



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 AVRIL 2021

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

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'objectif de la prise en charge 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'enfant, comme chez l'adulte et l'adolescent, la prise en charge des poussées aiguës de la dermatite atopique (DA) repose dans un premier temps sur l'utilisation des dermocorticoïdes. On peut avoir recours à la technique du « wet wrapping » en cas de réponse insuffisante.

En cas d'échec des dermocorticoïdes, on a recours, chez l'enfant, à des immunosuppresseurs systémiques parmi lesquels la ciclosporine utilisée en première intention (mais non recommandée par l'AMM chez les patients de moins de 16 ans) et deux médicaments sans AMM, le méthotrexate et l'azathioprine. Dans la population pédiatrique, l'utilisation de ces molécules repose sur un niveau

de preuve faible et doit être limitée dans le temps en raison d'un profil de tolérance à long terme défavorable.

En raison notamment d'un risque de cancer à long terme, la photothérapie a une place limitée dans la stratégie thérapeutique chez l'enfant en cas d'échec des dermocorticoïdes. Le tacrolimus topique a une AMM chez l'enfant en cas de réponse insuffisante des dermocorticoïdes, cependant, la Commission de la Transparence considéré que son service médical rendu était insuffisant dans cette tranche d'âge.

Place du médicament

Chez l'enfant de 6 à 11 ans, DUPIXENT (dupilumab) est un traitement de deuxième intention à réserver aux formes sévères de dermatite atopique en échec d'un traitement topique dermocorticoïde.

Motif de l'examen	Extension
Indication concernée	Traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité du dupilumab par rapport au placebo chez des enfants de 6 à 11 ans ayant une dermatite atopique sévère nécessitant un traitement systémique, sur les deux co-critères de jugement principaux évalués après 16 semaines de traitement, à savoir le pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 et le pourcentage de répondeurs EASI 75, avec une quantité d'effet supplémentaire importante et cliniquement pertinente, - de la mise en évidence d'une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la qualité de vie (évaluée en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé) versus placebo à la semaine 16 et, - du besoin médical important considérant l'absence d'alternatives validées dans la prise en charge des enfants nécessitant un traitement systémique, <p>malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des incertitudes sur le maintien de l'efficacité au-delà de 16 semaines et sur le profil de tolérance à long terme (exposition moyenne de 49 semaines dans l'étude OLE pour un suivi de 2 ans), <p>les spécialités DUPIXENT 200 mg et 300 mg (dupilumab) apportent chez l'enfant de 6 à 11 ans, comme chez l'adulte et l'adolescent, une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de la dermatite atopique sévère qui nécessite un traitement systémique.</p>
ISP	Il est attendu un impact supplémentaire de santé publique pour DUPIXENT dans sa nouvelle indication chez l'enfant de 6 à 11 ans.
Place dans la stratégie thérapeutique	Chez l'enfant de 6 à 11 ans, DUPIXENT (dupilumab) est un traitement de deuxième intention à réserver aux formes sévères de dermatite en échec d'un traitement topique dermocorticoïde.
Population cible	Au maximum 6 300 enfants âgés de 6 à 11 ans.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de DUPIXENT 200 mg et 300 mg (dupilumab), solution injectable en seringue préremplie sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication au « **traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique** ».

DUPIXENT (dupilumab) a obtenu une AMM dans cette indication le 25 novembre 2020. Le dupilumab est 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. C'est le 1^{er} traitement systémique ayant une AMM dans le traitement de la dermatite atopique de l'enfant.

DUPIXENT (dupilumab) a bénéficié en mars 2020 d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte chez l'enfant dans l'indication suivante : DUPIXENT est indiqué pour le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant (6 à 11 ans) qui nécessite un traitement systémique, en cas de contre-indication, d'échec ou d'intolérance aux traitements conventionnels. Entre le 26 août 2020 et le 24 mars 2021, 111 enfants ont été inclus dans la cohorte.

DUPIXENT (dupilumab) dispose déjà d'une AMM dans la dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique chez l'adulte (DUPIXENT 300 mg uniquement, AMM du 26 septembre 2017) et chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus (AMM du 01 août 2019). Contrairement à l'adulte et l'adolescent, l'indication de l'AMM chez l'enfant est limitée aux seules formes sévères.

Lors de l'examen de DUPIXENT (dupilumab) chez l'adulte et l'adolescent, la Commission avait considéré que son service médical rendu était :

- chez l'adulte (avis du 11 juillet 2018) :
 - important dans le traitement de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, **en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine**.
 - insuffisant en cas d'échec des traitements topiques et naïfs de traitements systémiques en l'absence de données comparatives robustes versus ciclosporine par voie orale.
- Chez l'adolescent (avis du 11 mars 2020) : important dans l'indication de l'AMM.

La Commission avait reconnu que DUPIXENT (dupilumab) apportait une amélioration du service médical rendu modérée (**ASMR III**) dans la stratégie de prise en charge :

- des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, **en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine** ;
- de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique.

Les spécialités DUPIXENT 200 mg et 300 mg (dupilumab) disposent aussi d'une AMM dans l'asthme (avis de la Commission du 11 décembre 2019) et DUPIXENT 300 mg (dupilumab) dispose d'une AMM dans la polyposse naso-sinusienne (avis de la Commission du 16 septembre 2020).

02 INDICATIONS

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.

03 POSOLOGIE

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

Posologie

Dermatite atopique

Adultes

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

Adolescents

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

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

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

Enfants âgés de 6 à 11 ans

Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les enfants âgés de 6 à 11 ans est détaillé dans le Tableau 1.

Tableau 2 : Schéma posologique du dupilumab pour administration sous-cutanée chez les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique sévère

Poids corporel du patient	Dose initiale	Doses suivantes
De 15 kg à moins de 60 kg	300 mg (une injection de 300 mg) au jour 1 puis 300 mg au jour 15	300 mg toutes les 4 semaines (1x/4 semaines) à partir de 4 semaines après la dose au jour 15*
60 kg et plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg toutes les 2 semaines (1x/2 semaines)

* la dose peut être augmentée à 200 mg 1x/2 semaines chez les patients ayant un poids corporel de 15 kg et moins de 60 kg selon l'évaluation du médecin. »

Le dupilumab peut être utilisé avec ou sans corticothérapie locale. Il est possible d'utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine, mais ils doivent être réservés aux zones sensibles, telles que le visage, le cou, et les zones intertrigineuses¹ ou les parties génitales.

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

04 BESOIN MEDICAL

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'adulte². On estime qu'environ 10 % des patients continuent d'avoir des manifestations d'eczéma à l'âge adulte. La prévalence de l'eczéma atopique 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^{3,4}.

Elle serait de 17 %, dans la population pédiatrique avec une prévalence de 3,3 % pour les formes sévères chez les enfants de 6-11 ans⁵.

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 fréquentes⁶. 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^{7,8,9,10}. 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 fréquentes¹¹. Chez

¹ Zones de plis.

² Hello M. et al. Dermatite atopique de l'adulte. La Revue de médecine interne 2016;37:91-9

³ Harrop J. et al. Eczema, atopy and allergen exposure in adults: A population-based study. Clin Exp Allergy 2007;37:526-35.

⁴ 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

⁵ EPI-CARE (Epidemiology of Children with Atopic Dermatitis Reporting on their Experience). Country report : France. 29 August 2019 (Annexe 9)

⁶ 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>

⁷ 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.

⁸ Karila C. Dermatite atopique et allergie : quels liens ? Atopic dermatitis and allergy. Archives de pédiatrie 20 (2013) 906-909.

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ Stalder J-F, Chavigny J-M. Dermatite atopique du nourrisson et de l'enfant. Concours Méd. 2016;138: 199-214

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-lésions¹². 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.

Les complications les plus fréquentes de la DA sont :

- Les surinfections :
 - par le staphylocoque doré dont les signes évocateurs sont un écoulement purulent, des lésions vésiculo-bulleuses et des croûtes jaunes¹³. 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)¹⁴. 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^{Erreur ! Signet non défini.}.
 - 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 cas¹⁵.

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^{16,17,18,19}, de même que la qualité de vie des familles^{20,21,22}.

La sévérité de la DA est définie selon des scores cliniques composites validés^{23,24} 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 :

¹² Yosipovitch G and Papoiu ADP. What causes itch in atopic dermatitis? *Curr. Allergy Asthma Rep* 2008.;8:306–311

¹³ Rangel SM, Paller AS. Bacterial colonization, overgrowth, and superinfection in atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2018;36:641-647.

¹⁴ Leung DY. Why is eczema herpeticum unexpectedly rare? *Antiviral Res*. 2013;98:153-7.

¹⁵ Miyashiro D, Sanches JA. Erythroderma: a prospective study of 309 patients followed for 12 years in a tertiary center. *Sci Rep*. 2020;10:9774.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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.

¹⁸ Chamlin SL, Frieden IJ, Williams ML, Chren MM. Effects of atopic dermatitis on young American children and their families. *Pediatrics*. 2004;114:607-11.

¹⁹ Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:226-32.

²⁰ 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.

²¹ 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-

²² 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.

²³ **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.

²⁴ **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.

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^{1,25}.

L'objectif de la prise en charge est globalement d'améliorer la qualité de vie des patients en traitant les lésions cutanées, en prévenant le risque de surinfection lors des poussées, de rechutes précoces et de xérodermie. Il convient de traiter tous les patients hors poussées inflammatoires par des mesures adjuvantes (hygiène, émoullients) et de traiter précocement les rechutes.

Selon les recommandations internationales^{26,27,28,29}, 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 wrapping³⁰ » en cas de réponse insuffisante. Le tacrolimus topique (PROTOPIC) a une AMM dans le traitement de la DA sévère de l'enfant en cas d'échec ou de contre-indication des dermocorticoïdes et il est proposé dans les recommandations à ce stade de la stratégie, toutefois, la Commission de la Transparence a considéré que son service médical rendu dans cette tranche d'âge était insuffisant (avis du 22 mai 2019). Par conséquent, il n'est pris en charge par la solidarité nationale en France que chez l'adulte.

La photothérapie, qui peut être une option thérapeutique chez l'adulte, en particulier dans la prise en charge de la phase chronique et en deuxième ligne dans les poussées aiguës en cas d'échec des traitements locaux, est utilisée de façon 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^{31,32}.

En cas d'échec de ces traitements, on a recours à des immunosuppresseurs systémiques parmi lesquels la ciclosporine utilisée en première intention (mais non recommandée par l'AMM chez les patients de moins de 16 ans) et deux médicaments sans AMM, le méthotrexate et l'azathioprine^{32,33, 34}. Dans la population pédiatrique, l'utilisation de ces molécules repose sur un niveau de preuve faible et doit être limitée dans le temps en raison d'un profil de tolérance à long terme défavorable.

Dans la dermatite atopique (DA) sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans nécessitant un traitement systémique, c'est-à-dire insuffisamment contrôlée par des traitements topiques,

²⁵ Karimkhani C. *et al.* Global burden of skin disease as reflected in Cochrane Database of Systematic Reviews. *JAMA Dermatol* 2014;150:945–51.

²⁶ Wollenberg A. *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J EADV* 2018;32:657–682

²⁷ Wollenberg A. *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J EADV* 2018;32:850–878

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.

²⁹ 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

³⁰ « 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.

³¹ Hello M., Aubert H., Bernier C., Néel A. and Barbarot S. Dermatite atopique de l'adulte. *Rev. Médecine Interne* 2016;37:91–99.

³² 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

³³ 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.

³⁴ 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.

le besoin médical est actuellement partiellement couvert par la ciclosporine et d'autres immunosuppresseurs systémiques (méthotrexate et azathioprine), qui sont proposés hors AMM sur la base des recommandations internationales de prise en charge. Ces traitements ne peuvent toutefois être administrés au long cours du fait de leur toxicité. Par conséquent, il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives efficaces (sur les lésions cutanées, la prévention du risque de surinfection lors des poussées, des rechutes précoces et de la xérodermie), bien tolérées et qui améliorent la qualité de vie des enfants atteints de DA.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de DUPIXENT (dupilumab) sont les médicaments, ou toute autre thérapeutique, utilisés dans la DA sévère de l'enfant nécessitant un traitement systémique (soit après échec des traitements topiques).

05.1 Médicaments

DUPIXENT (dupilumab) est le premier traitement immunosuppresseur systémique ayant une AMM dans le traitement de la DA sévère de l'enfant de 6 à 11 ans nécessitant un traitement systémique. D'autres traitements systémiques sont proposés dans les recommandations internationales^{32,33,34} et utilisés en pratique hors AMM. Il s'agit de la ciclosporine (AMM uniquement chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans, SMR important), du méthotrexate et l'azathioprine. De ce fait, ils sont retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La photothérapie n'est pas recommandée chez l'enfant, elle n'est donc pas retenue comme un CCP.

► Conclusion

Dans l'indication de l'AMM chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans, les immunosuppresseurs systémiques (ciclosporine, méthotrexate et azathioprine), utilisés hors AMM sur la base des recommandations en vigueur de prise en charge de la DA de l'enfant sont des comparateurs cliniquement pertinents de DUPIXENT (dupilumab). Toutefois, leur toxicité limite leur utilisation au long cours.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

DUPIXENT (dupilumab) dispose d'une AMM aux états-unis chez l'enfant dans la DA avec une indication plus large qu'en Europe : traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez les patients âgés de 6 ans et plus qui ont une réponse insuffisante aux traitements topiques ou chez qui ces traitements ne peuvent être utilisés. DUPIXENT (dupilumab) peut être administré avec ou sans corticothérapie locale.

► Prise en charge en Europe

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	En cours
Allemagne	En cours	En cours
Pays-Bas	En cours	En cours
Belgique	En cours	En cours
Espagne	En cours	En cours
Italie	En cours	En cours

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Rappel des précédentes évaluations dans la dermatite atopique :

► Chez l'adulte

Date de l'avis (motif de la demande)	11 juillet 2018 (inscription – DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie)
Indication	DUPIXENT est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
SMR	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 <i>versus</i> ciclosporine par voie orale.
Place dans la stratégie thérapeutique	La spécialité DUPIXENT (dupilumab) est le premier traitement systémique biologique ayant l'AMM dans le traitement de la dermatite atopique. C'est un traitement systémique de seconde intention à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.
ASMR	La Commission considère que DUPIXENT (dupilumab), solution injectable en seringue préremplie, 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.
Etudes demandées	Dans ce contexte, la Commission souhaite la mise en place d'un recueil de données descriptives sur les patients débutant un traitement par dupilumab. L'objectif de cette étude serait notamment de décrire : - les caractéristiques des patients et les traitements systémiques préalablement reçus, - les modalités de prescription et les traitements concomitants utilisés. La Commission souhaite disposer des résultats de cette étude dans un délai maximal de 3 ans. Elle souhaite également que lui soit transmise pour le prochain renouvellement d'inscription une revue bibliographique de l'ensemble des données d'efficacité et de tolérance à long terme, au-delà d'un an de traitement.

► Chez l'adolescent

Date de l'avis (motif de la demande)	11 mars 2020 (nouvelle indication – DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie et DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli)
Indication	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique.
SMR	Important dans l'indication « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique ».
Place dans la stratégie thérapeutique	DUPIXENT (dupilumab) est un traitement de deuxième intention à réserver aux formes modérées à sévères de DA de l'adolescent en échec des traitements topiques.
ASMR	Les spécialités DUPIXENT 200 mg et 300 mg (dupilumab) apportent une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 et plus qui nécessite un traitement systémique.
Etudes demandées	Sans objet.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de DUPIXENT (dupilumab) dans l'extension d'indication à la dermatite atopique (DA) **sévère** de l'enfant âgé de 6 à 11 ans repose sur 2 études cliniques réalisées chez des enfants insuffisamment contrôlés par des traitements topiques :

- **Une étude de phase III (R668-AD-1652)**, de supériorité, *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, qui avait pour objectif d'évaluer à 16 semaines l'efficacité et la tolérance du dupilumab en association à des dermocorticoïdes (DC), utilisé selon 2 schémas posologiques : 100 mg/200 mg de dupilumab toutes les 2 semaines selon le poids des patients à l'inclusion ou 300 mg de dupilumab toutes les 4 semaines quel que soit le poids des patients ;
- **L'étude d'extension ouverte OLE (R668-AD-1434)**, ayant pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité (critère de jugement secondaire) du dupilumab à long-terme (5 ans). Cette étude regroupe des patients issus de l'étude clinique de phase III R668-AD-1652 et des patients issus de l'étude de pharmacocinétique R668-AD-1412 (étude non présentée). Le laboratoire présente une analyse intermédiaire à 2 ans. Après un amendement du protocole, tous les patients de l'étude ont été traités par le dupilumab à la dose de 300 mg toutes les 4 semaines.

Par ailleurs, le laboratoire a fourni les données de l'ATU. Sur les 34 enfants inclus dans la cohorte, des données sont disponibles seulement pour 4 enfants. Par conséquent, elles sont trop parcellaires pour être décrites dans le présent avis.

08.1 Rappel des données chez l'adulte et l'adolescent

8.1.1 Données chez l'adulte

Chez l'adulte, la demande d'inscription de DUPIXENT (dupilumab) a été limitée au « traitement des patients adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique en situation d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements systémiques disponibles ».

► Efficacité

Cette demande reposait essentiellement sur les résultats d'une étude de phase III, randomisée (1 :1 :1), ayant comparé 2 schémas d'administrations du dupilumab associé à un DC à l'association placebo + DC en termes d'efficacité et de tolérance (étude CAFE).

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 ou celle-ci n'était pas appropriée (contre-indication ou médicalement déconseillée). Seul le schéma posologique d'une injection toutes les 2 semaines (Q2W), validé par l'AMM, a été pris en compte. Au total 325 patients ont été randomisés, dont 107 dans le groupe dupilumab Q2W + DC et 108 dans le groupe placebo + DC.

L'association dupilumab Q2W + DC a été supérieure au placebo + DC sur le pourcentage de répondeurs EASI 75 à S16 (critère de jugement principal) avec 62,6 % de répondeurs versus 29,6 %, soit une différence de 33 %, IC_{95%} = [20,4 ; 45,6], ($p < 0,0001$). Les résultats ont également montré la supériorité du groupe dupilumab + DC par rapport au placebo + DC sur les principaux critères de jugement secondaires, dont la réduction du score NRS de prurit, la réduction du SCORAD, la réduction de score IGA, l'amélioration de la qualité de vie (DLQI) et la réduction du score HADS évaluant le niveau d'anxiété et de dépression des patients. La supériorité du groupe dupilumab sur l'amélioration des scores de sévérité des lésions cutanées, sur la diminution du prurit et sur l'augmentation de la qualité de vie était cliniquement pertinente.

Les études CHRONOS, SOLO 1, SOLO 2 et SOLO CONTINUE étaient des études de phase III *versus* placebo, randomisés, en double aveugle, réalisés dans la population de l'AMM, soit chez les patients atteints de DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique. Les patients inclus dans ces études 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 co-critères de jugement principaux, le pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 avec une réduction d'au moins 2 points entre l'inclusion et S16 et le pourcentage de répondeurs EASI 75 entre l'inclusion et S16. Les résultats, cohérents avec ceux de l'étude CAFE, ont montré la supériorité du dupilumab par rapport placebo avec une différence moyenne du pourcentage de répondeurs 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* ont suggéré 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 ciclosporine n'était pas appropriée (échec, intolérance, contre-indication ou médicalement déconseillée) ou ayant reçu précédemment du méthotrexate et de l'azathioprine.

► Tolérance

Dans les cinq études cliniques retenues dans l'analyse, les événements indésirables graves sous dupilumab ont été de l'ordre de 1 à 4 % et moins de 1 % ont nécessité un arrêt de traitement.

Les principaux événements indésirables liés au dupilumab ont été des rhinopharyngites, des réactions au site d'injection, des conjonctivites allergiques, des blépharites ainsi que des infections herpétiques et une hyper-éosinophilie transitoire. Des anticorps anti-dupilumab ont été observés chez 5 à 6 % des malades sans qu'il n'y ait de différence d'efficacité observée selon la présence ou non de ces anticorps.

Les observations faites au cours de la période d'ATU ont confirmé ces données de tolérance.

8.1.2 Données chez l'adolescent

► Efficacité

La demande d'inscription de l'extension de l'indication de DUPIXENT (dupilumab) dans la DA de l'adolescent à partir de 12 ans a reposé principalement sur une étude de phase III de supériorité ayant comparé au placebo le dupilumab administré toutes les 2 semaines (Q2W, posologie validée par l'AMM) ou 4 semaines (Q4W, hors AMM) après une dose de charge, en monothérapie. Cette étude randomisée, en double-aveugle d'une durée de 16 semaines, a inclus 251 adolescents (12 à

17 ans) atteints de dermatite atopique modérée à sévère (IGA \geq 3, EASI \geq 16 surface corporelle atteinte \geq 10 % et NRS \geq 4) insuffisamment contrôlés par des traitements topiques. Les patients qui avaient reçu un traitement systémique étaient sevrés de leur traitement avant l'inclusion. Dans le groupe dupilumab Q2W, la posologie était celle retenue dans l'AMM en fonction du poids soit, pour les patients avec un poids < 60 kg, une dose de charge de 400 mg le premier jour puis 200 mg par injection sous-cutanée (SC) toutes les 2 semaines, et pour les patients avec un poids \geq 60 kg, une dose de charge de 600 mg le premier jour puis 300 mg SC toutes les 2 semaines. Les critères de jugement principaux et secondaires ont été analysés selon une séquence hiérarchique qui a également pris en compte les 2 schémas posologiques.

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

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

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

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

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

► Tolérance

Le profil de tolérance du dupilumab chez l'adolescent dans la DA dans l'étude a été comparable à celui connu chez l'adulte, il s'agissait principalement de réactions au site d'injection, une conjonctivite, un herpès oral, une hyperéosinophilie, une céphalée, une conjonctivite allergique, un prurit oculaire et une blépharite. Les résultats de l'étude d'extension OLE regroupant des patients issus de toutes les études avec le dupilumab réalisées chez des patients ayant une DA, ont mis en évidence un profil de tolérance similaire pour une exposition moyenne de 52 semaines. L'effet cancérogène est un risque important potentiel nécessitant une surveillance.

08.2 Efficacité chez l'enfant

8.2.1 Etude R668-AD-1652 (versus placebo)

Référence	Etude R668-AD-1652 Versus placebo
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03345914
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du dupilumab par rapport au placebo, en association aux DC, chez les enfants âgés entre 6 à 11 ans ayant d'une DA sévère.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité <i>versus</i> placebo, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique, stratifiée sur le poids à l'inclusion (< 30 kg / \geq 30 kg) et sur la région géographique (Amérique du Nord / Europe).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 17 novembre 2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 28 juin 2019

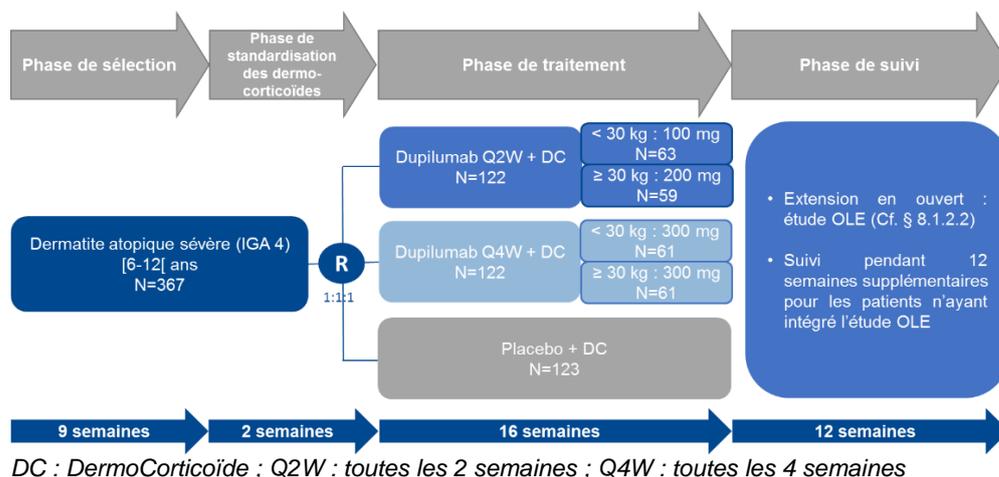
	<p>Durée de l'étude : 16 semaines de traitement + 12 semaines de suivi (ou inclusion dans l'étude d'extension en ouvert OLE)</p> <p>Etude réalisée dans 61 centres répartis en Amérique du Nord (Etats-Unis et Canada) et en Europe (26 centres dans 4 pays [Pologne, Grande Bretagne, République Tchèque et Allemagne] ayant inclus un nombre total de 142 patients [39 %] sur les 367 patients de l'étude). Aucun centre français.</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfants âgés de 6 à 11 ans au moment de l'inclusion, ▪ Diagnostic de DA selon les recommandations de l'Académie Américaine de Dermatologie³⁵ lors de la visite d'inclusion, ▪ DA chronique diagnostiquée depuis au moins 1 an avant la visite de sélection, ▪ Score IGA³⁶ = 4 à la visite de sélection et aux visites d'inclusion, ▪ Score EASI ≥ 21 à la visite de sélection et aux visites d'inclusion, ▪ Score BSA (surface corporelle atteinte) ≥ 15 % à la visite de sélection et aux visites d'inclusion, ▪ Score NRS³⁷ ≥ 4 aux visites d'inclusion, ▪ Antécédents documentés et récents (dans les 6 mois avant l'inclusion) de réponse insuffisante à un ou plusieurs médicaments topiques pour la dermatite atopique, ▪ Ayant appliqué une dose fixe d'un émollient topique (hydratant) deux fois par jour pendant au moins les 7 jours précédant immédiatement l'initiation du traitement.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement par le crisaborole dans les 2 semaines avant l'instauration du traitement, ▪ Antécédents d'effets indésirables importants aux corticostéroïdes topiques d'activité modérée (i.e. intolérance au traitement, réactions d'hypersensibilité, atrophie cutanée significative, effets systémiques) rapportés par l'investigateur ou le médecin traitant du patient, ▪ Utilisation d'un des traitements suivants dans les 4 semaines précédant la visite d'inclusion : immunosuppresseurs/immunomodulateurs (i.e. corticoïdes systémiques, ciclosporine, mycophénolate-mofétil, interféron gamma, inhibiteurs de Janus kinases, azathioprine, méthotrexate, etc.), photothérapie pour le traitement de la DA, ou ayant expérimenté une situation ayant, selon l'investigateur, potentiellement requis un tel traitement, ▪ Poids < 15 kg à l'inclusion, ▪ Photothérapie ▪ Infection active chronique ou aiguë nécessitant un traitement par antibiotiques systémiques, antiviraux, antiprotozoaires ou antifongiques dans les 2 semaines précédant la visite d'inclusion.
Schéma de l'étude	<p>L'étude était composée de 4 phases (Figur) :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. phase de sélection pouvant durer jusqu'à 9 semaines. 2. phase de standardisation des DC de 2 semaines. 3. phase de traitement de 16 semaines. 4. phase de suivi de 12 semaines. <p>A la fin de la phase de traitement, soit les patients étaient inclus dans l'étude d'extension ouverte OLE (Cf. § Erreur ! Source du renvoi introuvable.), soit ils étaient suivis pendant 12 semaines supplémentaires sans recevoir de traitement.</p>

³⁵ Eichenfield, L. F. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. Allergy 2004;59:86–92

³⁶ **Score IGA (« Investigator's Global Assessment »)** : Score d'évaluation globale par l'investigateur de la sévérité des lésions selon une échelle de 0 à 4 (état le plus sévère). Un score IGA de 0 correspond à l'absence de lésions (patient blanchi), tandis qu'un score de 1 correspond à un patient quasiment blanchi.

³⁷ **Score NRS de prurit (« Numérical Rating Scale pruritus »)** : Score d'évaluation par les patients de l'intensité maximale des démangeaisons dans les 24 h précédentes selon une échelle visuelle de 0 (absence de prurit) à 10 (intensité très forte). Une variation de 3 à 4 points est considérée comme cliniquement significative.

Figure 1 : Schéma de l'étude R668-AD-1652



Les patients ont été randomisés selon un ratio 1: 1: 1 pour recevoir soit le dupilumab toutes les deux semaines et en fonction du poids (Q2W), soit le dupilumab toutes les 4 semaines (Q4W), soit le placebo avec les schémas posologiques suivantes :

▪ **Groupe dupilumab Q2W + DC :**

- patients < 30 kg : dose de charge de 200 mg le premier jour puis 100 mg par injection sous-cutanée (SC) toutes les 2 semaines de S2 à S14 (non retenu par l'AMM),
- patients ≥ 30 kg : dose de charge de 400 mg le premier jour puis 200 mg par injection sous-cutanée (SC) toutes les 2 semaines de S2 à S14 (dose d'entretien retenue par l'AMM),

▪ **Groupe dupilumab Q4W + DC* :**

- Pour tous les patients : dose de charge de 600 mg le premier jour puis 300 mg par injection sous-cutanée (SC) toutes les 4 semaines de S4 à S12. Afin de maintenir le caractère en double aveugle de l'étude, les patients du groupe dupilumab Q4W recevaient une injection SC de placebo entre les doses de dupilumab de S2 à S14,

▪ **Groupe « placebo + DC » :**

- patients < 30 kg : la moitié a reçu une dose de placebo équivalente à 100 mg de dupilumab Q2W et l'autre moitié a reçu une dose de placebo équivalente à 300 mg de dupilumab Q4W.
- patients ≥ 30 kg : la moitié a reçu une dose de placebo équivalente à 200 mg de dupilumab Q2W et l'autre moitié a reçu une dose de placebo équivalente à 300 mg de dupilumab Q4W
- Comme pour les groupes traités par le dupilumab, les patients ont reçu une quantité double correspondant à la dose de charge lors du premier jour de traitement.

* **Remarque :** le schéma dupilumab Q4W en dose d'entretien a été retenu par l'AMM mais la dose de charge retenue est de 300 mg à 15 jours d'intervalle au lieu d'une dose de 600 mg le premier jour puis le traitement d'entretien 4 semaines après.

Traitements concomitants :

L'ensemble des patients devait débiter l'application quotidienne d'un DC d'activité modérée selon un protocole standardisé dès le 14^{ème} jour précédant la phase de traitement. La fréquence d'application était ensuite ajustée selon la réponse clinique. Ainsi, la fréquence d'utilisation du DC diminuait à 3 fois par semaine dès que le patient avait atteint un score IGA de 2 ou moins et le traitement par DC était arrêté pour un score IGA 0. En cas de réapparition des lésions, le traitement par un DC était réinstauré.

Pendant les 7 jours précédant la phase de traitement, tous les patients devaient

Traitements étudiés

	<p>avoir appliqué des émoullients au moins deux fois par jour consécutivement. Après la randomisation, ils devaient continuer à utiliser des émoullients pendant toute la durée de l'étude.</p> <p><u>Un traitement de secours</u> pouvait être administré au cours de l'étude uniquement aux patients ayant un score IGA de 4 ou ayant des symptômes intolérables. Les investigateurs devaient prescrire, dans un premier temps, un traitement topique (par exemple, un DC d'activité forte) et prescrire un médicament systémique uniquement pour les patients n'ayant pas répondu de manière adéquate après au moins 7 jours à ce traitement topique. Tant que le traitement de secours consistait en des médicaments topiques, les patients pouvaient poursuivre le traitement à l'étude. L'utilisation de DC d'activité très forte était interdite, même en tant que traitement de secours, car leur utilisation n'est pas recommandée chez les patients de moins de 12 ans.</p>
Co-critères de jugement principaux	<p><u>Analyse hiérarchisée des co-critères de jugement principaux (Cf. Tableau) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 (sur une échelle de 5 points) entre l'inclusion et S16 ; ▪ pourcentage de répondeurs EASI 75 entre l'inclusion et S16.
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés (Tableau) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ variation en pourcentage du score EASI entre l'inclusion et S16 ; ▪ pourcentage de répondeurs EASI 50 à S16 ; ▪ intensité du prurit évaluée par le patient par la variation en pourcentage du score de prurit (NRS) moyen hebdomadaire entre l'inclusion et S16. ▪ pourcentage de patients répondeurs NRS (amélioration \geq 4 points) moyen hebdomadaire à S16 ; ▪ pourcentage de répondeurs NRS (amélioration \geq 3 points) moyen hebdomadaire à S16 ; ▪ pourcentage de répondeurs EASI 90 à S16 ; ▪ variation du score POEM entre l'inclusion et S16³⁸ ; ▪ variation du score C-DLQI entre l'inclusion et S16³⁹ ; ▪ variation en pourcentage du score SCORAD entre l'inclusion et S16. <p><u>Autres critères de jugement secondaires (compte tenu de leur caractère exploratoire, ces données ne seront pas présentées) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Efficacité</u> <ul style="list-style-type: none"> o variation en pourcentage du score BSA (surface corporelle atteinte) de l'inclusion à S16 ; o délai d'apparition d'une amélioration du score NRS \geq 4 points ; o délai d'apparition d'une amélioration du score NRS \geq 3 points ; - <u>Traitements topiques pour la dermatite atopique :</u> <ul style="list-style-type: none"> o pourcentage de jours sans traitement par un dermocorticoïde entre l'inclusion et S16 ; o dose hebdomadaire moyenne en grammes de dermocorticoïdes d'activité faible à modérée entre l'inclusion et S16 ; o dose hebdomadaire moyenne en grammes de dermocorticoïdes d'activité forte entre l'inclusion et S16 ;

³⁸ **POEM (« Patient Oriented Eczema Measure »)** : échelle de score items évaluant les symptômes de la dermatite atopique de l'enfant et de l'adulte. Elle comporte 7 items évaluant la sécheresse, le prurit, la desquamation, la fissuration, la perte de sommeil, les hémorragies et le suintement, sur la base de la fréquence des symptômes la semaine précédente (0 = aucun jour, 1 = 1 à 2 jours, 2 = 3 à 4 jours, 3 = 5 à 6 jours et 4 = tous les jours. Le score total est la somme des scores individuels soit un score total de 0 à 28.

Une correspondance a été établie avec la sévérité des lésions :

- 0 à 2 = clair, presque clair
- 3 à 7 = eczéma léger
- 17 à 24 = eczéma sévère

25 à 28 = eczéma très sévère.

³⁹ **C-DLQI (« Children's Dermatology Life Quality Index »)** : échelle comportant 10 items évaluant la qualité de vie de l'enfant en dermatologie, appréciée sur le rappel de la semaine précédente. Chaque item est coté de 0 à 3 et le score total correspond à la somme des scores individuels soit un score total allant de 0 à 30 (qualité de vie très affectée). Une différence \geq 4 points est considérée comme cliniquement pertinente.

	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Qualité de vie</u> <ul style="list-style-type: none"> o variation du score DFI entre l'inclusion et S16 ; o variation du score PROMIS-anxiété pédiatrique court⁴⁰ entre l'inclusion et S16 ; o variation du score PROMIS-dépression pédiatrique court⁴¹ entre l'inclusion et S16.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Il a été estimé qu'avec 80 patients dans chacun des 3 groupes, l'étude pourrait fournir, par un test bilatéral avec un niveau de confiance de 95 % :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une puissance de 97 % pour détecter une différence de 23 % entre le dupilumab Q2W + DC et le placebo + DC pour le pourcentage de répondeurs IGA = 0 à 1 à S16, en supposant que les pourcentages soient respectivement de 28 % et 5 % pour dupilumab et le placebo ; - une puissance de 87 % pour détecter une différence de 17 % entre le dupilumab Q4W + DC et le placebo + DC pour le pourcentage de répondeurs IGA = 0 à 1 à S16, en supposant que les pourcentages soient respectivement de 22 % et 5 % pour dupilumab et le placebo ; - une puissance de 99 % pour détecter une différence de 51 % entre le dupilumab Q2W + DC et le placebo + DC pour le pourcentage de répondeurs EASI 75 à S16, en supposant que les pourcentages soient respectivement de 68 % et 17 % pour dupilumab et le placebo ; - une puissance de 99 % pour détecter une différence de 45 % entre le dupilumab Q4W + DC et le placebo + DC pour le pourcentage de répondeurs EASI 75 à S16, en supposant que les pourcentages soient respectivement de 62 % et 17 % pour dupilumab et le placebo. <p>En raison d'une erreur commise par inadvertance, il est possible que pour 68 patients, la procédure du double aveugle ait été levée, le personnel de certains sites investigateurs ayant pu voir le nom du traitement administré. A la suite à cette erreur, 90 patients supplémentaires ont été inclus dans l'étude afin de garantir une puissance suffisante pour les analyses de sensibilité qui excluent les patients pour lesquels le double aveugle a été potentiellement levé. Au total, 330 patients (110 patients par groupe) devaient être randomisés dans l'étude selon un ratio 1:1:1, dont 262 patients (80, 91 et 91 dans respectivement les groupes « dupilumab Q2W + DC », « dupilumab Q4W + DC » et « placebo + DC ») traités avec certitude en aveugle. Avec cette taille d'échantillon, la puissance pour les co-critères d'évaluation principaux serait alors supérieure à 90 %.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population en intention de traiter (ITT, <i>Intention to Treat</i>) : ensemble des patients randomisés dans un groupe de traitement ; - Population en intention de traiter modifiée (ITTm) : ensemble des patients randomisés dans un groupe de traitement, à l'exclusion des patients pour lesquels le double aveugle a été levé par inadvertance. Cette population a été ajoutée au protocole quand la levée potentielle du double aveugle a été suspectée pour 68 patients inclus ; - Population per protocol (PP) : ensemble des patients de la population en ITT à l'exclusion des patients ayant eu une déviation majeure au protocole*, y compris les patients pour lesquels le double aveugle a été possiblement levé par inadvertance ; - Population de tolérance : ensemble des patients ayant reçu au moins 1 injection de dupilumab. <p><u>Analyse des critères de jugement</u></p> <p>La population ITT correspondait à la population principale des analyses d'efficacité. Les populations ITTm et PP ont été utilisées pour réaliser des analyses de sensibilité sur les co-critères principaux et certains critères secondaires. Les analyses de tolérance ont été menées sur la population de tolérance.</p>

⁴⁰ **PROMIS-anxiété** : score comportant 6 items évalués chacun par le patient de 0 (jamais) à 5 (très souvent). Le score total est la somme des scores individuels soit un score total variant de 0 à 30.

⁴¹ **PROMIS-dépression** : score comportant 6 items évalués chacun par le soignant de 0 (jamais) à 5 (très souvent). Le score total est la somme des scores individuels soit un score total variant de 0 à 30.

Les critères principaux et secondaires ont été testés selon une séquence hiérarchique, en testant le groupe « dupilumab Q2W + DC » par rapport au placebo puis le groupe « dupilumab Q4W+ DC » par rapport au placebo pour chaque série de critères. Chaque hypothèse n'a été formellement testée que si la précédente était significative. L'ordre de la séquence hiérarchique est présenté ci-dessous (Tableau).

Le test de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté selon les strates de randomisation (poids des patients et région géographique) a été utilisé pour comparer les proportions de patients atteignant un des co-critères principaux d'efficacité. Les critères de Mantel-Fleiss ont été testés et si non vérifiés, des analyses de sensibilité incluant chaque facteur séparément dans le test de Cochran-Mantel-Haenszel ont été réalisées.

Pour les co-critères principaux et les critères secondaires d'efficacité, **l'approche hiérarchique** (voir Tableau 1) a été appliquée pour tenir compte de la multiplicité des tests, nécessitant une significativité statistique avec un seuil bilatéral fixé à 0,05.

Les critères secondaires binaires d'efficacité ont été analysés avec la même approche que celle utilisée pour l'analyse des critères principaux. Les critères secondaires continus ont été analysés en utilisant un modèle de covariance (ANCOVA) avec imputations multiples pour les données manquantes.

Un patient était considéré comme « non-répondeur » si :

- celui-ci sortait de l'étude (à partir du moment de sa sortie d'étude) ;
- un traitement de secours était utilisé (à partir du moment où ce traitement était utilisé) ;
- les données étaient manquantes à S16.

Des analyses de sensibilité ont été menées en excluant les données des patients ayant eu recours à des traitements de secours ou avec des données manquantes. Il n'y a pas eu d'analyse intermédiaire.

Des analyses en sous-groupes ont aussi été effectuées selon les caractéristiques démographiques des patients, les caractéristiques de la maladie, et les traitements antérieurs, notamment les immunosuppresseurs.

Tableau 1 : Ordre des tests hiérarchiques sur les critères de jugement principaux et secondaires - Etude R668-AD-1652

Critères de jugement (évalués entre l'inclusion et S16)		Comparaison au placebo : ordre des tests en fonction des groupes dupilumab	
		dupilumab Q4W + DC	dupilumab Q2W + DC
Co-critères de jugement principaux	Pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1	7	1
	Pourcentage de répondeurs EASI 75	8	2
Critères de jugement secondaires	Variation en pourcentage du score EASI par rapport à l'inclusion	9	3
	Pourcentage de répondeurs EASI 50	10	4
	Variation en pourcentage du score de prurit (NRS) moyen hebdomadaire par rapport à l'inclusion	11	5
	Pourcentage de répondeurs NRS (amélioration ≥ 4 moyen hebdomadaire)	12	6
	Pourcentage de répondeurs NRS (amélioration ≥ 3 points) moyen hebdomadaire	15	13
	Pourcentage de répondeurs EASI 90	16	14
	Variation du score POEM par rapport à l'inclusion	20	17
	Variation du score C-DLQI par rapport à l'inclusion	21	18
	Variation du score SCORAD par rapport à l'inclusion	22	19

Résultats :

► Effectifs

Au total, 367 enfants ont été randomisés (population ITT) :

- 122 dans le groupe dupilumab Q2W + DC,
- 122 dans le groupe dupilumab Q4W + DC,
- 123 dans le groupe placebo + DC.

A la date du gel de base (28 juin 2019), parmi les 367 enfants randomisés :

- 351 avaient terminé l'étude,
- 5 avaient été randomisés mais n'avaient pas été traités (2 dans le groupe placebo + DC, 2 dans le groupe dupilumab Q4W + DC et 1 dans le groupe dupilumab Q2W + DC),
- 16 avaient interrompu le traitement avant 16 semaines (9 dans le groupe placebo + DC, 4 dans le groupe dupilumab Q4W + DC et 3 dans le groupe dupilumab Q2W + DC).

La majorité des enfants (96,2 %) est entrée dans l'étude d'extension OLE.

Les effectifs dans les différentes populations d'analyse sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Effectifs des différentes populations d'analyse – Etude R668-AD-1652

n (%)	Placebo + DC (n = 123)	dupilumab + DC			Total (n = 367)
		Q4W (n = 122)	Q2W (n = 122)	Total dupilumab (n = 244)	
Patients ayant reçu le traitement	121 (98,4)	120 (98,4)	121 (99,2)	241 (98,8)	362 (98,6)
Population ITT	123 (100)	122 (100)	122 (100)	244 (100)	367 (100)
Population ITTm	104 (84,5)	103 (84,4)	92 (75,4)	195 (79,9)	299 (81,5)
Population PP	98 (79,7)	98 (80,3)	85 (69,7)	183 (75,0)	281 (76,6)
Population de tolérance	120 (97,6)	120 (98,4)	122 (100)	242 (99,2)	362 (98,6)
Patients ayant reçu la totalité du traitement à l'étude					
Oui	114 (92,7)	118 (96,7)	119 (97,5)	237 (97,1)	351 (95,6)
Non	9 (7,3)	4 (3,3)	3 (2,5)	7 (2,9)	16 (4,4)
Raison de l'arrêt					
<i>E^a</i>	1 (0,8)	0	1 (0,8)	1 (0,4)	2 (0,5)
<i>Manque d'efficacité^b</i>	2 (1,6)	0	0	0	2 (0,5)
<i>Patient mal stratifié</i>	0	0	1 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,3)
<i>Patient randomisé par erreur</i>	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)	3 (0,8)
<i>Utilisation d'un traitement non autorisé</i>	1 (0,8)	1 (0,8)	0	1 (0,4)	2 (0,5)
<i>Retrait du consentement</i>	4 (3,3)	2 (1,6)	0	2 (0,8)	6 (1,6)
Patients ayant poursuivi l'étude d'extension OLE					
Oui	117 (95,1)	119 (97,5)	117 (95,9)	236 (96,7)	353 (96,2)

a : Un sujet du groupe « dupilumab Q2W + DC » a interrompu le traitement de l'étude en raison de l'évènement indésirable « conjonctivite bactérienne », mais n'a pas été pris en compte dans le tableau ci-dessus en raison d'une erreur de saisie de données sur le formulaire de fin de traitement.

b : Un des 2 patients comptés comme ayant arrêté le traitement en raison d'un manque d'efficacité a également rapporté un arrêt en raison d'un l'évènement indésirable à type d'exacerbation de la dermatite atopique.

▀ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les différents groupes de traitement (voir Tableau 3).

Les enfants étaient âgés de 8,5 ans en moyenne avec 47,7 % des enfants âgés de 6 à 8 ans et 52,3 % âgés de 9 à 11 ans. La répartition enfants entre filles et garçons était équilibrée.

Les enfants avaient un poids moyen de 31,5 kg avec une répartition équilibrée entre les enfants de moins de 30 kg et ceux de 30 kg et plus.

Pour la majorité des enfants (94,8 %), le diagnostic de DA avait été fait avant l'âge de 5 ans. Ils avaient une DA sévère comme en témoignent une surface corporelle atteinte moyenne de 57,6 %, un score EASI moyen de 37,9 (score de 0 à 72), un score de prurit NRS = 7,8 (score de 0 à 10) et un score C-DLQI moyen de 15,1 (score de 0 à 30).

L'ensemble des enfants avait reçu au moins un traitement antérieur de la DA. Il s'agissait dans la majorité des cas de DC (99,7 %), d'antihistaminiques (79,6 %) et d'émollients (54,1 %) (voir Tableau 4).

Un tiers des enfants avait reçu un traitement systémique avant l'inclusion dans l'étude (32,6 %) : 19,9 % avaient reçu un corticostéroïde et 16,9 % un immunosuppresseur, principalement la ciclosporine (11,0 %) et le méthotrexate (5,8 %). Plus de la moitié des enfants précédemment traités par la ciclosporine (58,8 %) l'avait utilisée pendant plus de 12 semaines. Une efficacité insuffisante a été la principale raison d'arrêt du traitement (56,5 %).

► Traitements concomitants au cours de l'étude

La totalité des enfants a reçu au moins un traitement concomitant au traitement de l'étude. Il s'agissait dans la majorité des cas de DC (100 %), d'antihistaminiques (74,3 %) et d'émollients (53,0 %). Les DC utilisés étaient majoritairement d'activité faible (52,8 %) à modérée (77,6 %).

Au total, 8/244 (3,3 %) enfants des groupes dupilumab + DC et 24/123 (19,5 %) enfants du groupe placebo + DC ont eu au moins un traitement de recours et 9 enfants du groupe placebo + DC ont eu recours à un traitement systémique *versus* 1 dans le groupe dupilumab + DC.

Le pourcentage de jours moyen sans utilisation de DC jusqu'à la semaine 16 a été de 0,20 (\pm 0,23) % dans le groupe dupilumab Q4W + DC, de 0,19 (\pm 0,21) % dans le groupe dupilumab Q2W + DC et de 0,11 (\pm 0,18) dans le groupe placebo + DC.

La dose hebdomadaire moyenne de DC faible jusqu'à la semaine 16 a été de 15,0 (\pm 1,36) grammes dans le groupe dupilumab Q4W + DC, de 14,4 (\pm 1,38) grammes dans le groupe dupilumab Q2W + DC et de 20,1 (\pm 1,37 grammes) dans le groupe placebo + DC.

Tableau 3 : Principales caractéristiques des patients à l'inclusion - Etude R668-AD-1652

	Placebo + DC (n = 123)	Dupilumab + DC			Total (n = 367)
		Q4W (n = 122)	Q2W (N = 122)	Dupilumab Q4W et Q2W (n = 244)	
Caractéristiques démographiques					
Age, ans					
Moyenne	8,3	8,5	8,5	8,5	8,5
Ecart-type	1,76	1,74	1,68	1,71	1,72
Groupe d'âge, n (%)					
[6 - 8] ans	57 (46,3)	60 (49,2)	58 (47,5)	118 (48,4)	175 (47,7)
[9 - 11] ans	66 (53,7)	62 (50,8)	64 (52,5)	126 (51,6)	192 (52,3)
Genre, n (%)					
Garçon	61 (49,6)	57 (46,7)	65 (53,3)	122 (50,0)	183 (49,9)
Fille	62 (50,4)	65 (53,3)	57 (46,7)	122 (50,0)	184 (50,1)
Poids, kg					
Moyenne	31,5	31,0	32,1	31,5	31,5
Ecart-type	10,82	9,40	10,79	10,11	10,34
Groupe de poids, n (%)					
< 30 kg	61 (49,6)	61 (50,0)	63 (51,6)	124 (50,8)	185 (50,4)
≥ 30 kg	62 (50,4)	61 (50,0)	59 (48,4)	120 (49,2)	182 (49,6)
Caractéristiques cliniques					
Age de diagnostic de la dermatite atopique, n (%)					
Avant l'âge de 5 ans	118 (95,9)	113 (92,6)	117 (95,9)	230 (94,3)	348 (94,8)
Entre 5 et 11 ans	3 (2,4)	7 (5,7)	5 (4,1)	12 (4,9)	15 (4,1)
Inconnu	2 (1,6)	2 (1,6)	0	2 (0,8)	4 (1,1)
Ancienneté de la dermatite atopique en années					
Moyenne	7,2	7,4	7,2	7,3	7,3
Ecart-type	2,15	2,44	2,31	2,37	2,30
Score EASI					
Moyenne	39,0	37,4	37,3	37,3	37,9
Ecart-type	12,01	12,45	10,86	11,66	11,79
NRS de prurit					
Moyenne	7,7	7,8	7,8	7,8	7,8
Ecart-type	1,54	1,58	1,52	1,55	1,54
Surface corporelle atteinte, %					
Moyenne	60,2	54,8	57,8	56,3	57,6
Ecart-type	21,46	21,58	20,04	20,83	21,10
Score SCORAD					

Moyenne	72,9	75,6	72,3	74,0	73,6
Ecart-type	12,01	11,71	10,83	11,38	11,59
Médiane	73,2	74,7	71,9	73,5	73,2
Score POEM					
Moyenne	20,7	21,3	20,5	20,9	20,9
Ecart-type	5,48	5,51	5,50	5,51	5,49
Médiane	22,0	22,0	21,0	22,0	22,0
Score C-DLQI					
Moyenne	14,6	16,2	14,5	15,4	15,1
Ecart-type	7,41	7,85	6,78	7,37	7,38
Médiane	15,0	16,0	14,5	15,0	15,0
Score DFI ⁴²					
Moyenne	15,0	16,9	14,9	15,9	15,6
Ecart-type	7,54	8,65	7,05	7,94	7,81
Médiane	15,0	17,5	14,0	16,0	16,0

Tableau 4 : Traitements systémiques antérieurs reçus pour la DA - Etude R668-AD-1652

n (%)	Placebo + DC (n = 123)	Dupilumab + DC			Total (n = 367)
		Q4W (n = 122)	Q2W (n = 122)	Dupilumab Q4W et Q2W (n = 244)	
Traitement systémique	36 (30,0)	42 (35,0)	40 (32,8)	82 (33,9)	118 (32,6)
Corticoïdes	17 (14,2)	25 (20,8)	30 (24,6)	55 (22,7)	72 (19,9)
Immunosuppresseurs	22 (18,3)	23 (19,2)	16 (13,1)	39 (16,1)	61 (16,9)
<i>Ciclosporine</i>	12 (10,0)	17 (14,2)	11 (9,0)	28 (11,6)	40 (11,0)
<i>Méthotrexate</i>	11 (9,2)	7 (5,8)	3 (2,5)	10 (4,1)	21 (5,8)
<i>Mycophénolate</i>	2 (1,7)	2 (1,7)	1 (0,8)	3 (1,2)	5 (1,4)
<i>Azathioprine</i>	0	2 (1,7)	2 (1,6)	4 (1,7)	4 (1,1)

► Co-critères de jugement principaux hiérarchisés (population ITT)

Selon l'ordre des tests prévu au protocole pour gérer la multiplicité des tests, après 16 semaines de traitement, la supériorité du dupilumab par rapport au placebo a été démontrée sur les 2 co-critères de jugement principaux et pour les deux groupes de doses de dupilumab :

- Pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 (lésions blanchies ou presque blanchies) : 32,8 % et 29,5 % de répondeurs dans les groupes dupilumab Q4W + DC et dupilumab Q2W + DC, respectivement, *versus* 11,4 % dans le groupe placebo + DC (p < 0,0001 et p = 0,0004 respectivement),
- Pourcentage de répondeurs EASI 75 : 69,7 % et 67,2 % de répondeurs dans les groupes dupilumab Q4W + DC et dupilumab Q2W + DC, respectivement, *versus* 26,8 % dans le groupe placebo + DC (p < 0,0001 et p = 0,0004 respectivement).

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés (population ITT)

Selon l'ordre des tests prévu au protocole, la supériorité du dupilumab par rapport au placebo a été démontrée pour l'ensemble des critères de jugement secondaires et pour les deux groupes de doses de dupilumab (voir Tableau 5), notamment en termes de :

- réponse EASI 90 à S16 : **30,3 % et 41,8 %** dans les groupes dupilumab + DC *versus* **7,3 %** dans le groupe placebo + DC (p < 0,0001) et
- d'amélioration ≥ 4 points du score NRS de prurit moyen hebdomadaire : **58,3 % et 50,8 %** dans les groupes dupilumab + DC *versus* **12,3 %** dans le groupe placebo + DC (p < 0,0001).

⁴² DFI (« Dematitis Family Impact questionnaire ») : échelle qui mesure la qualité de vie des autres membres (adolescents à partir de 16 ans et adultes) de la famille comportant 10 questions notées de 0 (pas du tout) à 3 (impact très important). Le score total est la somme des scores individuels pour chaque question soit un score variant de 0 à 30.

Tableau 5 : Résultats des autres critères secondaires d'efficacité hiérarchisés (population ITT) - Etude R668-AD-1652

	Placebo + DC (n = 123)	Dupilumab + DC	
		Q4W (n = 122)	Q2W (n = 122)
Variation du score EASI à S16			
Variation moyenne des moindres carrés, %	-48,6	-82,1	-78,4
Différence vs placebo, %	/	-33,4	-29,8
IC _{95%}		[-40,06 ; -26,82]	[-36,33 ; -23,24]
p		< 0,0001	< 0,0001
Patients répondeurs EASI 50 à S16			
n (%)	53 (43,1)	111 (91,0)	101 (82,8)
Différence vs placebo, %	/	47,9	39,7
IC _{95%}		[37,77 ; 58,01]	[28,68 ; 50,72]
p		< 0,0001	< 0,0001
Variation du score NRS de prurit moyen hebdomadaire à S16			
Variation moyenne des moindres carrés, %	-25,9	-54,6	-57,0
Différence vs placebo, %	/	-28,6	-31,0
IC _{95%}		[-36,47 ; -20,82]	[-38,76 ; -23,26]
p		< 0,0001	< 0,0001
Patients avec une amélioration ≥ 4 points du score NRS de prurit moyen hebdomadaire			
n/N (%)	15/122 (12,3)	61/120 (50,8)	70/120 (58,3)
Différence vs placebo, %	/	38,5	46,0
IC _{95%}		[27,86 ; 49,21]	[35,47 ; 56,61]
p		< 0,0001	< 0,0001
Patients avec une amélioration ≥ 3 points du score NRS de prurit moyen hebdomadaire			
n/N (%)	26/123 (21,1)	73/121 (60,3)	81/120 (67,5)
Différence vs placebo, %	/	39,2	46,4
IC _{95%}		[27,88 ; 50,51]	[35,30 ; 57,42]
p		< 0,0001	< 0,0001
Patients répondeurs EASI 90 à S16			
n (%)	9 (7,3)	51 (41,8)	37 (30,3)
Différence vs placebo, %	/	34,5	23,0
IC _{95%}		[24,60 ; 44,37]	[13,65 ; 32,38]
p		< 0,0001	< 0,0001
Variation du score SCORAD à S16			
Variation moyenne des moindres carrés, %	-29,8	-62,4	-60,2
Différence vs placebo, %	/	-32,6	-30,4
IC _{95%}		[-38,57 ; -26,59]	[-36,30 ; -24,48]
p		< 0,0001	< 0,0001
Variation du score POEM à S16			
Variation moyenne des moindres carrés, %	-5,3	-13,6	-13,4
Différence vs placebo, %	/	-8,3	-8,1
IC _{95%}		[-10,13 ; -6,43]	[-9,96 ; -6,31]
p		< 0,0001	< 0,0001

► Analyses de sensibilité dans la population ITTm

En raison de la levée possible du double-aveugle pour 68 patients de l'étude, des analyses de sensibilité ont été réalisées pour les co-critères principaux et les critères de jugement secondaires hiérarchisés dans la population ITTm, ne comprenant pas ces 68 patients.

Les résultats des analyses de sensibilité réalisées dans cette population étaient cohérents avec ceux de l'analyse principale réalisée dans la population ITT.

8.2.2 Etude d'extension ouverte R668-AD-1434 (étude OLE)

Référence	Etude d'extension R668-AD-1434 (OLE) Non comparative
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02612454
Objectifs de l'étude	<p>Objectif principal Évaluer la tolérance à long-terme du dupilumab chez les enfants âgés de ≥ 6 mois à < 18 ans atteint de dermatite atopique.</p> <p>Objectifs secondaires Évaluer l'efficacité à long-terme du dupilumab chez enfants âgés de ≥ 6 mois à < 18 ans atteints de dermatite atopique. Mesurer la concentration sérique minimale efficace de dupilumab et évaluer l'apparition d'anticorps anti-médicament lors d'un arrêt du traitement suivi de sa réintroduction.</p>
Type d'étude	Etude d'extension de phase III ouverte, non comparative.
Date et durée de l'étude	<p>Date du premier patient inclus : 15 octobre 2015. Il s'agit d'une étude toujours en cours. Etude réalisée dans les centres participant aux précédentes études cliniques</p> <p>Une première analyse intermédiaire a été effectuée sur les données de patients adolescents à la date du 21 avril 2018 et présentée en vue de la demande de prise en charge de la DA modérée à sévère chez les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans et plus.</p> <p>Deux analyses supplémentaires ont été menées, avec un gel de la base de données au 22 juillet 2019 et puis le 8 novembre 2019 en vue de la demande d'AMM dans l'extension d'indication : DA sévère des enfants âgés de 6 à 11 ans. Les résultats présentés sont ceux disponibles au 22 juillet 2019 (résultats à la semaine 104).</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients âgés de ≥ 6 mois à < 18 ans au moment de l'inclusion dans l'étude parent, ▪ Participation à une étude antérieure avec le dupilumab chez des patients atteint de DA, ayant réalisé les visites et les évaluations requises pour le traitement et le suivi, définies dans le protocole d'étude préalable.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Apparition d'un événement indésirable grave, considéré comme lié au dupilumab lors de la participation à l'étude clinique parent, ▪ Apparition d'un événement indésirable, considéré comme lié au dupilumab ayant entraîné un arrêt définitif de l'étude lors de la participation à l'étude clinique parent, ▪ Traitement avec un médicament en cours d'évaluation, autre que le dupilumab, dans les 8 semaines ou 5 demi-vies, avant l'inclusion, ▪ Utilisation d'un des traitements suivants dans les 4 semaines précédant la visite d'inclusion (corticoïdes systémiques, immunosuppresseurs/ immunomodulateurs i.e. ciclosporine, mycophénolate-mofétil, interféron gamma, azathioprine, méthotrexate... ; photothérapie pour le traitement de la dermatite atopique ; traitements biologiques ; vaccins vivants), ▪ Infection active aiguë ou chronique nécessitant un traitement par antibiotiques systémiques, antiviraux, anti-protozoaires, antifongiques, dans les 2 semaines avant l'inclusion.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	Sans objet

Schéma de l'étude	<p>Les patients ayant terminé l'étude clinique R668-1652 ou l'étude de pharmacocinétique R668-AD-1412 ont été inclus après une période de sélection de 28 jours.</p> <p>Les patients ont été mis sous traitement par dupilumab pendant une période de 5 ans.</p> <p>Après arrêt du traitement à la semaine 260, les patients ont été suivis pendant 12 semaines supplémentaires.</p>
Traitements étudiés	<p>Le schéma posologique du dupilumab dans l'étude OLE a fait l'objet d'un amendement au protocole le 27 mars 2017 passant d'une posologie basée sur le poids de 2 mg/kg ou 4 mg/kg toutes les semaines à une dose fixe de 300 mg de dupilumab toutes les 4 semaines.</p> <p>Ainsi, tous les patients issus de l'étude pivot (premier patient inclus en Q2 2018) ont reçu d'emblée le schéma posologique 300 mg Q4W. Les patients issus de l'étude de pharmacocinétique ont commencé l'étude OLE avec le protocole original (2 mg/kg ou 4 mg/kg, une fois par semaine) puis ont continué le traitement à la posologie de 300 mg/Q4W. En cas de réponse clinique inadéquate (définie par un score IGA ≥ 2 après 16 semaines de traitement à cette posologie), cet amendement prévoyait une augmentation de posologie selon le poids :</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients ≥ 60 kg : 300 mg toutes les 2 semaines (Q2W), - patients < 60 kg : 200 mg toutes les 2 semaines (Q2W).
Critère de jugement principal	Incidence des EI et taux ajusté à l'exposition depuis la dernière visite
Principaux critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1, ▪ pourcentage de répondeurs EASI 75 par rapport à l'inclusion dans l'étude parent, ▪ pourcentage de répondeurs EASI 50 par rapport à l'inclusion dans l'étude parent, ▪ pourcentage de répondeurs EASI 90 par rapport à l'inclusion dans l'étude parent, ▪ réduction moyenne du score EASI par rapport à l'inclusion dans l'étude parent ▪ réduction moyenne du score EASI par rapport à l'inclusion dans OLE.
Taille de l'échantillon	<p>Aucun calcul de puissance ou de nombre de sujets nécessaires n'a été réalisé.</p> <p>Il était estimé qu'approximativement 280 enfants âgés de 6 à 11 ans seraient inclus dans l'étude OLE.</p>
Méthode d'analyse des résultats	L'ensemble des analyses a été effectué sur la population ayant reçu dupilumab « population de tolérance ».

Résultats :

► Effectifs de l'étude

Un total de 368 enfants âgés de 6 à 11 ans ont été inclus dans l'étude OLE dont 33 (9,0 %) provenaient de l'étude pharmacocinétique (R668-AD-1412) et 335 (91,0 %) de l'étude clinique R668-AD-1652.

A la date de l'analyse intermédiaire (gel de la base du 29 juillet 2019) 352 patients (95,7 %) participent toujours à l'étude.

Pour les 16 patients ayant arrêté l'étude, la cause de l'arrêt était la décision du patient (n = 4), un événement indésirable (n = 2), la décision du médecin (n = 2), une perte d'efficacité (n = 2), un patient perdu de vue (n = 1) ou une autre cause (n = 5).

► Principales caractéristiques des patients inclus

A l'inclusion dans les études initiales, la quasi-totalité des patients avaient une DA sévère selon le score IGA (99,5 % de patients avec un score IGA = 4). Par ailleurs, le score EASI moyen était de 37,76 points, le score SCORAD moyen de 73,6 points, le score de prurit NRS moyen de 7,7 points et la surface corporelle atteinte moyenne était de 57,8 %

A l'inclusion dans l'étude OLE :

- 24,5 % des patients avaient un score IGA = 0 ou 1,
- 55,2 % étaient répondeurs EASI 75 et
- 27,2 % étaient répondeurs EASI 90.

Parmi les patients issus de l'étude R668-AD-1412 :

- 17 (4,6 %) avaient reçu une dose de 2 mg/kg une fois par semaine et
- 16 (4,3 %) une dose de 4 mg/kg une fois par semaine.

Parmi les patients issus de l'étude R668-AD-1652 :

- 61 (16,6 %) avaient reçu une dose de 100 mg Q2W
- 51 (13,9 %) une dose de 200 mg Q2W,
- 111 (30,2 %) une dose de 300 mg Q4W et
- 112 (30,4 %) le placebo.

Entre la fin de l'étude initiale et l'entrée dans l'étude OLE, 256 patients ont eu un arrêt du traitement. La période sans traitement avant l'entrée dans l'étude OLE a été :

- < 6 semaines pour 144/256 patients (56,3 %)
- ≥ 6 et ≤ 13 semaines pour 90/256 patients (35,2 %) et
- > 13 semaines pour 22/256 patients (8,6 %)

► Résultats d'efficacité (exploratoires, non comparatifs)

Les résultats sur les principaux critères de jugement d'efficacité disponibles à la date du 22 juillet 2019 sont présentés dans le tableau 5.

Compte tenu de l'inclusion progressive des patients, les données ne sont pas disponibles pour l'ensemble des patients à chaque temps d'évaluation. Ainsi à la semaine 28, les données ne sont disponibles que pour environ 50 % des patients inclus dans la phase d'extension. Par conséquent, ces résultats doivent être considérés comme exploratoires.

Tableau 6 : Résultats sur les principaux critères de jugement d'efficacité dans la population de tolérance disponibles au 22 juillet 2019 - Etude OLE

Principaux critères d'efficacité	Dupilumab Population de tolérance (n= 368)					
	A l'inclusion (OLE)	Semaine 4	Semaine 16	Semaine 28	Semaine 52	Semaine 104
Pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1, n/N (%)	65/368 (17,7)	80/315 (25,4)	96/281 (34,2)	75/191 (39,3)	20/40 (50,0)	17/33 (51,5)
Pourcentage de répondeurs EASI 75 depuis l'inclusion dans l'étude parent, n/N (%)	151/368 (41,0)	170/315 (54,0)	195/281 (69,4)	139/191 (72,8)	33/40 (82,5)	23/30 (76,7)
Pourcentage de répondeurs EASI 90 depuis l'inclusion dans l'étude parent, n/N (%)	77/368 (20,9)	93/315 (29,5)	108/281 (38,4)	86/191 (45,0)	22/40 (55,0)	19/30 (63,3)
Pourcentage de réduction du score EASI par rapport à l'inclusion dans l'étude parent, % (ET)	-59,05 (36,56)	-71,04 (26,06)	-78,56 (23,71)	-82,20 (17,84)	-87,36 (16,70)	-87,25 (18,21)
Pourcentage de réduction du score EASI par rapport à l'inclusion dans l'étude OLE, %	--	-28,41	-50,12	-65,75	-88,09	-90,45

08.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude R668-AD-1652 en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé à l'aide du score C-DLQI (« Children's Dermatology Life Quality Index », score de 0 à 30), évaluant notamment la gêne occasionnée par le prurit, l'impact de la maladie sur le ressenti psychologique, les relations sociales, les activités quotidiennes, le sommeil et la gêne occasionnée par le traitement lui-même

Une diminution plus importante du score C-DLQI a été observée entre l'inclusion et la semaine 16 dans les groupes dupilumab Q4W + DC (-10,6) et dupilumab Q2W + DC » (-10,7) que dans le

groupe placebo + DC (-6,4). Les différences observées, entre les groupes dupilumab + DC et le groupe placebo + DC » (respectivement de 4,2 et 4,3 points, $p < 0,0001$), ont été cliniquement pertinentes (≥ 4 points).

La qualité de vie a été aussi évaluée à l'aide des score DFI (impact sur la qualité de vie de la famille) et les scores PROMIS-anxiété court et PROMIS-dépression court. Toutefois, compte tenu de la nature exploratoire de ces données, il ne peut en être tenu compte.

08.4 Tolérance

8.4.1 Rappel des données de tolérance chez l'adulte et l'adolescent

► Chez l'adulte (voir l'avis du 11/07/2008)

Dans les cinq études cliniques analysées (CAFE, CHRONOS, SOLO 1, SOLO 2 et SOLO CONYINUE), les principaux événements indésirables liés au dupilumab ont été des rhinopharyngites, des réactions au site d'injection, des conjonctivites allergiques, des blépharites ainsi que des infections herpétiques et une hyper-éosinophilie transitoire. Des anticorps anti-dupilumab ont été observés chez 5 à 6 % des malades sans qu'il n'y ait de différence d'efficacité observée selon la présence ou non de ces anticorps. Les événements indésirables graves sous dupilumab ont été de l'ordre de 1 à 4 % et moins de 1 % ont nécessité un arrêt de traitement.

Un risque important d'hypersensibilité systémique (incluant des effets associés d'immunogénicité) a été identifié lors des études évaluant le dupilumab. Le risque de tumeur a été intégré dans le Plan de gestion des risque (PGR) comme risque potentiel important sur la base des données de la littérature et des études précliniques considérant l'action pro-tumorigène des IL-4 et 13 via la voie d'activation du récepteur IL-4R α . Le PGR a intégré également des situations à risques pour lesquelles les informations étaient manquantes. Elles concernent l'utilisation pédiatrique (< 18 ans), l'utilisation du dupilumab chez la femme enceinte ou allaitante, les événements apparentés à une conjonctivite, l'effet du dupilumab sur la tolérance des vaccins vivants ainsi que la tolérance à long terme du produit.

► Chez l'adolescent (voir l'avis du 11/03/2020)

Le profil de tolérance du dupilumab chez l'adolescent atteint de DA observé après 16 semaines de traitement a été comparable à celui établi chez l'adulte, il s'agissait principalement de réactions au site d'injection, de conjonctivite, d'herpès oral, d'hyperéosinophilie, de céphalées, de conjonctivite allergique, de prurit oculaire et de blépharite. Les résultats à long terme, ont mis en évidence un profil de tolérance similaire pour une exposition moyenne de 52 semaines.

8.4.2 Données issues des études cliniques chez l'enfant

8.4.2.1 Etude de phase III R668-AD-1652

La durée moyenne d'exposition a été de 110,6 et 111,3 jours dans les groupes Q2W et Q4W respectivement et de 108,7 jours dans le groupe placebo.

Après 16 semaines, le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 67,2 %, et 65,0 % dans les groupes dupilumab Q2W et Q4W + DC respectivement et de 73,3 % dans le groupe placebo + DC. La majorité des événements indésirables ont été d'intensité légère à modérée.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été :

- des réactions au site d'injection : 10,7 % et 10,0 % dans les groupes dupilumab Q2W et Q4W + DC versus 5,8 % dans le groupe placebo + DC ;
- une rhinopharyngite : 6,6 % et 12,5 % versus 6,7 % ;
- des infections des voies aériennes supérieures : 8,2 % et 10,8 % versus 10,0 % ;
- une conjonctivite : 5,7 % et 4,2 % versus 2,5 % ;
- une conjonctivite bactérienne : 4,1 % et 0 % versus 0,8 % ;

- un *molluscum contagiosum* : 4,1 % et 1,7 % versus 0,8 % ;
- une aggravation de la dermatite atopique : 8,2 % et 6,7 % versus 14,2 % ;
- une céphalée : 5,7 % et 5,0 % versus 8,3 % ;
- un vomissement : 4,9 % et 5,0 % versus 6,7 % ;
- une toux : 4,1 % et 2,5 % versus 7,5 % ;
- une conjonctivite allergique : 4,1 % et 2,5 % versus 0,8 %.
- Infection à herpès : 3,3 % et 1,7 % versus 5,0 %.

Les EI ont été considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez 24,6 % et 20,0 % dans les groupes dupilumab Q2W et Q4W + DC respectivement et 10,8 % dans le groupe placebo + DC. Les EI liés au traitement les plus fréquents ont été :

- des réactions au site d'injection : 9,8 % et 8,3 % dans les groupes dupilumab Q2W et Q4W + DC et 5,0 % dans le groupe placebo ;
- des infections : 9,8 % et 7,5 % versus 3,3 %.

Les infections rapportées étaient principalement une conjonctivite : 4,9 % et 3,3 % dans les groupes dupilumab Q2W et Q4W + DC versus 0,8 % dans le groupe placebo.

Deux EI graves ont été rapportés dans le groupe dupilumab Q2W + DC (1,7 %) ainsi que deux EI graves dans le groupe placebo. Aucun de ces EI graves n'a été considéré comme lié au traitement.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

EI d'intérêt particulier :

Les EI suivants ont été désignés comme d'intérêt particulier dans l'étude R668-AD-1652 :

- les réactions d'hypersensibilité systémiques ou étendues, y compris les réactions anaphylactiques,
- les cancers,
- les infections à helminthes,
- les événements apparentés à un suicide,
- les conjonctivites (de tout type ou étiologie), les kératites ou blépharites (sévères ou graves).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI d'intérêt particulier au cours de la période de traitement a été faible dans tous les groupes de traitement, avec :

- deux patients du groupe « dupilumab Q4W + DC » ayant rapporté un cas d'ascaridiose et une d'allergie alimentaire ;
- deux patients (1,6 %) du groupe « dupilumab Q2W + DC » ayant rapporté un cas de conjonctivite allergique et un de kératite ;
- un patient (0,8 %) du groupe « placebo + DC » ayant rapporté un cas d'oxyurose.

Tous ces cas ont été résolus au cours de la période de suivi de l'étude, à l'exception du cas de kératite.

Immunogénicité :

Au total, 98 % des patients n'ont pas développé d'anticorps anti-médicaments ADA (*Anti-Drug Antibody*). Aucun patient ADA-positif n'a été détecté dans le groupe dupilumab Q4W + DC. Six patients (5,1 %) du groupe dupilumab Q2W + DC, et deux patients (1,7 %) du groupe placebo + DC ont développé des anticorps anti-médicaments ADA. La majorité de ces ADA était de nature transitoire ; moins de 1 % des patients ont eu des anticorps anti-médicaments persistants.

Trois patients (4,9 %) du groupe dupilumab Q2W + DC ont montré une réponse positive aux anticorps neutralisants, toutefois, la présence d'ADA n'a pas eu d'influence sur l'efficacité du traitement.

8.4.2.2 Etude d'extension R668-AD-1434 (OLE)

L'étude d'extension OLE a regroupé les enfants issus d'une étude pharmacocinétique et ceux issus de l'étude clinique de phase III (R668-AD-1652).

Au cours de cette étude, après amendement du protocole, les patients issus de l'étude de pharmacocinétique R668-AD-1412 sont passés d'une posologie basée sur le poids de 2 mg/kg ou

4 mg/kg toutes les semaines à une dose fixe de 300 mg de dupilumab toutes les 4 semaines (Q4W). Les patients issus de l'étude clinique ont d'emblée reçu une dose fixe de 300 mg de dupilumab Q4W. En cas de réponse clinique inadéquate (définie par un score IGA ≥ 2 après 16 semaines de traitement à cette posologie), l'amendement prévoyait une augmentation de posologie selon le poids :

- patients ≥ 60 kg : 300 mg toutes les 2 semaines (Q2W),
- patients < 60 kg : 200 mg toutes les 2 semaines (Q2W).

L'exposition moyenne au dupilumab des enfants âgés de 6 à 11 ans de l'étude OLE était à la date du gel de la base du 8 novembre 2019 de 49,15 ($\pm 35,83$) semaines. Au total, 77,7 % des patients ont été exposés pendant au moins 26 semaines et 35,1 % pendant au moins 52 semaines.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI sur la période étudiée a été de 70,9 %.

Il s'agissait principalement d'une exacerbation de la DA (18,0 %), d'une rhinopharyngite (16,0 %), d'une infection des voies aériennes supérieures (12,0 %), d'une toux (7,9 %), d'une conjonctivite allergique (7,6 %), d'une céphalée (6,3 %) et d'une fièvre (6,0 %).

La majorité des EI ont été d'intensité légère (31,8 %) ou modérée (34,8 %).

Ces EI ont été liés au traitement pour 16,0 % des patients. Il s'agissait principalement d'infections (4,9 %), de réactions au site d'injection (4,6 %) et des troubles oculaires (4,3 %), notamment une conjonctivite allergique (1,9 %).

Au total, 15 patients (4,1 %, dont 3 cas de réactions anaphylactiques et 5 cas d'infections) ont rapporté un EI grave, toutefois, aucun de ces EI graves n'a été considéré comme relié au traitement par l'investigateur.

EI d'intérêt particulier :

Les EI suivants ont été désignés comme d'intérêt particulier dans l'étude OLE :

- les réactions anaphylactiques,
- les réactions d'hypersensibilité systémiques ou sévères,
- les cancers (en dehors du carcinome *in situ* du col de l'utérus, du carcinome épidermoïde cutané ou basocellulaire non métastatique),
- les infections à helminthes,
- les événements apparentés à un suicide,
- toute conjonctivite ou blépharite (sévère ou grave) d'une durée ≥ 4 semaines,
- les kératites.

Au total, 17 patients (3,0 %) ont rapporté 19 EI d'intérêt particulier :

- 6 réactions anaphylactiques,
- 5 oxyuroses,
- 3 kératites,
- 2 kératoconjonctivite atopique,
- 1 strongyloïdose (ou anguillulose),
- 1 conjonctivite bactérienne,
- 1 allergie alimentaire.

Trois des réactions anaphylactiques ont été sévères ; elles n'ont pas été jugées liées au dupilumab. Les infections helminthiques (entérobioses et strongyloïdose) ont disparu après un traitement antihelminthique. Les kératites (2 cas légers et 1 cas modéré) et la conjonctivite (1 cas sévère) ont été résolues et n'ont pas entraîné l'arrêt du dupilumab. Un cas de kératoconjonctivite atopique, de sévérité légère, a été jugé lié au dupilumab.

8.4.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

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

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

Il convient de noter que le risque oncogène, précédemment considéré comme un risque important potentiel dans la précédente version du PGR (version 3.1 du 16 juillet 2019), a été retiré dans cette nouvelle version.

Outre les activités de pharmacovigilance de routine, comprenant notamment une documentation spécifique sur l'hypersensibilité, le PGR prévoit des activités additionnelles qui comprennent des études sur l'utilisation au long cours de DUPIXENT (dupilumab), des études en pédiatrie, en ophtalmologie, et des registres de grossesses, afin de suivre et approfondir le profil de tolérance de DUPIXENT (dupilumab).

8.4.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données issues du dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PBRER) portant sur la période du 29 mars 2020 au 28 septembre 2020.

Au cours de la période couverte par le PBRER, consécutivement à la validation du signal « troubles cornéens », l'information produit a été mise à jour avec l'effet indésirable « kératites et kératites ulcératives ».

8.4.5 Données issues du RCP

La rubrique « Effets indésirables » du RCP concernant le profil de tolérance dans la dermatite atopique de l'enfant précise que la sécurité du dupilumab a été évaluée dans une étude réalisée chez 367 patients âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique sévère (AD-1652). Le profil de tolérance du dupilumab + dermocorticoïdes chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 16 était similaire au profil de tolérance issu des études réalisées chez des adultes et des adolescents atteints de dermatite atopique. Le profil de tolérance à long terme de dupilumab observé chez les enfants et les adolescents correspondait à celui observé chez les adultes atteints de dermatite atopique.

Les effets indésirables listés dans le RCP sont les suivants :

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence*	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Conjonctivite Herpès oral
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Hyperéosinophilie
Affections du système immunitaire	Très rare Indéterminée	Maladie sérique/réaction de type maladie sérique Réaction anaphylactique Angioedème
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalée
Affections oculaires	Fréquent	Conjonctivite allergique Prurit oculaire Blépharite
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Indéterminée	Arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Réactions au site d'injection

* : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

08.5 Résumé & discussion

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'évaluation du dupilumab dans d'indication du traitement de la dermatite atopique (DA) sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans repose sur les résultats d'une étude clinique de phase III randomisée, en double aveugle, ayant comparé le dupilumab au placebo, en association aux dermocorticoïdes (DC). Cette étude a été réalisée chez 367 enfants âgés de 6 à 11 ans ayant une DA sévère en échec des traitements topiques.

Deux schémas posologiques différents pour le dupilumab ont été évalués :

- **un schéma en fonction du poids (< 30 kg et ≥ 30 kg)**, administration toutes les 2 semaines (groupe dupilumab Q2W +DC) :
 - patients < 30 kg : dose de charge de 200 mg le premier jour puis 100 mg par injection sous-cutanée (SC) toutes les 2 semaines,
 - patients ≥ 30 kg : dose de charge de 400 mg le premier jour puis 200 mg par injection sous-cutanée (SC) toutes les 2 semaines,
- **un schéma à dose fixe, quel que soit le poids**, administration toutes les 4 semaines (groupe dupilumab Q4W + DC) : dose de charge de 600 mg le premier jour puis 300 mg par injection sous-cutanée (SC) toutes les 4 semaines

L'analyse des co-critères de jugement principaux (réponse IGA = 0 ou 1 et réponse EASI 75 évalués à la semaine 16) et des critères de jugement secondaires a été hiérarchisée pour prendre en compte la multiplicité des tests.

Le dupilumab en association aux DC a été supérieur au placebo sur les deux co-critères de jugement principaux, quel que soit le groupe de dose :

- Pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 (blanchis ou presque blanchis) : 32,8 % et 29,5 % de répondeurs dans les groupes dupilumab Q4W + DC et dupilumab Q2W + DC, respectivement, versus 11,4 % dans le groupe placebo + DC ($p < 0,0001$ et $p = 0,0004$ respectivement),
- Pourcentage de répondeurs EASI 75 : 69,7 % et 67,2 % de répondeurs dans les groupes dupilumab Q4W + DC et dupilumab Q2W + DC, respectivement, versus 26,8 % dans le groupe placebo + DC ($p < 0,0001$ et $p = 0,0004$ respectivement).

Le dupilumab en association aux DC a également été supérieur au placebo quel que soit le groupe de doses sur les 9 critères de jugement secondaires hiérarchisés, notamment :

- le pourcentage de patients ayant une amélioration du score de prurit NRS ≥ 4 points à la semaine 16 : 50,8 % et 58,3 % dans les groupes dupilumab Q4W + DC et dupilumab Q2W + DC, respectivement, versus 12,3 % dans le groupe placebo + DC ($p < 0,0001$ pour les 2 comparaisons)
- et le pourcentage de répondeurs EASI 90 à la semaine 16 : 41,8 % et 30,3 % dans les groupes dupilumab Q4W + DC et dupilumab Q2W + DC, respectivement, versus 7,3 % dans le groupe placebo + DC ($p < 0,0001$ pour les deux comparaisons).

La qualité de vie a été évaluée en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé à l'aide du C-DLQI pour lequel, le dupilumab en association aux DC a été supérieur au placebo + DC quel que soit le groupe de doses étudié : variation de -10,6 et -10,7 dans les groupes dupilumab Q4W + DC et Q2W + DC, respectivement, versus -6,4 dans le groupe placebo + DC, soit des différences de 4,2 points et 4,3 points ($p < 0,0001$), cliniquement pertinentes (≥ 4 points).

► Tolérance

Le profil de tolérance du dupilumab chez enfant, à court et moyen terme (2 ans de suivi avec une exposition moyenne de 35 semaines), a été similaire à celui connu chez l'adolescent et l'adulte, marqué principalement par des infections (notamment rhinopharyngite, conjonctivite et infection herpétique), des réactions au site d'injection, une céphalée et des troubles oculaires de type allergique (conjonctivite, kératite, kératoconjonctivite). Après analyse des données de pharmacovigilance, les kératites et les kératites ulcéraires ont été ajoutées au RCP. Il convient de noter également la survenue possible de réactions anaphylactiques, dont des réactions d'hypersensibilité systémique, qui ont été identifiées comme risque important dans le plan de

gestion des risques (PGR). Des anticorps anti-médicaments ont été mis en évidence, toutefois, ils n'ont pas eu d'influence sur l'efficacité du dupilumab.

Discussion

La démonstration de l'efficacité du dupilumab dans la DA de l'enfant repose, principalement, sur une étude clinique de phase III versus placebo. La commission souligne l'effort de développement pédiatrique avec cette étude comparative, réalisée selon les standards méthodologiques actuels, avec prise en compte, en particulier, de la multiplicité des tests à l'aide d'une analyse hiérarchisée des co-critères de jugement principaux et des critères de jugement secondaires.

Le choix du placebo comme comparateur est pertinent dans la mesure où aucun médicament n'a d'AMM dans la DA de l'enfant en échec des traitements topiques. Conformément à la stratégie thérapeutique, les patients inclus dans l'étude avaient une DA sévère, en échec des traitements topiques et nécessitant un traitement systémique.

La supériorité du dupilumab par rapport au placebo a été démontrée sur l'ensemble des critères de jugement évalués à la semaine 16, à savoir les réponses IGA = 0 ou 1, EASI 75 (co-critères de jugement principaux) et les critères de jugements secondaires hiérarchisés parmi lesquels, les scores appréciant la sévérité de la maladie (notamment la réponse EASI 90, plus contraignante que la réponse EASI 75 choisie comme co-critère de jugement principal), l'effet sur le prurit (réponse NRS ≥ 4) et la qualité de vie (score C-DLQI). Comparativement au placebo, les quantités d'effet ont été modérées à importantes en fonction des critères de jugement, et les différences observées versus placebo en termes de variation du score C-DLQI (score de qualité de vie) ont été cliniquement pertinentes (≥ 4 points).

La supériorité du dupilumab par rapport au placebo a été démontrée pour les deux schémas posologiques évalués, un schéma en fonction du poids du patient (< 30 kg et ≥ 30 kg) avec un rythme d'administration toutes les 2 semaines de 100 ou 200 mg et un autre schéma à dose fixe de 300 mg toutes les 4 semaines. Une dose de charge a été administrée au préalable, équivalente au double de la dose d'entretien. En définitive, du fait d'un profil de tolérance comparable à celui observé chez l'adolescent et de l'absence de mise en évidence d'un surrisque de survenue de réactions d'hypersensibilité, de tumeurs et de comportements suicidaires chez l'enfant, le schéma retenu dans l'AMM est une posologie uniforme de 300 mg administrée à la fréquence étudiée la plus faible, toutes les 4 semaines, pour les poids < 60 kg avec la possibilité d'augmenter la posologie à une dose de 200 mg toutes les 2 semaines (schéma posologique de l'étude OLE). Pour les poids ≥ 60 kg, la posologie validée pour l'adolescent (300 mg toutes les 2 semaines) doit s'appliquer.

Le profil de tolérance à court et moyen terme est comparable à celui connu chez l'adolescent et l'adulte. Des données à plus long terme sont attendues pour confirmer ce profil de tolérance chez l'enfant. Bien que le dupilumab soit un immunosuppresseur susceptible d'accroître le risque oncogène, ce risque a été retiré des risques potentiels importants dans la dernière version du PGR du dupilumab. Une attention particulière doit être portée aux risques de réactions d'hypersensibilité systémique (risque important identifié dans le PGR) et aux effets oculaires.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance du dupilumab disponibles chez l'enfant, il est attendu un impact supplémentaire de DUPIXENT (dupilumab) sur la morbidité et la qualité de vie. Toutefois, il existe des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme. En conséquence, DUPIXENT (dupilumab) apporte une réponse partielle au besoin médical très partiellement couvert en cas d'échec des traitements topiques.

08.6 Programme d'études

8.6.1 Développement chez l'adulte

Etude	Titre	Statut
EFC15804 BOREAS	BPCO : Etude pivot de phase III, randomisée, <i>versus</i> placebo en double-aveugle sur 52 semaines ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du dupilumab chez les patients souffrant de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère.	Recrutement non débuté
R668-ALG-16115	Allergie aux pollens de graminées : Etude de phase IIa chez des patients ayant une rhinite allergique modérée à sévère afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du dupilumab en association à une immunothérapie SC spécifique aux pollens de graminées.	Recrutement terminé
R668-EE-1774	Oesophagite à éosinophiles : Etude de phase III chez les adultes et adolescents ayant une oesophagite à éosinophiles	Recrutement en cours
EFC16461	Urticaire chronique spontanée (UCS) : Protocole principal de deux études randomisées, en double aveugle, <i>versus</i> placebo, multicentriques, en groupes parallèles, évaluant le dupilumab chez des patients à partir de 12 ans atteints d'urticaire chronique spontanée (UCS) qui restent symptomatiques malgré l'utilisation d'un traitement antihistaminique H1 et qui sont naïfs d'omalizumab, intolérants ou répondeurs incomplets à l'omalizumab.	Recrutement non débuté
EFC16460	Prurigo nodulaire : Étude randomisée, en double aveugle, <i>versus</i> placebo, multicentrique, en groupes parallèles, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du dupilumab chez des patients adultes atteints de prurigo nodulaire insuffisamment contrôlés par des traitements topiques prescrits ou lorsque ces traitements ne sont pas conseillés	Recrutement non débuté

8.6.2 Développement pédiatrique

Etude	Titre	Statut
R668-AD-1539	Dermatite atopique : Etude de phase II/III de pharmacocinétique/ pharmacodynamie chez les patients pédiatriques ayant une dermatite atopique. Patients âgés de 6 mois à 5 ans.	Recrutement en cours pour la population âgée de 6 mois à 2 ans.
VOYAGE NCT02948959	Asthme : Etude de phase III chez les enfants de 6 à 12 ans ayant un asthme persistant non contrôlé .	En cours ; débuté le 21 avril 2017 Fin d'étude estimé : novembre 2020
R668-ALG-16114	Allergie à la cacahuète : Etude de phase II évaluant l'efficacité du dupilumab en association à une immunothérapie spécifique de l'allergène de la cacahuète chez des patients pédiatriques avec une allergie à la cacahuète (avec immunothérapie par voie orale). Patients âgés de 6 à 17 ans.	Recrutement en cours
R668-ALG-1702	Allergie à la cacahuète : Etude de phase II évaluant l'efficacité du dupilumab en monothérapie chez des patients pédiatriques avec une allergie à la cacahuète. Patients âgés de 6 à 17 ans.	1 ^{er} patient inclus le 25 avril 2019

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif de la prise en charge de la dermatite atopique est globalement d'améliorer la qualité de vie des patients en traitant les lésions cutanées, en prévenant le risque de surinfection lors des poussées, de rechutes précoces et de xérodermie. Il convient de traiter tous les patients hors poussées inflammatoires par des mesures adjuvantes (hygiène, émoullients) et de traiter précocement les rechutes.

Selon les recommandations internationales²⁵⁻²⁸, la prise en charge des poussées aiguës de la dermatite atopique 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 wrapping²⁹ » en cas de réponse insuffisante.

Le tacrolimus topique (PROTOPIC) a une AMM dans le traitement de la DA sévère de l'enfant en cas d'échec ou de contre-indication des dermocorticoïdes et il est proposé dans les recommandations à ce stade de la stratégie, toutefois, la Commission de la transparence a considéré que son service médical rendu dans cette tranche d'âge était insuffisant. Par conséquent, il n'est pris en charge par la solidarité nationale en France que chez l'adulte.

La photothérapie, qui peut être une option thérapeutique chez l'adulte, en particulier dans la prise en charge de la phase chronique et en deuxième ligne dans les poussées aiguës en cas d'échec des traitements locaux, est utilisée de façon 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 traitement³¹.

En cas d'échec des dermocorticoïdes, on a recours à des immunosuppresseurs systémiques parmi lesquels la ciclosporine utilisée en première intention (mais non recommandée par l'AMM chez les patients de moins de 16 ans) et deux médicaments sans AMM, le méthotrexate et l'azathioprine^{31, 32,33}. Dans la population pédiatrique, l'utilisation de ces molécules repose sur un niveau de preuve faible et doit être limitée dans le temps en raison d'un profil de tolérance à long terme défavorable.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Chez l'enfant de 6 à 11 ans, DUPIXENT (dupilumab) est un traitement de deuxième intention à réserver aux formes sévères de dermatite atopique en échec d'un traitement topique dermocorticoïde.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La dermatite atopique n'est pas une maladie grave mais dans les formes sévères de l'enfant, elle a un impact important sur la qualité de vie des enfants et des parents et un fort retentissement social et scolaire.
- ▶ Les spécialités DUPIXENT 200 mg et 300 mg (dupilumab), solution injectable en seringue préremplie, ont un effet symptomatique suspensif.
- ▶ Chez l'enfant de 6 à 11 ans, le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Chez l'enfant de 6 à 11 ans, ces spécialités sont des traitements de deuxième intention à réserver aux formes sévères de dermatite atopique en échec d'un traitement topique dermocorticoïde.
- ▶ Il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques validées chez l'enfant en cas d'échec des traitements topiques (dermocorticoïdes).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'absence de gravité de la maladie mais d'une altération importante de la qualité de vie dans ses formes les plus sévères,
 - de la faible prévalence de la maladie chez les enfants en échec des traitements topiques et nécessitant un traitement systémique,
 - du besoin médical de disposer de traitements systémiques efficaces, bien tolérés et qui améliorent la qualité de vie,
 - de la réponse partielle apportée par le dupilumab au besoin médical identifié,
 - considérant la démonstration, dans une étude clinique de phase III comparative, d'un impact en termes de morbidité et de qualité de vie du dupilumab versus placebo chez l'enfant mais des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme,
 - de l'absence de démonstration d'un impact sur l'organisation des soins,
- DUPIXENT (dupilumab) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités DUPIXENT 200 mg et 300 mg (dupilumab), solution injectable en seringue préremplie, est important dans l'extension d'indication au traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication au traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du dupilumab par rapport au placebo chez des enfants de 6 à 11 ans ayant une dermatite atopique sévère nécessitant un traitement systémique, sur les deux co-critères de jugement principaux évalués après 16 semaines de traitement, à savoir le pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 et le pourcentage de répondeurs EASI 75, avec une quantité d'effet supplémentaire importante et cliniquement pertinente,
- de la mise en évidence d'une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la qualité de vie (évaluée en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé) versus placebo à la semaine 16 et,
- du besoin médical important considérant l'absence d'alternatives validées dans la prise en charge des enfants nécessitant un traitement systémique,

malgré :

- des incertitudes sur le maintien de l'efficacité au-delà de 16 semaines et sur le profil de tolérance à long terme (exposition moyenne de 49 semaines dans l'étude OLE pour un suivi de 2 ans),

les spécialités DUPIXENT 200 mg et 300 mg (dupilumab) apportent chez l'enfant de 6 à 11 ans, comme chez l'adulte et l'adolescent, une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de la dermatite atopique sévère qui nécessite un traitement systémique.

010.3 Population cible

La population cible de DUPIXENT (dupilumab) est définie par les enfants âgés de 6 à 11 ans ayant de dermatite atopique sévère nécessitant un traitement systémique.

D'après les données de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), la population comprise entre 6 et 11 ans est estimée à 4 967 371 d'enfants au 1^{er} janvier 2020.

Dans l'étude EPI-CARE, la prévalence de la dermatite atopique tous stades confondus, dans la population pédiatrique en France est de 17,1 %⁵, soit une population de 849 420 en appliquant cette prévalence à la population française

Dans cette même étude, environ 3,3 %⁵ des enfants de 6 à 11 ans avaient d'une dermatite atopique sévère **Erreur ! Signet non défini.** soit une population de 28 030 enfants.

Il n'a pas été retrouvé dans la littérature de données épidémiologiques sur la population de patients âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique sévère en échec des traitements topiques, qui nécessiteraient donc un traitement systémique.

Selon avis d'experts, 22,5 % des enfants atteints de dermatite atopique sévère pourraient être traités par DUPIXENT (dupilumab), soit une population de 6 300 enfants.

Cette étude a par ailleurs montré l'existence de freins à la mise en place de ce traitement étant donné le mode d'administration par injection sous-cutanée, la crainte des parents et le refus de la « piqûre » par l'enfant.

Conclusion

En conséquence, la population des enfants de 6 à 11 ans ayant une DA sévère nécessitant un traitement systémique peut être estimée à 6 300 enfants au maximum.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande le statut de médicament d'exception dans l'extension d'indication.

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 22 décembre 2020 Date d'examen et d'adoption : 24 mars 2021 Date d'examen des observations du laboratoire : 21 avril 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (Association française de l'eczéma)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie (avec dispositif de protection de l'aiguille)</u> Boîte de 2 seringues préremplies (CIP : 34009 301 777 0 9) <u>DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie (avec dispositif de protection de l'aiguille)</u> 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
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 26 septembre 2017 (AMM dans la dermatite atopique chez adulte pour le dosage à 300 mg) Extension dans l'asthme et nouveau dosage à 200 mg : 6 mai 2019 Extension d'indication dans la dermatite atopique chez l'adolescent : 1 ^{er} août 2019 Extension dans la polypose nasale : 24 octobre 2019 Extension dans la dermatite atopique de l'enfant : 25 novembre 2020 <u>Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) :</u> <ul style="list-style-type: none">▪ <i>DA chez l'adulte :</i> ATU nominatives (07/03/2017 - 31/07/2017) ATU de cohorte (01/08/2017 - 22/01/2018)⁴³▪ <i>DA chez l'adolescent :</i> ATU de cohorte octroyée le 09/08/2019⁴⁴▪ <i>DA chez l'enfant :</i> ATU de cohorte octroyée le 27/03/2020⁴⁵ Plan de gestion des risques

⁴³ ATU de cohorte dans l'indication suivante : « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec avec les traitements systémiques disponibles. Dupixent (dupilumab) peut être utilisé avec ou sans traitement local ».

⁴⁴ ATU de cohorte dans l'indication suivante : « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent (12 à 17 ans) qui nécessite un traitement systémique, en cas de contre-indication, d'échec ou d'intolérance aux traitements conventionnels ».

⁴⁵ ATU de cohorte dans l'indication suivante : « traitement de la dermatite atopique sévère chez les enfants âgés de 6 à 11 ans qui nécessitent un traitement systémique, en cas de contre-indication, d'échec ou d'intolérance aux traitements conventionnels ».

Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH)</p> <p>Prescription initiale et renouvellement de la prescription réservés aux professionnels de santé spécialisés en dermatologie, pneumologie, pédiatrie et médecine interne. Pour les spécialités DUPIXENT 300 mg, la prescription initiale et le renouvellement de la prescription sont également réservés aux professionnels de santé spécialisés en ORL.</p> <p>Médicament d'exception</p>
Code ATC	R05AB01

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire