

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

dupilumab

DUPIXENT 200 mg et
300 mg,

solution injectable en seringue préremplie

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 19 avril 2023

- Dermatite atopique
- Enfant (de 6 mois à 5 ans)
- Secteurs : Ville et hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'indication : « traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique »

| | |
|---|--|
| Place dans la stratégie thérapeutique | DUPIXENT (dupilumab) est un traitement systémique de 1 ^{re} intention à réserver aux formes sévères de dermatite atopique en échec d'un traitement topique par dermocorticoïde, malgré l'optimisation du traitement par dermocorticoïde notamment par des mesures d'éducation thérapeutique en cas de corticophobie. |
| Service médical rendu (SMR) | IMPORTANT |
| Intérêt de santé publique (ISP) | Ces spécialités sont susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique |
| Amélioration du Service médical rendu (ASMR) | <p>Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité du dupilumab par rapport au placebo, en association aux dermocorticoïdes, dans une étude de phase III de bonne qualité méthodologique, chez des enfants de 6 mois à 5 ans ayant une dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique, avec une quantité d'effet supplémentaire importante et cliniquement pertinente sur : <ul style="list-style-type: none"> - les deux critères de jugement principaux hiérarchisés évalués après 16 semaines de traitement : pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 (27,7 % versus 3,9 %, $p < 0,0001$) et pourcentage de répondeurs EASI 75 (53,0 % versus 10,7 %, $p < 0,0001$), |

- les critères de jugements secondaires hiérarchisés, comportant notamment le pourcentage de réponses EASI 90 (25,3 % versus 2,8 % ; $p < 0,0001$), le pourcentage de patients ayant une diminution du score de prurit maximal ≥ 4 (48,1 % versus 8,9 % , $p < 0,0001$), la variation moyenne de la douleur cutanée (EVA de 0 à 10 : -3,9 versus -0,6, $p < 0,0001$),
 - de la mise en évidence d'une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la qualité du sommeil, de la qualité de vie des patients et de celle de leur famille (évaluées en tant que critères de jugement secondaires hiérarchisés) à la semaine 16 et,
 - des résultats similaires (exploratoires) observés dans le sous-groupe des enfants ayant une DA sévère (77 % de l'effectif) pour l'ensemble des critères de jugement,
 - d'une efficacité et d'une tolérance similaires à ce qui a été observé chez l'enfant plus âgé, l'adolescent et l'adulte,
 - 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 le maintien du profil de tolérance à long terme,
 - des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance du dupilumab chez les enfants de 6 mois-1 an, qui étaient faiblement représentés dans l'étude (6 patients traités),

la Commission considère que DUPIXENT 200 mg et 300 mg (dupilumab), solution injectable en seringue préremplie apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge actuelle de la dermatite sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique.

| | |
|--------------------------------------|---|
| Population cible | La population cible est estimée entre 9500 et 14 400 patients. |
| Demande de données | Compte tenu des données actuellement limitées concernant l'efficacité et la tolérance à long terme du dupilumab, en particulier chez les enfants de moins de 2 ans, la Commission souhaite être destinataires des résultats définitifs de l'étude d'extension OLE et des données du registre PEDISTAT. Sur la base de ces résultats, attendus dans un délai maximal de 5 ans, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament dans l'indication de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique. |
| Recommandations particulières | Sans objet. |

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| 1. Contexte | 4 |
| 2. Environnement médical | 6 |
| 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée | 6 |
| 2.1.1 Description de la maladie | 6 |
| 2.1.2 Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie | 7 |
| 2.1.3 Épidémiologie | 8 |
| 2.2 Prise en charge actuelle | 8 |
| 2.3 Couverture du besoin médical | 10 |
| 3. Synthèse des données | 10 |
| 3.1 Données disponibles | 10 |
| 3.2 Synthèse des données précédemment examinées dans les autres tranches d'âge | 10 |
| 3.2.1 Chez l'adulte | 10 |
| 3.2.2 Chez l'adolescent | 11 |
| 3.2.3 Chez l'enfant de 6 à 11 ans | 12 |
| 3.3 Synthèse des données d'efficacité chez l'enfant de 6 mois à 5 ans | 13 |
| 3.3.1 Etude LIBERTY AD PRESCHOOL | 13 |
| 3.3.2 Etude d'extension OLE (analyse intermédiaire à la semaine 104) | 14 |
| 3.3.3 Qualité de vie | 16 |
| 3.4 Profil de tolérance | 17 |
| 3.4.1 Données issues des études cliniques | 17 |
| 3.4.2 Données de pharmacovigilance | 18 |
| 3.4.3 Plan de gestion des risques (PGR) | 18 |
| 3.4.4 Résumé des caractéristiques du produit (RCP) | 18 |
| 3.5 Données d'utilisation | 19 |
| 3.6 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins | 19 |
| 3.7 Programme d'études | 19 |
| 4. Discussion | 20 |
| 5. Conclusions de la Commission de la Transparence | 21 |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique | 21 |
| 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents | 21 |
| 5.3 Service Médical Rendu | 21 |
| 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu | 23 |
| 5.5 Population cible | 23 |
| 5.6 Demande de données | 24 |
| 5.7 Autres recommandations de la Commission | 25 |

1. Contexte

| | |
|--|--|
| Résumé du motif d'évaluation | Inscription |
| Précisions sur le contexte | <p>Il s'agit d'une demande d'inscription dans l'extension de l'AMM au traitement de la dermatite atopique (DA) sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans.</p> <p>DUPIXENT (dupilumab) dispose déjà d'une AMM dans la DA chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 6 à 11 ans (voir plus loin dans le tableau le rappel des évaluations de la Commission de la Transparence).</p> |
| DCI (code ATC) Présentations concernées | <p>dupilumab (D11AH05)</p> <p>DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 seringue préremplie en verre siliconé de 1,14 ml avec dispositif de sécurité de l'aiguille (CIP : 34009 301 776 9 3) <p>DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 seringue préremplie en verre siliconé de 2 ml avec dispositif de sécurité de l'aiguille (CIP : 34009 301 166 3 0) |
| Liste(s) concernée(s) | <p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p> |
| Laboratoire | SANOFI AVENTIS FRANCE (Exploitant) |
| Indication concernée par l'évaluation | Indication de l'AMM : « Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique. » |
| AMM | <p>Date initiale (procédure centralisée) : 26 septembre 2017 (DA chez l'adulte pour le dosage de 300 mg)</p> <p>Modifications de l'AMM :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 06/05/2019 : extension d'indication dans l'asthme chez l'adulte et l'adolescent et nouveau dosage de 200 mg. – 01/08/2019 : extension d'indication dans la DA de l'adolescent, – 24/10/2019 : extension d'indication dans la polypose naso-sinusienne, – 25/11/2020 : extension d'indication dans la DA de l'enfant âgé de 6 à 11 ans, – 04/04/2022 : extension d'indication dans l'asthme de l'enfant âgé de 6 à 11 ans, – 23/01/2023 : extension d'indication dans l'œsophagite à éosinophiles, – 15/03/2023 : extension d'indication dans la DA de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans. <p>Plan de gestion des risques (PGR).</p> <p>Engagement du laboratoire : mise en place du registre PEDISTAT</p> |
| Conditions et statuts | <p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <p>Liste I</p> <p>Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle</p> <p>Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en pneumologie, en médecine interne, en pédiatrie, en allergologie ou en oto-rhino-laryngologie (pour le dosage de 300 mg uniquement).</p> |

| | <p>Accès précoce autorisé par décision du Collège de la HAS en date du 27 octobre 2022 dans l'indication « traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgés de 6 mois à 5 ans candidat à un traitement systémique », mis en œuvre à partir du 9 janvier 2023.</p> <p>Médicament d'exception</p> | | | | | | | | | |
|---|---|--|---------------|-----------------|--------------------------|----------------------------------|--|---------------------------|----------------------------------|--|
| <p>Posologie dans l'indication évaluée</p> | <p>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 (voir rubrique 4.1 du RCP).</p> <p>Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les enfants âgés de 6 mois à 5 ans est détaillé dans le tableau suivant :</p> <table border="1" data-bbox="443 600 1445 792"> <thead> <tr> <th>Poids corporel du</th> <th>Dose initiale</th> <th>Doses suivantes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>De 5 kg à moins de 15 kg</td> <td>200 mg (une injection de 200 mg)</td> <td>200 mg toutes les 4 semaines (1x/4 semaines)</td> </tr> <tr> <td>De 15 kg à moins de 30 kg</td> <td>300 mg (une injection de 300 mg)</td> <td>300 mg toutes les 4 semaines (1x/4 semaines)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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 intertrigineuses ou les parties génitales.</p> <p>L'interruption du traitement devra être envisagée 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.</p> <p>Dose oubliée : En cas d'oubli d'une dose, celle-ci sera administrée le plus tôt possible. Le schéma d'administration habituel sera ensuite repris.</p> <p>Pour plus de détails, voir le RCP.</p> | Poids corporel du | Dose initiale | Doses suivantes | De 5 kg à moins de 15 kg | 200 mg (une injection de 200 mg) | 200 mg toutes les 4 semaines (1x/4 semaines) | De 15 kg à moins de 30 kg | 300 mg (une injection de 300 mg) | 300 mg toutes les 4 semaines (1x/4 semaines) |
| Poids corporel du | Dose initiale | Doses suivantes | | | | | | | | |
| De 5 kg à moins de 15 kg | 200 mg (une injection de 200 mg) | 200 mg toutes les 4 semaines (1x/4 semaines) | | | | | | | | |
| De 15 kg à moins de 30 kg | 300 mg (une injection de 300 mg) | 300 mg toutes les 4 semaines (1x/4 semaines) | | | | | | | | |
| <p>Classe pharmacothérapeutique</p> | <p>Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'IL-4 et l'IL-13, deux cytokines majeures impliquées dans la dermatite atopique.</p> | | | | | | | | | |
| <p>Information au niveau international</p> | <p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>DUPIXENT (dupilumab) est pris en charge dans l'indication de l'AMM en Allemagne et au Royaume-Uni.</p> <p>Il dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans une indication plus large qu'au niveau européen dans le traitement des enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère, non contrôlés par des médicaments à usage topique prescrits sur ordonnance ou lorsque que ces médicaments ne sont pas recommandés.</p> | | | | | | | | | |
| <p>Autres indications de l'AMM</p> | <p>DUPIXENT (dupilumab) est également indiqué dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la dermatite atopique sévère de l'enfant à partir de 6 ans qui nécessite un traitement systémique, – la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent et de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, | | | | | | | | | |

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> – l’asthme de l’adulte, l’adolescent et l’enfant à partir de 6 ans, – la polypose naso-sinusienne de l’adulte, – le prurigo nodulaire de l’adulte, – l’oesophagite à éosinophiles de l’adulte et l’adolescent, <p>(Cf. RCP pour le libellé exacte des indications de l’AMM)</p> |
| Rappel des évaluations précédentes | <p>Cette spécialité a déjà été évaluée par la Commission de la Transparence dans le traitement de la DA dans d’autres tranches d’âge :</p> <p>DA modérée à sévère de l’adulte qui nécessite un traitement systémique (avis du 11/07/2018) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – SMR¹ important uniquement en cas d’échec, d’intolérance ou de contreindication à la ciclosporine, – SMR insuffisant chez les patients naïfs de traitements systémiques en l’absence de données comparatives robustes versus ciclosporine par voie orale, – la spécialité n’est pas susceptible d’avoir un impact supplémentaire sur la santé publique, – ASMR² III dans la prise en charge. <p>DA modérée à sévère de l’adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique (avis du 11/03/2020) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – SMR important, – la spécialité n’est pas susceptible d’avoir un impact supplémentaire sur la santé publique, – ASMR III dans la prise en charge. <p>DA sévère de l’enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique (avis du 21/04/2021) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – SMR important, – il est attendu un impact supplémentaire de santé publique, – ASMR III dans la prise en charge. <p>DA sévère de l’enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique : décision d’AAP Pré-AMM du 21/07/2022</p> |
| Evaluation par la Commission | <p>Calendrier d’évaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Date d’examen et d’adoption : 19 avril 2023. <p>Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Association France eczéma</p> <p>Expertise externe : Oui</p> |

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l’affection concernée

2.1.1 Description de la maladie

La dermatite (ou eczéma) atopique (DA) est une dermatose inflammatoire chronique et fréquente, d’origine multifactorielle, souvent associée à d’autres 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

¹ SMR : service médical rendu.

² ASMR : amélioration du service médical rendu.

poussées pour s'atténuer avant l'adolescence. Elle peut néanmoins persister, récidiver ou apparaître chez l'adulte³. On estime qu'environ 10 % des patients continuent d'avoir des manifestations d'eczéma à l'âge adulte.

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

La DA se manifeste, dans sa forme chronique, par des lésions cutanées érythémateuses d'étendue et d'intensité variables, caractérisées par des plaques d'eczéma rouges, épaisses, lichénifiées et une hyperpigmentation cutanée. Les lésions cutanées sont toujours associées à un prurit intense et parfois à des papules isolées de prurigo. Les excoriations dues au grattage sont très fréquentes⁴. Les 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^{5,6,7,8}. 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 fréquentes⁹. Chez l'enfant, le prurit est très invalidant et est souvent la première plainte de l'enfant et de son entourage. A ce stade, il peut être intense et permanent et provoquer des lésions d'excoriations à l'origine de complications infectieuses. De plus, du fait de ces lésions, le prurit intervient dans la chronicisation de la maladie, selon un cycle vicieux prurit-grattage-lésions¹⁰. La lichénification (épaississement de la peau) apparaît plutôt chez le grand enfant, témoin d'un prurit localisé persistant. L'un des objectifs du traitement de la DA est de rompre ce cycle prurit-grattage-lésions.

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

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

- Les surinfections :
 - par le staphylocoque doré dont les signes évocateurs sont un écoulement purulent, des lésions vésiculo-bulleuses et des croûtes jaunes¹¹. 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 ;

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

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

⁵ 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.

⁶ Karila C. Dermate atopique et allergie : quels liens ? Atopic dermatitis and allergy. Archives de pédiatrie 20 (2013) 906–909.

⁷ 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.

⁸ 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.

⁹ Stalder J-F, Chavigny J-M. Dermate atopique du nourrisson et de l'enfant. Concours Méd. 2016;138: 199–214

¹⁰ Yosipovitch G and Papoiu ADP. What causes itch in atopic dermatitis? Curr. Allergy Asthma Rep 2008.;8:306–311

¹¹ Rangel SM, Paller AS. Bacterial colonization, overgrowth, and superinfection in atopic dermatitis. Clin Dermatol. 2018;36:641-647.

- par le virus de l'herpès (chez 3 % des enfants souffrant de DA)¹². Cette complication, potentiellement grave, se traduit par une aggravation brutale de la maladie avec l'apparition de lésions vésiculeuses multiples évoluant rapidement vers des érosions cutanées.

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

- L'érythrodermie : dans cette situation clinique, au moins 90 % de la surface corporelle est atteinte, l'intensité du prurit est élevée et des signes généraux d'asthénie, amaigrissement, frissons, déshydratation et fébricule peuvent être observés. Il s'agit d'une urgence dermatologique exigeant une prise en charge immédiate. La DA est en cause dans l'étiologie de l'érythrodermie dans 8,3 % des cas¹³.

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^{14,15,16,17}.

Il convient de noter également une altération de la qualité de vie des familles^{18,19,20}, en raison de la lourdeur des soins (1 à 3 heures/jours), du manque de sommeil, d'un sentiment de culpabilité, d'impuissance, de relations conjugales perturbées et d'un isolement social.

2.1.3 Épidémiologie

En France, la prévalence de la DA est de 18 % chez les 6 mois-5 ans. Parmi ces jeunes enfants atteints de DA, 11 % des patients ont une forme sévère²¹. Les données épidémiologiques ne permettent pas d'estimer la proportion des enfants de cette tranche d'âge nécessitant un traitement systémique.

2.2 Prise en charge actuelle

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

¹² Leung DY. Why is eczema herpeticum unexpectedly rare? *Antiviral Res.* 2013;98:153-7.

¹³ Miyashiro D, Sanches JA. Erythroderma: a prospective study of 309 patients followed for 12 years in a tertiary center. *Sci Rep.* 2020;10:9774.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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.

¹⁶ Chamlin SL, Frieden IJ, Williams ML, Chren MM. Effects of atopic dermatitis on young American children and their families. *Pediatrics.* 2004;114:607-11.

¹⁷ Zuberbier T, Orlov SJ, Paller AS, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:226-32.

¹⁸ 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.

¹⁹ 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-

²⁰ 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.

²¹ Silverberg J. et al, Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Apr;126:417

Selon les recommandations internationales^{22,23,24,25}, 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 wrapping²⁶ » en cas de réponse insuffisante. En cas d'échec, il faut surtout s'assurer de la bonne utilisation des dermocorticoïdes, ces topiques faisant l'objet d'une corticophobie très fréquente chez les parents, venant limiter leur usage.

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

La photothérapie, qui peut être une option thérapeutique chez l'adulte, en particulier dans la prise en charge de la phase chronique et en deuxième ligne dans les poussées aiguës en cas d'échec des traitements locaux, est utilisée de façon exceptionnelle dans la population pédiatrique, notamment chez l'enfant, en raison du peu de données disponibles chez ces patients, des conditions d'administration qui nécessitent des visites pluri-hebdomadaires chez un dermatologue équipé et la toxicité cumulative grave (risque mutagène/carcinogène notamment).

En France, les corticoïdes systémiques ne sont pas recommandés, même en cure courte, en raison du risque de rebond de la maladie à l'arrêt du traitement^{27,28}. Les dermocorticoïdes sont utilisés en traitement d'entretien en prévention des rechutes (à partir de 1 an) bien que cette utilisation soit mal évaluée.

En cas d'échec de ces traitements, on a recours à des immunosuppresseurs systémiques hors AMM, le méthotrexate et l'azathioprine^{29,30}. 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. La ciclosporine orale figure dans les recommandations mais elle n'est pas recommandée chez les patients de moins de 16 ans (voir RCP).

→ Traitements médicamenteux

Les spécialités suivantes sont recommandées^{29,30} mais utilisées en dehors du champ de leur AMM dans le traitement de la dermatite atopique de l'enfant, résistante aux traitements locaux ; elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents :

- ciclosporine (NEORAL, laboratoire NOVARTIS)

²² 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

²³ 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

²⁴ 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.

²⁵ 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

²⁶ « 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.

²⁷ Hello M., Aubert H., Bernier C, Néel A. and Barbarot S. Dermatite atopique de l'adulte. Rev. Médecine Interne 2016;37:91–99.

²⁸ 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

²⁹ 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.

³⁰ 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.

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

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (ciclosporine, méthotrexate, azathioprine) compte tenu de leur utilisation hors AMM reposant sur un faible niveau de preuve et de leur toxicité.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Le développement clinique du dupilumab dans la DA de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans repose sur :

- une étude de phase III LIBERTY AD PRESCHOOL (RD668-AD-1539B) randomisée, en double aveugle, ayant évalué, en association aux dermocorticoïdes d'activité faible, l'efficacité et la tolérance du dupilumab comparativement au placebo chez des enfants âgés de 6 mois à 5 ans ayant une DA modérée à sévère insuffisamment contrôlée par des traitements topiques ;
- une étude d'extension ouverte OLE (R668-AD-1434) d'une durée de 5 ans, au cours de laquelle tous les enfants sont traités par dupilumab, ayant évalué la tolérance et l'efficacité du dupilumab à long terme. Les résultats intermédiaires présentés pour cette étude d'extension non comparative, doivent être considérés comme exploratoires.

3.2 Synthèse des données précédemment examinées dans les autres tranches d'âge

3.2.1 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 dermocorticoïde (DC) à l'association placebo + DC en termes d'efficacité et de tolérance (étude CAFE), chez 325 adultes ayant une DA sévère, 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) après une dose de charge, validé par l'AMM, a été pris en compte.

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 %, IC95% = [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, randomisées, 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 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.

3.2.2 Chez l'adolescent

– Efficacité

L'évaluation du dupilumab dans le traitement de 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 en fonction du poids) ou 4 semaines (300 mg Q4W, hors AMM) après une dose de charge, en monothérapie. Cette étude randomisée, en double-aveugle d'une durée de 16 semaines, chez 251 adolescents (12 à 17 ans) atteints de DA modérée à sévère insuffisamment contrôlés par des traitements topiques. Les critères de jugement principaux et secondaires ont été analysés selon une séquence hiérarchique qui a également pris en compte les 2 schémas posologiques.

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 ≥ 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 ≥ 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 (≥ 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 cancérigène est un risque important potentiel nécessitant une surveillance.

3.2.3 Chez l'enfant de 6 à 11 ans

– Efficacité

L'évaluation du dupilumab dans le traitement de la 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 au placebo, en associations aux DC, le dupilumab administré toutes les 2 semaines (Q2W, posologie validée par l'AMM en fonction du poids) ou 4 semaines (Q4W, dose fixe de 300 mg, hors AMM) après une dose de charge. Cette étude a été réalisée chez 367 enfants âgés de 6 à 11 ans ayant une DA sévère en échec des traitements topiques.

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 ulcératives 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.

3.3 Synthèse des données d'efficacité chez l'enfant de 6 mois à 5 ans

3.3.1 Etude LIBERTY AD PRESCHOOL

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, d'une durée de 16 semaines, ayant évalué, en association aux dermocorticoïdes d'activité faible, l'efficacité et la tolérance du dupilumab chez 162 enfants âgés de 6 mois à 5 ans ayant une DA modérée à sévère insuffisamment contrôlée par des traitements topiques.

Il convient de noter que cette population est plus large que celle de l'indication octroyée pour l'AMM (uniquement les formes sévères). Le protocole a introduit un amendement pour imposer un seuil maximum de 40 patients atteints de DA modérée (IGA = 3) pour 120 patients atteints de DA sévère (IGA = 4). Les patients traités par dupilumab ont reçu, toutes les 4 semaines, une dose de 200 mg pour les enfants pesant entre 5 et 15 kg et de 300 mg pour les enfants pesant entre 15 et 30 kg. Les critères de jugement secondaires ont été analysés selon une séquence hiérarchique.

Cent soixante-deux (162) enfants ont été inclus dans l'étude, âgés de 3,8 ans en moyenne (6,8 % < 2 ans et 93,2 % ≥ 2 ans) et de sexe masculin pour 61,1 % d'entre eux. A l'inclusion, la surface corporelle moyenne atteinte était de 58 % et les scores EASI moyen (0-72) et de prurit NRS (0-10) étaient respectivement de 34,1 et 7,6. Comme prévu au protocole, la majorité des patients avaient une forme sévère (77,2 % de score IGA = 4 et 22,8 % de score IGA = 3). Dans le sous-groupe des patients ayant une DA sévère ($n = 125$), 92,8 % ($n = 116$) avaient ≥ 2 ans et 7,2 % ($n = 9$) avaient < 2 ans dont 6 patients traités par dupilumab. Tous les patients < 2 ans inclus dans le groupe dupilumab avaient une forme sévère.

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

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

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

- pourcentage de réponses IGA 0 ou 1 : 27,7 % versus 3,9 % ($p < 0,0001$),
- pourcentage de réponses EASI 75³¹ : 53,0 % versus 10,7 % ($p < 0,0001$),

et sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés notamment :

- pourcentage de réponses EASI 90 : 25,3 % versus 2,8 % ($p = 0,0001$),
- pourcentage de patients ayant une diminution du score de prurit maximal ≥ 4 : 48,1 % versus 8,9 % ($p < 0,0001$),
- variation moyenne de la douleur cutanée (échelle de 0 à 10)³² : -3,9 versus -0,6 ($p < 0,0001$).

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

Des analyses dans le sous-groupe des enfants ayant un DA sévère (IGA = 4 ; n = 63 dans le groupe dupilumab et n = 62 dans le groupe placebo) était prévue au protocole mais non incluses dans l'analyse séquentielle des critères de jugement secondaires de l'étude, rendant ces résultats exploratoires. Toutefois, les critères de jugement ont été analysés selon la même procédure hiérarchisée que dans la population totale de l'étude et des résultats similaires ont été observés sur l'ensemble des critères de jugement de jugement, notamment :

- pourcentage de réponse IGA 0 ou 1 à la semaine 16 : 14,3 % versus 1,7 %
- pourcentage de réponse EASI-75 à la semaine 16 : 46,0 % versus 7,2 %
- pourcentage de réponses EASI-90 : 15,9 % vs 0 %
- pourcentage de patients ayant une diminution du score de prurit maximal ≥ 4 : 42,3 % vs 8,8%.
- variation moyenne de la douleur cutanée (échelle de 0 à 10) : -3,4 vs -0,3.

3.3.2 Etude d'extension OLE (analyse intermédiaire à la semaine 104)

Les enfants ayant terminé la parties A (phase II) ou la partie B (phase III) de l'étude LIBERTY AD PRESCHOOL pouvaient être inclus dans la phase d'extension ouverte (OLE) et recevoir le dupilumab pour une période de 5 ans. Après arrêt du traitement (semaine 260), les enfants sont suivis pendant 12 semaines supplémentaires.

³¹ **EASI (Eczema Area and Severity Index)** : outil de mesure par le médecin de l'étendue et de la sévérité de l'eczéma). Il s'agit d'une échelle validée qui varie de 0 à 72 selon les localisations, l'étendue et la sévérité des lésions (en termes d'érythèmes, d'épaississements [induration, papule, œdème], excoriation et de lichénifications). Ce score correspond à :

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

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

³² **Echelle de douleur cutanée** : évalue la douleur cutanée dans les 24 heures précédentes sur une échelle de dévaluation numérique validée par des experts pour le besoin de l'étude. Cette échelle se base sur la réponse d'une seule question demandant aux aidants d'évaluer la douleur cutanée la plus intense au cours des dernières 24 heures.

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

Le schéma posologique du dupilumab est le suivant :

- Avant l'amendement 4 du 5 mars 2020, implémenté en Q3 2020 :
 - 3 mg/kg ou 6 mg/kg toutes les semaines ;
- Après l'amendement 4 :
 - enfants de ≥ 5 à < 15 kg : 200 mg toutes les 4 semaines,
 - enfants de ≥ 15 à < 30 kg : 300 mg toutes les 4 semaines.

Le premier patient inclus provenant de la PARTIE A a été inclus en Q1 2018.

Le premier patient inclus provenant de la PARTIE B a été inclus en Q4 2020.

A la date du gel de la base du 31 juillet 2021, **180 enfants âgés de 6 mois à 5 ans au moment de la phase de sélection des patients de l'étude OLE étaient inclus dans l'étude d'extension** : 36/180 provenaient de l'étude de phase II (partie A) et 144/180 provenaient de l'étude de phase III versus placebo (partie B). Les données des enfants qui ont atteint le groupe d'âge 6 ans –11 ans avant la sélection pour l'entrée dans l'étude OLE n'ont pas été incluses dans l'analyse.

Sur les 180 enfants dont les données ont été analysées dans cette 3^e analyse intermédiaire, 122 avaient effectué la visite à 16 semaines, 68 avaient effectué la visite à 26 semaines, 30 enfants avaient effectué la visite à 52 semaines et 29 enfants avaient effectué la visite à 104 semaines de la période de traitement.

Sur les 30 enfants ayant terminé 52 semaines de traitement dans l'étude OLE, 29 étaient issus de l'étude de phase II (partie A) et ont initialement reçu une posologie basée sur le poids (3 mg/kg 1 fois par semaine (QW) ou 6 mg/kg 1 fois par semaine (QW)) jusqu'à la mise en place de la nouvelle posologie avec l'amendement 4 mis ; par conséquent, ces enfants ont reçu une dose hebdomadaire pendant une longue période de l'étude OLE.

Tous les enfants de la phase III (partie B) ont été inclus dans l'essai OLE dans le cadre de l'amendement 4 du protocole et ont commencé avec la posologie fixe (200 mg 1 fois toutes les 4 semaines (Q4W) pour les enfants de 5 kg à < 15 kg ou 300 mg 1 fois toutes les 4 semaines (Q4W) pour les enfants de 15 kg à < 30 kg).

A l'inclusion dans les études parents :

- 80 % (144/180) des enfants avaient une DA sévère (IGA = 4) et 20 % des enfants (36/180) avaient une DA modérée (IGA = 3), ces derniers provenant tous de l'étude de phase III (partie B).
- le score EASI moyen était de 33,87 points sur une échelle de 0-72,
- le score SCORAD moyen de 72,1 sur une échelle de 0-103,
- la surface corporelle atteinte moyenne était de 57,6 %.

A la fin de l'étude parent :

- 29 enfants (16,1 %) avaient un score IGA = 0 ou 1,
- 68 enfants (37,8 %) avaient une réponse EASI-75 par rapport à leur inclusion dans l'étude parent
- 25 enfants (13,9 %) avaient une réponse EASI-90 par rapport à leur inclusion dans l'étude parent.

Les résultats sur les critères de jugement d'efficacité disponibles à la date du gel de la base du 31 juillet 2021 sont présentés dans le Tableau 1. Compte tenu de l'inclusion progressive des enfants, les données ne sont pas disponibles pour l'ensemble des enfants à chaque temps d'évaluation.

Tableau 1 : résultats sur les critères de jugement d'efficacité

| | inclusion (étude OLE) | Semaine 4 | Semaine 16 | Semaine 28 | Semaine 52 | Semaine 104 |
|--|--------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1, n/N (%) | 23/179 (12,8) | 36/172 (20,9) | 41/123 (33,3) | 22/55 (40,0) | 13/30 (43,3) | 14/27 (51,9) |
| Pourcentage de répondeurs EASI 75 depuis l'inclusion dans l'étude parent, n/N (%) | 53/180 (29,4) | 98/172 (57,0) | 89/123 (72,4) | 43/55 (78,2) | 26/29 (89,7) | 25/27 (92,6) |
| Pourcentage de répondeurs EASI 90 depuis l'inclusion dans l'étude parent, n/N (%) | 26/180 (14,4) | 54/172 (31,4) | 54/123 (43,9) | 31/55 (56,4) | 17/29 (58,6) | 20/27 (74,1) |
| Pourcentage moyen de réduction du score EASI par rapport à l'inclusion dans l'étude parent, % (ET) | -50,3 (35,68) | -71,0 (28,07) | -79,8 (23,95) | -82,1 (25,03) | -86,4 (19,78) | -91,0 (11,18) |

3.3.3 Qualité de vie

Dans l'étude de phase III LIBERTY AD PRESCHOOL, la qualité de vie des patients a été évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique sur la qualité du sommeil³³ et de deux échelles de qualité de vie adaptées aux maladies dermatologiques et à l'enfant, le score C-DLQI (≥ 4 ans) et I-DQOL (< 4 ans)³⁴. La qualité de vie de la famille a également été évaluée à l'aide du score DFI (*Dermatitis Family Index*)³⁵. Ces critères faisaient partie des critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Les résultats ont montré, en association aux dermocorticoïdes, la supériorité du dupilumab par rapport au placebo sur l'ensemble de ces critères évalués à la semaine 16 :

- variation moyenne du score de qualité du sommeil (EVA 0 à 10) : +2,0 (0,25) versus +0,3 (0,26) ($p < 0,0001$),
- variation moyenne du score C-DLQI (≥ 4 ans) : -10,0 dans le groupe dupilumab ($n = 47$) versus -2,5 dans le groupe placebo ($n = 38$) ($p < 0,0001$)
- variation moyenne du score I-DQOL (< 4 ans) : -10,9 dans le groupe dupilumab ($n = 36$) vs -2,0 dans le groupe placebo ($n = 41$) ($p < 0,0001$)
- variation moyenne du score DFI : -10,5 vs -2,7 ($p < 0,0001$).

Des résultats similaires (exploratoires) ont été observés dans la sous-population des enfants ayant une DA sévère (IGA = 4) :

- variation moyenne du score C-DLQI (≥ 4 ans, $n = 69$) : -9,1 vs -2,6

³³ **Echelle de qualité de sommeil** : évalue la qualité du sommeil de la nuit précédente à l'aide d'une échelle de notation numérique validée par des experts pour le besoin de l'étude. Cette échelle se base sur la réponse d'une seule question demandant aux aidants d'évaluer la qualité du sommeil de leur enfant, en attribuant un score allant de 0 (pire sommeil possible) à 10 (meilleur sommeil possible).

³⁴ **Les scores C-DLQI et I-DQOL** sont des échelles comportant 10 items évaluant la qualité de vie de l'enfant ≥ 4 ans et < 4 ans respectivement. Il s'agit d'échelles utilisées chez l'enfant en dermatologie appréciée sur les souvenirs de la semaine précédente. Chaque item est coté de 0 à 3 et le score total correspond à la somme des scores individuels soit un score total allant de 0 à 30 (qualité de vie très affectée). Une différence ≥ 4 points est considérée comme cliniquement pertinente.

³⁵ **Dermatitis Family Index** : échelle qui mesure la qualité de vie des autres membres de la famille. Il comporte 10 questions notées de 0 (impact nul) 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.

- variation moyenne du score I-DQOL (< 4 ans, n = 56) : -9,1 vs -0,6
- variation moyenne du score DFI (QV famille, 0 à 30) : -9,1 vs -2,1.

3.4 Profil de tolérance

3.4.1 Données issues des études cliniques

– Etude de phase III LIBERTY AD PRESCHOOL

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

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

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

– Etude d'extension OLE

Un total de 180 enfants âgés de 6 mois à 5 ans a été inclus dans l'étude d'extension.

Au gel de la base du 31 juillet 2021, l'exposition moyenne au traitement était de 37,23 semaines, avec une médiane de 21 semaines (de 4 à 182,4 semaines). Ainsi, 131/180 (72,8 %) enfants ont été exposés au traitement au moins 16 semaines, 72/180 (40 %) au moins 26 semaines et 27/180 (15 %) au moins 52 semaines.

Un enfant, provenant de l'étude de phase III a rapporté un événement indésirable conduisant à l'arrêt du traitement. Il s'agissait d'un cas d'urticaire qui a été jugé comme lié au traitement par l'investigateur et non grave. Il a été rapidement résolu sous traitement. Il n'y a pas eu de décès rapporté dans l'étude.

A la nouvelle date du gel de la base du 5 janvier 2022, les données à la semaine 52 étaient disponibles pour 48/180 (26,7 %) des enfants âgés de 6 mois à 5 ans inclus dans la phase d'extension.

L'exposition moyenne cumulée au traitement (dans l'étude parent, puis l'étude OLE) était de 63,53 semaines, avec une médiane de 52 semaines (de 4 à 204 semaines) et 174/180 (96,7 %) enfants ont été exposés au traitement au moins 24 semaines, 110/180 (61,1 %) au moins 48 semaines et 90/180 (50 %) au moins 52 semaines.

Un événement indésirable grave a été rapporté pour 10 enfants (5,6 %) dont un seul, une oxyurose d'intensité modérée et guérie en 14 jours avec un traitement de mébendazole, a été considéré comme étant lié au traitement. Aucun événement indésirable grave, ni aucun nouvel événement indésirable non grave n'a entraîné une interruption du traitement. Ces événements indésirables se sont résolus au cours du temps. Il n'y a pas eu de décès rapporté dans l'étude.

– Conclusion

Les résultats de l'étude de phase III LIBERTY AD PRESCHOOL et de l'étude d'extension OLE ont montré un profil de tolérance favorable du dupilumab chez l'enfant de 6 mois à 5 ans, sans nouveau signal identifié par rapport aux tranches d'âge plus élevée dans l'indication de la DA et par rapport à ses autres indications. Toutefois, il persiste des incertitudes sur la tolérance du dupilumab chez les enfants de 6 mois-12 mois qui étaient peu représentés dans l'étude (6 patients sévères traités par

dupilumab), compte tenu des différences métaboliques qui peuvent être observées chez le jeune enfant et de l'imaturité de son système immunitaire. Des données complémentaires sont attendues avec le recueil des données devant être fournies dans le cadre de l'accès précoce (PUT-RD) et avec les résultats des études de suivi à long terme qui seront mises en place (étude post-autorisation (PASS) et registre PEDISTAT (« The Pediatric Study in Atopic Dermatitis »).

3.4.2 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les données issues du dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PBRER) couvrant la période du 29/03/2021 au 28/03/2022. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence à partir de ces données.

3.4.3 Plan de gestion des risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de DUPIXENT (dupilumab) (version 8.2, 20/12/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

| | |
|--------------------------------------|---|
| Risques importants identifiés | Hypersensibilité systémique (incluant les événements associés à l'immunogénicité) Conjonctivite et kératite chez les patients atteints de dermatite atopique |
| Risques importants potentiels | Aucun |
| Informations manquantes | Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante Tolérance à long terme |

3.4.4 Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents dans la DA, l'asthme et la polyposse nasosinusienne sont : réactions au site d'injection (incluant érythème, œdème, prurit, douleur et gonflement), conjonctivite, conjonctivite allergique, arthralgie, herpès buccal et hyperéosinophilie. Une ecchymose au site d'injection a également été signalée comme effet indésirable dans l'œsophagite à éosinophiles. De rares cas de maladie sérique, réaction de type maladie sérique, réaction anaphylactique et kératite ulcérate ont été rapportés.

Les affections oculaires et l'herpès buccal ont été rapportés de façon prédominante au cours des études conduites dans la dermatite atopique.

Dans les études dans la dermatite atopique, la survenue de prurit oculaire, de blépharite et de sécheresse oculaire était fréquente et la survenue de kératite ulcérate était peu fréquente.

La tolérance du dupilumab avec des corticoïdes concomitants a été évaluée dans une étude réalisée chez 161 patients âgés de 6 mois à 5 ans présentant une dermatite atopique modérée à sévère, dont un sous-groupe de 124 patients atteints de dermatite atopique sévère (AD-1539). Le profil de tolérance du dupilumab avec des corticoïdes concomitants chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 16 était similaire au profil de tolérance observé dans les études réalisées chez des adultes et des patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans présentant une dermatite atopique.

La tolérance à long-terme du dupilumab a été évaluée dans une étude d'extension en ouvert chez des patients âgés de 6 mois à 17 ans présentant une dermatite atopique modérée à sévère (AD-1434). Le profil de tolérance du dupilumab chez les patients suivis jusqu'à la semaine 52 était similaire au profil de tolérance observé à la semaine 16 dans les études AD-1526, AD-1652 et AD-1539. Le profil de tolérance à long terme du dupilumab observé chez les enfants et les adolescents correspondait à celui observé chez les adultes présentant une dermatite atopique.

Précautions concernant la vaccination :

L'utilisation concomitante de vaccins vivants et vivants atténués avec le dupilumab doit être évitée car la sécurité et l'efficacité cliniques n'ont pas été établies. Il est recommandé que les patients soient à jour de leurs vaccinations avec des vaccins vivants et vivants atténués selon le calendrier vaccinal en vigueur avant d'initier un traitement par dupilumab. Il n'existe pas de données cliniques permettant de formuler des recommandations plus spécifiques concernant l'administration de vaccins vivants ou vivants atténués chez les patients traités par dupilumab. Les réponses immunitaires au vaccin dcaT et au vaccin polysaccharidique méningococcique ont été évaluées (voir rubrique 4.5 du RCP).

Voir le RCP pour plus de détails sur les effets indésirables et les précautions d'emploi.

3.5 Données d'utilisation

Les données recueillies dans le cadre de l'accès précoce (accès précoce pré-AMM, décision du 27 octobre 2022) dans l'indication « traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique » seront disponibles en octobre 2023.

3.6 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

DUPIXENT (dupilumab) est administré chez l'enfant de 6 mois à 5 ans par injection sous-cutanée à l'aide d'une seringue préremplie toutes les 4 semaines.

3.7 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Le laboratoire a mis en place l'**étude observationnelle PEDISTAD** (« Pediatric Study in Atopic Dermatitis ») internationale, prospective, longitudinale, chez des patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans ayant DA modérée à sévère, recevant un traitement systémique ou topique et insuffisamment contrôlés par un traitement topique ou chez lesquels ces traitements ne sont pas recommandés. Le traitement de la dermatite atopique est laissé à la discrétion du praticien. L'objectif principal de ce registre est de décrire les caractéristiques des patients et le développement au cours du temps des comorbidités associées à la dermatite atopique dans l'enfance. Les objectifs secondaires incluent la description du fardeau de la maladie et du besoin médical non couvert, l'utilisation des traitements dans cette population pédiatrique, leur efficacité et leur tolérance dans la vraie vie. Il est prévu d'inclure 1300 patients âgés de moins de 12 ans, dont 500 enfants âgés de 6 mois à 5 ans, dans une vingtaine de pays (y compris l'Europe et les USA) avec une période de suivi des patients de 5 ans. L'étude a commencé en septembre 2018. En mai 2022, le registre comptait 1329 patients.

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans l'allergie aux arachides, l'oesophagite à éosinophiles, l'urticaire chronique induit, la pemphigoïde bulleuse, la broncho-pneumopathie chronique obstructive, la rhinosinusite chronique sans polypes nasaux, la rhinosinusite fongique allergique, l'eczéma des mains et des pieds et l'aspergillose bronchopulmonaire allergique.

4. Discussion

Une étude clinique de phase III LIBERTY AD PRESCHOOL, de bonne qualité méthodologique avec hiérarchisation des critères de jugement secondaires, a démontré, en association aux dermocorticoïdes d'activité faible, la supériorité du dupilumab par rapport au placebo chez 162 enfants de 6 mois à 5 ans ayant une DA modérée à sévère (77,4 % de formes sévères) nécessitant un traitement systémique, sur des critères cliniquement pertinents dont le score IGA = 0 ou 1, les scores EASI-75 et EASI-90, le prurit et la qualité de vie. Les quantités d'effet observées sont similaires à celles obtenues dans les tranches d'âge plus élevées. Il convient de noter cependant que les enfants de moins de 2 ans ne représentaient que 6,8 % de l'effectif, soit 11 enfants dont 6 traités par dupilumab.

La qualité de vie a été évaluée de façon globale à l'aide d'échelles de qualités de vie adaptées aux maladies dermatologiques et à l'enfant (C-DLQI chez les enfants \geq 4 ans et I-DQOL chez les $<$ 4 ans) mais aussi de façon plus spécifique, à l'aide d'une EVA évaluant la qualité du sommeil, celui-ci étant particulièrement affecté dans cette maladie cutanée très prurigineuse. Les différences observées sont cliniquement pertinentes et supérieures au seuil de pertinence clinique (4 points) pour les scores C-DLQI (7,5 points) et I-DQOL (8,9 points). Par ailleurs, il convient de souligner une amélioration importante de la qualité de vie de la famille (apprécié par le score DFI) dans le groupe traité par le dupilumab, or celle-ci est fortement impactée par la DA du petit enfant.

Bien que l'étude ait été réalisée chez des enfants ayant une DA modérée à sévère, l'indication de l'AMM a été limitée aux seules formes sévères comme pour l'enfant de 6 à 11 ans, pour lequel on ne disposait que de données dans les formes sévères de DA. La randomisation a été stratifiée sur la sévérité de la DA avec un effectif plus important pour les enfants ayant une DA sévère (77,2 % de l'effectif). Les analyses dans ce sous-groupe n'ont pas été incluses dans la séquence des critères secondaires hiérarchisés de l'étude qui portait sur la population totale de l'étude, rendant ces résultats exploratoires. Toutefois, dans ce sous-groupe, les critères de jugement ont été analysés selon la même procédure hiérarchisée et des résultats similaires à ceux de la population générale de l'étude ont été observés sur l'ensemble des critères, y compris sur la qualité de vie des patients et celle de la famille.

Chez l'enfant de 6 mois à 5 ans, comme chez l'enfant de 6 à 11 ans, le dupilumab a été évalué uniquement en association aux dermocorticoïdes d'activité faible, cependant, il convient de noter que le RCP permet l'utilisation du dupilumab en monothérapie ou en association aux dermocorticoïdes. La démonstration de la supériorité du dupilumab en monothérapie par rapport au placebo a été faite chez l'adulte atteint de DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique. Le schéma posologique en fonction du poids utilisé dans l'étude (toutes les 4 semaines, une dose de 200 mg pour les enfants pesant entre 5 et 15 kg et de 300 mg pour les enfants pesant entre 15 et 30 kg) est celui retenu dans l'AMM.

Les enfants ayant terminé les parties A (phase II) ou B (phase III de l'étude LIBERTY AD PRESCHOOL) pouvaient être inclus dans une phase d'extension non comparative de 5 ans (OLE) au cours de laquelle tous les enfants sont traités par dupilumab. Les résultats de la 3^e analyse intermédiaire à la semaine 104 (gel de la base au 31 juillet 2021, médiane de la durée de traitement = 52 semaines) ont montré un maintien des réponses cliniques en termes de réponse IGA 0 ou 1 et de réponse EASI 75 aux semaines 4 (données disponibles pour 172/180 patients) et 16 (données disponibles pour 123/180). Les données aux semaines 28, 52 et 104 ne sont pas exploitables compte tenu du nombre trop faible de patients pour lesquels on dispose de données.

Le profil de tolérance du dupilumab chez l'enfant de 6 mois à 5 ans est conforme à celui établi chez l'enfant plus âgé, l'adolescent et l'adulte (malgré des incertitudes sur la tolérance spécifique chez les moins de 2 ans compte tenu du faible nombre de patients inclus), principalement marqué par une rhinopharyngite, des infections des voies aériennes supérieures, des troubles oculaires (conjonctivite, kératite, kératoconjonctivite) et des réactions au site d'injection.

Les données à long terme de l'étude d'extension OLE et les données du registre PEDISTAT, celui devant être mis en place dans le cadre des engagements post-AMM, sont nécessaires afin de confirmer le maintien de l'efficacité au-delà de 32 semaines avec un profil de tolérance inchangé.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et malgré des limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients et de leur famille. La Commission souligne la qualité de la démonstration de l'efficacité et de la tolérance du dupilumab chez le jeune enfant âgé de 6 mois à 5 ans, basée sur une étude clinique de phase II/III comparative versus placebo, sur un effectif conséquent d'enfants. On note toutefois, que les enfants de moins de 2 ans étaient faiblement représentés (11 patients dont 6 traités par dupilumab).

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

DUPIXENT (dupilumab) est un traitement systémique de 1^{re} intention à réserver aux formes sévères de dermatite atopique en échec d'un traitement topique par dermocorticoïde, malgré l'optimisation du traitement par dermocorticoïde notamment par des mesures d'éducation thérapeutique en cas de corticophobie.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les CCP sont les spécialités suivantes recommandées^{27,28} mais utilisées en dehors du champ de leur AMM dans le traitement de la DA de l'enfant, résistante aux traitements locaux :

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

5.3 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 mois à 5 ans, le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il s'agit d'un traitement systémique de 1^{re} intention à réserver aux formes sévères de dermatite atopique en échec d'un traitement topique dermocorticoïde, malgré l'optimisation du traitement

par dermocorticoïde, notamment par des mesures d'éducation thérapeutique en cas de corticophobie.

- Il existe des alternatives thérapeutiques (immunosuppresseurs : ciclosporine, méthotrexate et azathioprine) utilisées hors AMM chez l'enfant, dont le niveau de preuve est faible et dont la toxicité limite l'utilisation.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'absence de gravité de la dermatite atopique mais d'une altération importante de la qualité de vie des patients et de leur entourage dans ses formes les plus sévères, corroborée par les associations de patients,
- 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 développés spécifiquement chez l'enfant, efficaces, bien tolérés et qui améliorent la qualité de vie,
- de la réponse partielle au besoin identifié :
 - un impact supplémentaire attendu sur la morbidité et sur la qualité de vie, démontré, en association aux dermocorticoïdes, dans une étude clinique de phase III versus placebo sur des critères de jugement pertinents (IGA 0 ou 1, EASI 75/90, prurit, douleur), malgré le caractère exploratoire des données dans la sous-population des enfants ayant une DA sévère qui nécessite un traitement systémique (population de l'AMM) et des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme, notamment chez les enfants < 2 ans faiblement représentés dans l'étude,
 - un impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins compte tenu de la mise à disposition du premier traitement systémique disposant d'une AMM chez l'enfant de 6 mois à 5 ans dans le traitement de la DA,
 - un impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie des patients compte tenu des améliorations importantes observées sur le sommeil, la qualité de vie des patients et de l'entourage et de la posologie du médicament permettant une administration toutes les 4 semaines,

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 DUPIXENT 200 mg et 300 mg (dupilumab), solution injectable en seringue préremplie, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'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'indication de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

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

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du dupilumab par rapport au placebo, en association aux dermocorticoïdes, dans une étude de phase III de bonne qualité méthodologique, chez des enfants de 6 mois à 5 ans ayant une dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique, avec une quantité d'effet supplémentaire importante et cliniquement pertinente sur :
 - les deux critères de jugement principaux hiérarchisés évalués après 16 semaines de traitement : pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 (27,7 % versus 3,9 %, $p < 0,0001$) et pourcentage de répondeurs EASI 75 (53,0 % versus 10,7 %, $p < 0,0001$),
 - les critères de jugements secondaires hiérarchisés, comportant notamment le pourcentage de réponses EASI 90 (25,3 % versus 2,8 % ; $p < 0,0001$), le pourcentage de patients ayant une diminution du score de prurit maximal ≥ 4 (48,1 % versus 8,9 %, $p < 0,0001$), la variation moyenne de la douleur cutanée (EVA de 0 à 10 : -3,9 versus -0,6, $p < 0,0001$),
- de la mise en évidence d'une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la qualité du sommeil, de la qualité de vie des patients et de celle de leur famille (évaluées en tant que critères de jugement secondaires hiérarchisés) à la semaine 16 et,
- des résultats similaires (exploratoires) observés dans le sous-groupe des enfants ayant une DA sévère (77 % de l'effectif) pour l'ensemble des critères de jugement,
- d'une efficacité et d'une tolérance similaires à ce qui a été observé chez l'enfant plus âgé, l'adolescent et l'adulte,
- 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 le maintien du profil de tolérance à long terme,
- des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance du dupilumab chez les enfants de 6 mois-1 an, qui étaient faiblement représentés dans l'étude (6 patients traités),

la Commission considère que DUPIXENT 200 mg et 300 mg (dupilumab), solution injectable en seringue préremplie apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge actuelle de la dermatite sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique.

5.5 Population cible

La population cible de DUPIXENT (dupilumab) est représentée par les enfants âgés de 6 mois à 5 ans ayant une DA sévère qui nécessite un traitement systémique.

Au 1^{er} janvier 2022, la population comprise entre 6 mois et 5 ans était estimée à environ 3 990 millions d'enfants (données INSEE).

La population des enfants âgés de 6 mois à 5 ans est la tranche d'âge avec la prévalence la plus élevée de DA. Dans l'étude EPI-CARE, elle s'élève à 18,1 %³⁶ en France toutes sévérités confondues, soit 722 140 enfants.

Dans cette même étude, environ 11 % des enfants de 6 mois à 5 ans avaient une DA sévère selon l'évaluation globale faite par le patient ou l'aidant en fonction de l'âge, sur la semaine écoulée (« PGA last week »), soit 79 441 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 l'avis d'experts français, la proportion d'enfants âgés de 6 mois à 5 ans qui nécessiteraient un recours à un traitement systémique pour une dermatite atopique sévère est de 12 %, soit 9 533 enfants. Au vu de la cinétique d'inclusion importante dans l'accès précoce depuis le 9 janvier 2023 et en comparaison des quelques données internationales, ce chiffre est probablement sous-estimé.

Une étude observationnelle rétrospective sur les bases de données médico-administratives américaines³⁷ fait état d'un taux d'utilisation de corticoïdes systémiques de 12,3 % chez le jeune enfant augmentant progressivement jusque 20 % chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans. Ces pourcentages appliqués à la population française d'enfants ayant une DA sévère permettent d'estimer la population cible d'environ 14 290 patients en France.

Au Royaume Uni, la prévalence de la DA, toutes sévérités confondues, est de 20 % avec 2 % des patients nécessitant un traitement systémique pour le contrôle de la maladie et le maintien d'une rémission^{38,39}. Ce pourcentage de 2 % appliqué aux 722 190 enfants en France, âgés de 6 mois à 5 ans atteints de DA toutes sévérités confondues, permet d'estimer à 14 444 le nombre d'enfants qui nécessiteraient un traitement systémique.

La population cible peut être estimée entre 9500 et 14 400 patients.

5.6 Demande de données

Compte tenu des données actuellement limitées concernant l'efficacité et la tolérance à long terme du dupilumab, en particulier chez les enfants de moins de 2 ans, la Commission souhaite être destinataires des résultats définitifs de l'étude d'extension OLE et des données du registre PEDISTAT.

Sur la base de ces résultats, attendus dans un délai maximal de 5 ans, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament dans l'indication de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique.

³⁶ EPI-CARE (Epidemiology of Children with Atopic Dermatitis Reporting on their Experience). Country report : France. 29 August 2019 (Annexe 9)

³⁷ Paller AS, Siegfried EC, Vekeman F et al. Treatment patterns of pediatric patients with atopic dermatitis: A claims data analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:651-660.

³⁸ Irvine AD, Jones AP, Beattie P et al. TREAT Trial Investigators. A randomized controlled trial protocol assessing the effectiveness, safety and cost-effectiveness of methotrexate vs. ciclosporin in the treatment of severe atopic eczema in children: the TREATment of severe Atopic eczema Trial (TREAT). *Br J Dermatol.* 2018;179:1297-1306.

³⁹ McAleer MA, Flohr C, Irvine AD. Management of difficult and severe eczema in childhood. *BMJ.* 2012;23:345:e4770.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

→ Médicament d'exception

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