ (4 DM).

Chez les 12 patients exposés pour lesquels un suivi à 3 mois de traitement (M3) a été réalisé, le score IGA moyen était de $1,4 \pm 0,8$ (2 DM). La variation moyenne du score IGA entre l'initiation de traitement et M3 était de $-1,8 \pm 1,1$ (2 DM).

Variable(s)		Total (N=36)
Score IGA au suivi M1	N	30
	Moyenne $\pm$ ET	1.8 ± 0.9
	Médiane	2.0
	Q1 ; Q3	1.0 ; 2.0
	Min. ; Max.	0 ; 3
	Manquant	3 (9.1%)
Variation (score IGA à M1 - score IGA à l'initiation)	N	29
	Moyenne $\pm$ ET	-1.3 ± 0.9
	IC95%	[-1.6 ; -0.9]
	Médiane	-1.0
	Q1 ; Q3	-2.0 ; -1.0
	Min. ; Max.	-3 ; 1
	Manquant	4 (12.1%)
Score IGA au suivi M3	N	10
	Moyenne $\pm$ ET	1.4 ± 0.8
	Médiane	1.0
	Q1 ; Q3	1.0 ; 2.0
	Min. ; Max.	0 ; 3
	Manquant	2 (16.7%)

Variable(s)		Total (N=36)
Variation (score IGA à M3 - score IGA à l'initiation)	N	10
	Moyenne $\pm$ ET	-1.8 $\pm$ 1.1
	IC95%	[-2.6 ; -1.0]
	Médiane	-2.0
	Q1 ; Q3	-2.0 ; -1.0
	Min. ; Max.	-4 ; 0
	Manquant	2 (16.7%)

Evolution des scores IGA des patients exposés au traitement



Score EASI

Chez les 33 patients exposés pour lesquels un suivi à 1 mois de traitement (M1) a été réalisé, le score EASI moyen était de $7,9 \pm 9,0$ (4 DM). La variation moyenne du score EASI entre l'initiation de traitement et M1 était de $-15,1 \pm 12,8$ (5 DM).

Chez les 12 patients exposés pour lesquels un suivi à 3 mois de traitement (M3) a été réalisé, le score EASI moyen était de $4,4 \pm 6,7$ (1 DM). La variation moyenne du score EASI entre l'initiation et M3 était de $-16,1 \pm 8,2$ (2 DM).

Variable(s)		Total (N=36)
Score EASI au suivi M1	N	29
	Moyenne $\pm$ ET	7.94 $\pm$ 8.96
	Médiane	4.00
	Q1 ; Q3	3.00 ; 11.00
	Min. ; Max.	0 ; 40
	Manquant	4 (12.1%)
Variation (score EASI à M1 - score EASI à l'initiation)	N	28
	Moyenne $\pm$ ET	-15.13 $\pm$ 12.80
	IC95%	[-20.10 ; -10.17]
	Médiane	-15.00
	Q1 ; Q3	-20.00 ; -5.00
	Min. ; Max.	-64 ; 0
Score EASI au suivi M3	N	11
	Moyenne $\pm$ ET	4.41 $\pm$ 6.67
	Médiane	2.00
	Q1 ; Q3	1.00 ; 3.00
	Min. ; Max.	0 ; 22
	Manquant	1 (8.3%)
Variation (score EASI à M3 - score EASI à l'initiation)	N	10
	Moyenne $\pm$ ET	-16.1 $\pm$ 8.2
	IC95%	[-21.9 ; -10.3]
	Médiane	-16.0
	Q1 ; Q3	-20.0 ; -9.0
	Min. ; Max.	-30 ; -2
	Manquant	2 (16.7%)

Après 3 mois de traitement, 70 % des patients avaient atteint un score EASI-75 (2 DM).

Score NRS de prurit

Chez les 33 patients exposés pour lesquels un suivi à 1 mois de traitement (M1) a été réalisé, le score NRS de prurit moyen était de $4,4 \pm 2,7$ (5 DM). La variation moyenne du score NRS de prurit entre l'initiation de traitement et M1 était de $-2,4 \pm 2,7$ (7 DM).

Chez les 12 patients exposés pour lesquels un suivi à 3 mois de traitement (M3) a été réalisé, le score NRS de prurit moyen était de $3,0 \pm 2,5$ (1 DM).

Sur l'ensemble du suivi, une amélioration du score NRS de prurit ≥ 4 points a été observée chez 58,3 % des patients (12 DM).

Variable(s)		Total (N=36)
Score NRS de prurit au suivi M1	N	28
	Moyenne $\pm$ ET	4.4 $\pm$ 2.7
	Médiane	4.5
	Q1 ; Q3	2.5 ; 6.0
	Min. ; Max.	0 ; 10
	Manquant	5 (15.2%)
Variation (score NRS de prurit à M1 - score NRS de prurit à l'initiation)	N	26
	Moyenne $\pm$ ET	-2.4 $\pm$ 2.7
	IC95%	[-3.5 ; -1.4]
	Médiane	-3.0
	Q1 ; Q3	-4.0 ; -1.0
	Min. ; Max.	-8 ; 5
	Manquant	7 (21.2%)
Score NRS de prurit au suivi M3	N	11
	Moyenne $\pm$ ET	3.0 $\pm$ 2.5
	Médiane	2.0
	Q1 ; Q3	1.0 ; 5.0
	Min. ; Max.	0 ; 9
	Manquant	1 (8.3%)
Variation (score NRS de prurit à M3 - score NRS de prurit à l'initiation)	N	10
	Moyenne $\pm$ ET	-2.4 $\pm$ 2.4
	IC95%	[-4.1 ; -0.7]
	Médiane	-3.0
	Q1 ; Q3	-4.0 ; -1.0
	Min. ; Max.	-5 ; 2
	Manquant	2 (16.7%)

d. Données de qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée par le questionnaire IDQOL ou CDLQI, selon l'âge des patients : IDQOL pour les moins de 4 ans et CDLQI pour les 4 ans et plus.

Qualité de vie chez les patients de moins de 4 ans

Parmi les 36 patients exposés avec au moins une fiche de suivi, 16 avaient moins de 4 ans. Après 1 mois de traitement, le score moyen était de 5,5 $\pm$ 4,1 chez les 15 patients exposés. La variation moyenne du score IDQOL entre l'initiation de traitement et M1 était de -8,4 $\pm$ 9,0 (3 DM).

Après 3 mois de traitement, le score moyen- était de 4,3 $\pm$ 1,5 chez les 3 patients exposés. La variation moyenne du score IDQOL entre l'initiation de traitement et M3 était de -6,0 $\pm$ 6,9 (3 DM).

Variable(s)		Total (N=16*)
Enfant âgé < 4 ans : score IDQOL à l'initiation	N	14
	Moyenne ± ET	12.9 ± 8.7
	Médiane	11.5
	Q1 ; Q3	6.0 ; 17.0
	Min. ; Max.	3 ; 33
	Manquant	2 (12.5%)
Enfant âgé < 4 ans : score IDQOL au suivi M1	N	13
	Moyenne ± ET	5.5 ± 4.1
	Médiane	4.0
	Q1 ; Q3	3.0 ; 7.0
	Min. ; Max.	0 ; 12
	Manquant	2 (13.3%)
Variation absolue au suivi M1	N	12
	Moyenne ± ET	-8.4 ± 9.0
	IC95%	[-14.2 ; -2.7]
	Médiane	-6.5
	Q1 ; Q3	-12.5 ; -2.0
	Min. ; Max.	-29 ; 3
	Manquant	3 (20.0%)
Enfant âgé < 4 ans : score IDQOL au suivi M3	N	3
	Moyenne ± ET	4.3 ± 1.5
	Médiane	4.0
	Q1 ; Q3	3.0 ; 6.0
	Min. ; Max.	3 ; 6
	Manquant	0 (0.0%)
Variation absolue au suivi M3	N	3
	Moyenne ± ET	-6.0 ± 6.9
	IC95%	[-23.2 ; 11.2]
	Médiane	-2.0
	Q1 ; Q3	-14.0 ; -2.0
	Min. ; Max.	-14 ; -2
	Manquant	0 (0.0%)

* un patient a eu 4 ans entre sa visite M1 et sa visite M3, ainsi le questionnaire CDLQI a été complété pour ce patient en plus du questionnaire IDQOL à M3 (score CDLQI = 9, score IDQOL = 0). Officiellement les scores ont été validés séparément donc les données de continuité doivent être analysées et interprétées avec la mise en garde qu'elles ne sont pas formellement validées. Ainsi, le score IDQOL à M3 de ce patient n'a pas été pris en compte dans l'analyse des scores IDQOL.

Qualité de vie chez les patients de 4 ans et plus

Parmi les 36 patients exposés avec au moins une fiche de suivi, 20 avaient 4 ans et plus.

Après 1 mois de traitement, le score moyen était de 5,0 ± 3,4 chez les 18 patients exposés (2 DM). La variation moyenne du score CDLQI entre l'initiation de traitement et M1 était de -5,3 ± 5,2 (3 DM).

Après 3 mois de traitement, le score moyen était de $4,4 \pm 4,4$ chez les 9 patients exposés (1 DM).

Variable(s)		Total (N=20*)
Enfant âgé ≥ 4 ans : score CDLQI à l'initiation	N	18
	Moyenne $\pm$ ET	9.7 ± 5.7
	Médiane	7.5
	Q1 ; Q3	6.0 ; 13.0
	Min. ; Max.	2 ; 23
	Manquant	2 (10.0%)
Enfant âgé ≥ 4 ans : score CDLQI au suivi M1	N	16
	Moyenne $\pm$ ET	5.0 ± 3.4
	Médiane	4.5
	Q1 ; Q3	3.0 ; 6.5
	Min. ; Max.	0 ; 14
	Manquant	2 (11.1%)
Variation absolue au suivi M1	N	15
	Moyenne $\pm$ ET	-5.3 ± 5.2
	IC95%	[-8.2 ; -2.4]
	Médiane	-3.0
	Q1 ; Q3	-9.0 ; -2.0
	Min. ; Max.	-18 ; 0
	Manquant	3 (16.7%)
Enfant âgé ≥ 4 ans : score CDLQI au suivi M3	N	8
	Moyenne $\pm$ ET	4.4 ± 4.4
	Médiane	3.5
	Q1 ; Q3	0.5 ; 7.5
	Min. ; Max.	0 ; 12
	Manquant	1 (11.1%)
Variation absolue au suivi M3	N	6
	Moyenne $\pm$ ET	-2.8 ± 2.6
	IC95%	[-5.5 ; -0.1]
	Médiane	-4.0
	Q1 ; Q3	-4.0 ; -2.0
	Min. ; Max.	-5 ; 2
	Manquant	3 (33.3%)

**un patient a eu 4 ans entre sa visite M1 et sa visite M3, ainsi le questionnaire CDLQI a été complété pour ce patient en plus du questionnaire IDQOL à M3 (score CDLQI = 9, score IDQOL = 0). Officiellement les scores ont été validés séparément donc les données de continuité doivent être analysées et interprétées avec la mise en garde qu'elles ne sont pas formellement validées. Ainsi, le score IDQOL à M3 de ce patient n'a pas été pris en compte dans l'analyse des scores IDQOL. Le score CDLQI à M3 est pris en compte dans l'analyse du score à M3, mais la variation du score par rapport à l'initiation à M3 est manquante car ce patient n'a pas de valeur de baseline pour ce questionnaire.*

e. Données nationales de pharmacovigilance

Données recueillies sur la période concernée par le rapport

Informations générales

o Cas PV reliés au traitement

Aucun cas de pharmacovigilance rapportant des effets indésirables dans le cadre de la mise en œuvre du PUT-RD de l'AP DUPIXENT® Dermatite atopique, ni aucun cas issu de EudraVigilance n'a été rapporté sur la période considérée.

Pour rappel, conformément au PUT-RD, la déclaration des effets indésirables et situations particulières est réalisée par le professionnel de santé directement aux CRPV dont le patient dépend sur le plan géographique. Un rappel automatique leur était envoyé lors de la saisie de certains champs sur la plateforme en ligne.

o Effets indésirables

NA

o Situations particulières avec ou sans EI

Un total de 10 cas décrivant des situations particulières sans EI a été rapporté chez 10 patients sur la période considérée. Ces 10 cas rapportaient une même situation particulière « off-label use » à savoir, l'utilisation du DUPIXENT® avant l'entrée dans l'AP, dans le cadre d'une procédure dérogatoire.

Données cumulées

Informations générales

Non applicable

3- Conclusion

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'adulte. On estime qu'environ 10 % des patients continuent d'avoir des manifestations d'eczéma à l'âge adulte.

Ce premier rapport couvre les données collectées sur la période allant du 9 janvier 2023 au 26 mai 2023.

Au cours de cette période, 105 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 97 patients ont été inclus conformément aux critères d'éligibilité du PUT-RD. Aucun refus de demande d'accès au traitement n'a eu lieu. Parmi les 97 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 53 d'entre eux (soit 54,6 % des patients inclus). Ces 53 patients sont donc considérés comme patients exposés au traitement.

L'âge moyen des 97 patients inclus était de 3,5 ans $\pm$ 1,4. Une majorité de patients était de sexe masculin (63,9%). L'ancienneté moyenne du diagnostic de la dermatite atopique était de 29,5 mois $\pm$ 18,2.

Une fiche de suivi médical a été collectée pour 46 des 53 patients exposés pouvant bénéficier d'une visite de suivi à 1 mois au moment de la DLP du rapport et pour 12 des 25 patients exposés pouvant bénéficier d'une visite de suivi à 3 mois. Une interruption de traitement a été rapportée chez un patient à 3 mois, pour prise en charge d'une grippe surinfectée, non reliée à DUPIXENT®. Aucun arrêt définitif de traitement n'a été rapporté. Les conditions d'utilisation du DUPIXENT® sont conformes à celles prévues dans le PUT-RD.

Sur l'ensemble du suivi (données disponibles pour 36 patients), il a été observé une amélioration clinique chez 30 patients (90,9 %) (3 DM).

Après 3 mois de traitement, 60 % des patients avaient un score IGA 0 ou 1 et 70 % avaient atteint un score EASI-75.

Une diminution du score NRS de prurit $\geq$ 4 points était observée chez 58,3 % des patients au cours du suivi.

Concernant les données de qualité de vie, après 3 mois de traitement, le score moyen IDQOL était de 4,3 $\pm$ 1,5 chez les 3 patients exposés âgés de moins de 4 ans. Le score moyen CDLQI était de 4,4 $\pm$ 4,4 chez les 9 patients exposés âgés de 4 ans et plus (1 DM).

Concernant les données de sécurité, aucun cas de pharmacovigilance relié au traitement n'a été rapporté dans le cadre de l'accès précoce sur la période. Un total de 10 cas décrivant des situations particulières sans EI a été rapporté chez 10 patients sur la période considérée. Ces 10 cas rapportaient une même situation particulière « off-label use » à savoir, l'utilisation du DUPIXENT® avant l'entrée dans l'AP, dans le cadre d'une procédure dérogatoire.

Compte tenu de l'ensemble des données recueillies, nous pouvons conclure que les patients ont été inclus et traités conformément au PUT-RD.