

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

lébrikizumab

**EBGLYSS 125 mg/ml,**

solution injectable

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 29 mai 2024

- Dermatite atopique
- Adulte et Adolescent (≥ 12 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis**

- Chez l'adulte

**Avis favorable au remboursement uniquement dans le « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. »**

**Avis défavorable au remboursement chez les patients adultes en échec des traitements topiques et naïfs de ciclosporine, faute de données comparatives.**

**Place dans la  
stratégie thé-  
rapeutique**

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

De plus, en l'absence de comparaison aux autres anti-interleukines (dupilumab, tralokinumab) et aux anti-JAK (upadacitinib, abrocitinib et baricitinib), la place du lébrikizumab par rapport à ces médicaments ne peut être précisée. Le choix du traitement systémique de 1<sup>re</sup> ligne doit prendre en compte la sévérité de la maladie, les caractéristiques du patient, les antécédents de traitements, les risques d'intolérance et les contre-indications aux différents traitements disponibles.

**Toutefois, compte tenu des nouvelles recommandations européennes (2022) et américaines (2023) qui ont modifié la place des traitements systémiques, en particulier celle de la ciclosporine, la Commission souhaite réévaluer la place d'EBGLYSS et des autres traitements systémiques de la dermatite atopique dans la stratégie thérapeutique à la lumière des prochaines recommandations françaises sur la prise en charge de la dermatite atopique.**

|   |  |
|---|--|
| <b>Service médical rendu (SMR)</b>                  | <p><b>IMPORTANT</b> 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.</p> <p><b>INSUFFISANT</b> 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 ciclosporine en l'absence de données comparatives robustes versus ciclosporine par voie orale.</p>   |
| <b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>              | <p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>  |
| <b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b> | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration dans des études de phase III de bonne qualité méthodologique, ayant inclus des adultes et des adolescents à partir de 12 ans (poids <math>\geq</math> 40 kg, 11 à 22 % des effectifs) atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique : <ul style="list-style-type: none"> <li>• de la supériorité du lébrikizumab par rapport au placebo, avec une quantité d'effet importante, en termes de réponses IGA 0 ou 1, EASI-75, EASI-90, et de prurit après 16 semaines de traitement (critères de jugement hiérarchisés), en monothérapie (études ADvocate 1 et 2) ou en association aux dermocorticoïdes (étude ADhere),</li> <li>• de la supériorité du lébrikizumab par rapport au placebo sur la réponse EASI-75 après 16 semaines de traitement, en association aux dermocorticoïdes, chez des patients insuffisamment contrôlés ou ayant des contre-indications à la ciclosporine (étude ADvantage),</li> <li>• de la démonstration de l'amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie (<math>\Delta</math> DLQI <math>\geq</math> 4 points) après 16 semaines de traitement par rapport au placebo dans l'étude ADvocate 1,</li> </ul> </li> <li>- des résultats exploratoires suggérant le maintien des réponses cliniques (IGA 0 ou 1 et EASI-75) jusqu'à la semaine 104,</li> <li>- du profil de tolérance à moyen terme du lébrikizumab principalement marqué par des conjonctivites et des réactions au site d'injection ;</li> </ul> <p>mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'absence de comparaison à la ciclosporine et aux autres traitements systémiques anti-interleukines, notamment le dupilumab, et anti-JAK actuellement disponibles ;</li> <li>- de l'absence de données à long terme au-delà de 104 semaines compte tenu des risques de tolérance liés à l'immunosuppression (infections graves, cancer) ;</li> </ul> <p><b>la Commission considère qu'EBGLYSS (lébrikizumab) 125 mg/ml, solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la 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, celle-ci comportant d'autres anti-interleukines (dupilumab, tralokinumab) et des anti-JAK (baricitinib, upadacitinib et abrocitinib).</b></p> |
| <b>Population cible</b>                             | <p>La population cible peut être estimée entre 26 500 et 42 500 patients.</p>  |
| <b>Recommandations particulières</b>                | <p>La Commission recommande le statut de médicament d'exception pour EBGLYSS (lébrikizumab) dans cette indication.</p>   |

→ Chez l'adolescent ≥ 12 ans (pesant au moins 40 kg)

**Avis favorable au remboursement dans l'indication de l'AMM « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg, qui nécessite un traitement systémique. »**

|  |  |
|--|--|
| <p><b>Place dans la stratégie thérapeutique</b></p>        | <p>Compte tenu de la toxicité de la ciclosporine, contre-indiquée chez les adolescents de moins de 16 ans, la Commission considère qu'EBGLYSS (lébrikizumab) 125 mg/ml est un traitement systémique de 1<sup>ère</sup> ligne à réserver aux formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent (à partir de 12 ans, poids ≥ 40 kg) en échec des traitements topiques.</p> <p>En l'absence de comparaison aux autres anti-interleukines (dupilumab, tralokinumab) et à l'anti-JAK (upadacitinib) actuellement disponibles chez l'adolescent, la place du lébrikizumab par rapport à ces médicaments ne peut être précisée. Comme chez l'adulte, le choix du traitement systémique de 1<sup>ère</sup> ligne doit prendre en compte la sévérité de la maladie, les caractéristiques du patient, les antécédents de traitements, les risques d'intolérance et les contre-indications aux différents traitements disponibles.</p> <p><b>Toutefois, compte tenu des nouvelles recommandations européennes (2022) et américaines (2023) qui ont modifié la place des traitements systémiques, notamment celle de la ciclosporine (adolescent à partir de 16 ans), la Commission souhaite réévaluer la place d'EBGLYSS et des autres traitements systémiques de la dermatite atopique dans la stratégie thérapeutique à la lumière des prochaines recommandations françaises sur la prise en charge de la dermatite atopique.</b></p>   |
| <p><b>Service médical rendu (SMR)</b></p>                  | <p><b>IMPORTANT</b> dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg, qui nécessite un traitement systémique.</p>   |
| <p><b>Intérêt de santé publique (ISP)</b></p>              | <p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>  |
| <p><b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b></p> | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration dans des études de phase III de bonne qualité méthodologique, ayant inclus des patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• de la supériorité du lébrikizumab par rapport au placebo, avec une quantité d'effet importante, en termes de réponses IGA 0 ou 1, EASI-75, EASI-90, et de prurit après 16 semaines de traitement (critères de jugement hiérarchisés), en monothérapie (études ADvocate 1 et 2) ou en association aux dermocorticoïdes (étude ADhere) chez des patients adultes ou adolescents (11 à 22 % des effectifs, poids ≥ 40 kg),</li> <li>• de la supériorité du lébrikizumab par rapport au placebo sur la réponse EASI-75 après 16 semaines de traitement, en association aux dermocorticoïdes, chez des patients adultes ou adolescents (12 % de l'effectif, poids ≥ 40 kg) insuffisamment contrôlés ou ayant des contre-indications à la ciclosporine (étude ADvantage),</li> <li>• de la démonstration de l'amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie (<math>\Delta</math> DLQI ≥ 4 points) après 16 semaines de traitement par rapport au placebo dans l'étude ADvocate 1,</li> </ul> </li> <li>- des résultats exploratoires suggérant le maintien des réponses cliniques (IGA 0 ou 1 et EASI-75) jusqu'à la semaine 104 ;</li> <li>- du profil de tolérance à moyen terme du lébrikizumab dans les études dans la dermatite atopique principalement marqué par des conjonctivites et des réactions au site d'injection ;</li> </ul> |

mais :

- de l'absence de comparaison directe du lébrikizumab au dupilumab alors qu'elle était possible, notamment dans une étude spécifique chez l'adolescent ;
- de l'absence de données à long terme au-delà de 104 semaines compte tenu des risques de tolérance liés à l'immunosuppression (infections graves, cancer) ;

**la Commission considère qu'EBGLYSS (lébrikizumab) 125 mg/ml, solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus (poids  $\geq$  40 kg) qui nécessite un traitement systémique, celle-ci comportant deux anti-interleukines (dupilumab et tralokinumab) et un anti-JAK (upadacitinib).**

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| <b>Population cible</b>              | La population cible est estimée à 10 500 patients.  |
| <b>Recommandations particulières</b> | La Commission recommande le statut de médicament d'exception pour EBGLYSS (lébrikizumab) dans cette indication. |

# Sommaire

---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Contexte</b>  | <b>6</b>  |
| <b>2. Environnement médical</b>                                   | <b>7</b>  |
| 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée           | 7         |
| 2.2 Prise en charge actuelle                                      | 8         |
| 2.3 Couverture du besoin médical                                  | 13        |
| <b>3. Synthèse des données</b>                                    | <b>13</b> |
| 3.1 Données disponibles   | 13        |
| 3.2 Synthèse des données d'efficacité                             | 14        |
| 3.3 Profil de tolérance   | 27        |
| 3.4 Données d'utilisation   | 29        |
| 3.5 Modification du parcours de soins                             | 29        |
| 3.6 Programme d'études  | 30        |
| <b>4. Discussion</b>  | <b>30</b> |
| <b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>         | <b>33</b> |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique           | 33        |
| 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu | 34        |
| 5.3 Service Médical Rendu   | 34        |
| 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu                         | 37        |
| 5.5 Population cible  | 38        |
| 5.6 Autres recommandations de la Commission                       | 40        |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Mai 2024

# 1. Contexte

| Résumé du motif d'évaluation               | Inscription   |
|--|---|
| Indication concernée par l'évaluation      | <p><b>Indication de l'AMM :</b> « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg, qui nécessitent un traitement systémique. »</p> <p><b>Périmètre de l'indication sollicitée par le laboratoire :</b></p> <p>→ <b>Chez l'adulte :</b></p> <p>Traitement des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique, <b>en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.</b></p> <p>→ <b>Chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus :</b></p> <p>Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg, qui nécessite un traitement systémique.</p> <p><b>Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.</b></p> |
| DCI (code ATC)<br>Présentations concernées | <p>lébrikizumab (D11AH10)</p> <p><b>EBGLYSS 125 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie</b></p> <p>– 1 seringue préremplie en verre de 2 mL (CIP : 34009 302 830 5 9)</p> <p><b>EBGLYSS 125 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli</b></p> <p>– 1 seringue préremplie en verre de 2 ml dans stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 831 0 3)</p>   |
| Listes concernées                          | <p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>  |
| Laboratoire                                | ALMIRALL FRANCE   |
| AMM (Autorisation de mise sur le marché)   | Date initiale (procédure centralisée) : 16/11/2023  |
| Conditions et statuts                      | <p><b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p> <p>– Liste I</p> <p>– Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : allergologue, dermatologues, médecine interne ou pédiatres.</p>  |
| Posologie dans l'indication évaluée        | <p>La dose recommandée de lébrikizumab est de 500 mg (deux injections de 250 mg) à la semaine 0 et à la semaine 2, suivie de 250 mg administrés par injection sous-cutanée toutes les deux semaines jusqu'à la semaine 16.</p> <p>Une fois la réponse clinique obtenue, la dose d'entretien de lébrikizumab recommandée est de 250 mg toutes les quatre semaines.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>   |
| Classe pharmacothérapeutique               | Il s'agit d'un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G4 (IgG4).  |

|  |   |
|--|---|
| <b>Mécanisme d'action</b>                  | Il inhibe sélectivement la signalisation de l'IL-13 par la voie du récepteur alpha de l'IL-4 (IL-4R $\alpha$ ) et de l'hétérodimère du récepteur alpha 1 de l'IL-13 (IL-13R $\alpha$ 1).  |
| <b>Information au niveau international</b> | <p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>Pour l'Europe, une demande de prise en charge dans l'indication de l'AMM est en cours dans plusieurs pays dont les Pays-Bas, la Belgique, l'Espagne et l'Italie. Le médicament est pris en charge en Allemagne dans l'indication de l'AMM.</p> |
| <b>Evaluation par la Commission</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen et d'adoption : 29 mai 2024.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Oui (Association Française de l'Eczéma)</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>                                      |

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

La dermatite (ou eczéma) atopique (DA) est une dermatose inflammatoire chronique et fréquente, d'origine multifactorielle, souvent associée à d'autres maladies atopiques telles que l'asthme ou la rhinite allergique. Elle débute généralement dans l'enfance avant l'âge de 2 ans, et évolue par poussées pour s'atténuer avant l'adolescence. Elle peut néanmoins persister, récidiver ou apparaître chez l'adulte<sup>1</sup>. On estime qu'environ 10 % des patients continuent d'avoir des manifestations d'eczéma à l'âge adulte.

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

La DA se manifeste, dans sa forme chronique, par des lésions cutanées érythémateuses d'étendue et d'intensité variables, caractérisées par des plaques d'eczéma rouges, épaisses, lichénifiées et une hyperpigmentation cutanée. Les lésions cutanées sont toujours associées à un prurit intense et parfois à des papules isolées de prurigo. Les excoriations dues au grattage sont très fréquentes<sup>2</sup>. Les mains, le visage et le cou sont le plus souvent atteints ainsi que les grands plis. L'évolution de la DA est caractérisée par une succession de poussées et de rémissions. Les poussées aiguës se traduisent par des vésicules suintantes et croûteuses et, dans certains cas, les poussées sont subintrales aboutissant à un état chronique de peau lichénifiée et constamment prurigineuse. L'érythrodermie est une poussée inflammatoire généralisée, grave, qui évolue pendant plus de 6 semaines et atteint la totalité de la peau. L'érythrodermie peut se compliquer d'infections et de troubles métaboliques et justifie d'une hospitalisation. Les surinfections cutanées bactériennes ou virales sont les complications les plus communes (une colonisation cutanée par staphylococcus aureus est retrouvée dans 90 % des cas)<sup>3</sup>.

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

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

<sup>3</sup> CEDEF. Item 114 - Allergies cutané-muqueuses chez l'enfant et l'adulte : dermatite (ou eczéma) atopique. Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2008;135S:F80-F87

Chez les adolescents, le prurit est le symptôme le plus évocateur de la DA, et la principale plainte rapportée par les patients. Il peut être invalidant et influencer sur les activités et le comportement le jour mais également la nuit et conduire à des insomnies<sup>4</sup>.

La sévérité de la DA est définie selon des scores cliniques composites validés<sup>5,6</sup> évaluant des critères objectifs (intensité, étendue et localisation des lésions cutanées) et des critères subjectifs (qualité du sommeil, prurit). Ils permettent de classer la maladie en trois groupes de sévérité : légère (SCORAD < 25 et/ou EASI < 8), modérée (25 ≤ SCORAD ≤ 50 et/ou 8 ≤ EASI ≤ 21) et sévère (SCORAD > 50 et/ou EASI > 21). Dans les formes modérées et sévères, la qualité de vie des patients est fortement altérée, principalement en raison du prurit, de troubles du sommeil, ainsi que du caractère stigmatisant des lésions cutanées qui ont un retentissement psychologique et socio-professionnel. L'impact de cette dermatose sur la qualité de vie des patients est important<sup>1,7</sup>.

## Épidémiologie

La prévalence de la DA chez l'adulte n'est pas connue avec précision, elle toucherait environ 3,5 % de la population en France et entre 2 et 5 % en Europe<sup>8,9</sup>. Elle serait plus importante chez l'adolescent, de l'ordre de 14,3 %<sup>10,11,12</sup>.

## 2.2 Prise en charge actuelle

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

### Chez l'adulte :

Selon les recommandations internationales<sup>13,14</sup>, la prise en charge des poussées aiguës repose dans un premier temps sur l'utilisation de traitements topiques : dermocorticoïdes, très efficaces à court terme et bien tolérés, bien que l'adhésion au traitement soit perfectible compte tenu de la corticophobie des patients, et en cas d'échec/contre-indication aux dermocorticoïdes, un inhibiteur de la calcineurine (tacrolimus). En France, le tacrolimus est pris en charge à partir de 16 ans uniquement dans le traitement des poussées de DA sévère en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements

<sup>4</sup> Klinnert MD et al. Role of behavioral health in management of pediatric atopic dermatitis. Ann. Allergy Asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy Asthma Immunol 2018;120:42-48.e8.

<sup>5</sup> **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.

<sup>6</sup> **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.

<sup>7</sup> Karimkhani C. et al. Global burden of skin disease as reflected in Cochrane Database of Systematic Reviews. JAMA Dermatol 2014;150:945–51.

<sup>8</sup> Harrop J. et al. Eczema, atopy and allergen exposure in adults: A population-based study. Clin Exp Allergy 2007;37:52635.

<sup>9</sup> 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

<sup>10</sup> Annesi-Maesano, I., Mourad, C., Dures, J.-P., Kalaboka, S. & Godard, P. Time trends in prevalence and severity of childhood asthma and allergies from 1995 to 2002 in France. Allergy 64, 798–800 (2009).

<sup>11</sup> 5 Odhiambo, J. A., Williams, H. C., Clayton, T. O., Robertson, C. F. & Asher, M. I. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. J. Allergy Clin. Immunol. 124, 1251- 1258.e23 (2009)

<sup>12</sup> Rapport EPI-CARE sur l'épidémiologie des enfants atteints de dermatite atopique en France.

<sup>13</sup> 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

<sup>14</sup> 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.

conventionnels, y compris les dermocorticoïdes. Eventuellement, on peut avoir recours à la technique du « wet wrapping ».

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

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

En France, les corticoïdes systémiques ne sont pas recommandés, même en cure courte, en raison du risque de rebond de la maladie à l'arrêt du traitement.

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

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

En 2018<sup>15</sup> et 2020<sup>16</sup>, les recommandations européennes préconisaient l'utilisation du dupilumab en traitement de fond des patients atteints d'une DA modérée à sévère, en cas d'échec des traitements topiques et quand les autres thérapies systémiques disponibles (ciclosporine, méthotrexate, azathioprine et mycophénolate mofétil) ne sont pas recommandées. En 2022, ces recommandations ont évolué pour préconiser l'ensemble des traitements systémiques au même stade de la stratégie après échec des traitements topiques et de la photothérapie avec une recommandation de haut grade pour la ciclosporine, les anti-IL et les anti-JAK, et une recommandation de faible grade pour l'azathioprine, le méthotrexate et, en traitement de secours **Erreur ! Signet non défini.** Les recommandations américaines récentes<sup>13</sup> (2023), placent les anti-JAK après les anti-IL chez les patients ayant une DA modérée à sévère en échec des traitements topiques. Le panel d'experts suggère de ne pas utiliser l'azathioprine, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil et les corticoïdes systémiques.

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

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

### **Chez l'adolescent :**

La prise en charge des poussées aiguës repose dans un premier temps, comme chez l'adulte, sur l'utilisation de dermocorticoïdes, très efficaces à court terme et bien tolérés, bien que l'adhésion au

<sup>15</sup> Wollenberg A et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018;32:850–878.

<sup>16</sup> Wollenberg A et al. European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34:2717-2744.

traitement soit perfectible compte tenu de la corticophobie des patients. Eventuellement, on peut avoir recours à la technique du « wet wrapping ».

En cas d'échec des dermocorticoïdes, l'arsenal thérapeutique disponible chez l'adolescent est plus restreint que celui de l'adulte. Chez l'enfant et l'adolescent, le tacrolimus topique a une AMM, comme chez l'adulte, dans le traitement des poussées et le traitement d'entretien de la DA modérée à sévère en cas d'échec ou de contre-indication des dermocorticoïdes et il est proposé dans les recommandations<sup>14</sup> à ce stade de la stratégie. Toutefois, son remboursement en France est pris en charge uniquement dans la DA sévère pour le traitement des poussées<sup>17</sup>.

Le tacrolimus topique a une AMM dans le traitement de la DA sévère de l'enfant et l'adolescent en cas d'échec ou de contre-indication des dermocorticoïdes et il est proposé dans les recommandations<sup>9</sup> à ce stade de la stratégie, toutefois, la Commission de la Transparence a considéré que son service médical rendu était insuffisant chez les moins de 16 ans et son remboursement est pris en charge uniquement à partir de 16 ans dans le traitement des poussées de la DA sévère en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, y compris les dermocorticoïdes.

La photothérapie est utilisée de façon très marginale dans la population pédiatrique 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 cas d'échec du traitement topique, on dispose, depuis peu, de traitements systémiques validés chez l'adolescent : un inhibiteur des interleukines 4 et 13 (anti-IL4 et 13), le dupilumab, un inhibiteur de l'interleukine 13 (anti-IL13), le tralokinumab et un inhibiteur de janus kinase (anti-JAK), l'upadacitinib. Un traitement par ciclosporine peut être envisagé, selon son AMM, uniquement à partir de 16 ans. Auparavant, seuls des traitements systémiques immunosuppresseurs, de faible niveau de preuve et dont la toxicité limite leur utilisation dans le temps, étaient recommandés dans la population pédiatrique mais utilisés en dehors de leur AMM, tels que le méthotrexate et l'azathioprine.

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

### → Traitements médicamenteux

#### – Chez l'adulte

Chez l'adulte, les traitements systémiques disposant actuellement d'une AMM dans la DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique sont la ciclosporine, le dupilumab (anti-IL4/13), le tralokinumab (anti-IL13) et 3 anti-JAK : baricitinib, upadacitinib et abrocitinib. Tous ces médicaments sont retenus comme comparateurs cliniquement pertinents. Les conclusions des évaluations de la Commission relatives à ces médicaments sont rappelées dans le Tableau 1.

Les autres immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM dans la DA mais recommandés chez l'adulte<sup>13,14,18,19</sup> sont le méthotrexate (très nombreuses spécialités et génériques par voie orale et injectable) et l'azathioprine (IMUREL, laboratoire HAC PHARMA et génériques des laboratoires EG, MYLAN et TEVA). Ils sont utilisés dans la DA réfractaire aux autres traitements systémiques, notamment en cas d'échec de la ciclosporine (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication). De ce fait, ils sont retenus comme comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation.

<sup>17</sup> Voir l'avis de la Commission de la transparence de réévaluation de PROTOPIC (tacrolimus) du 20 juillet 2022.

<sup>18</sup> SANDIMMUN n'est plus commercialisé en France à ce jour.

<sup>19</sup> L'ensemble des spécialités SANDIMMUN ont été radiées en 2017.

– Chez l'adolescent

Chez l'adolescent, les traitements disposant d'une AMM dans la DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique sont la ciclosporine à partir de 16 ans, le dupilumab (anti-IL4/13), le tralokinumab (anti-IL13) et l'upadacitinib (anti-JAK). Les conclusions de la Commission pour les médicaments ayant une AMM chez l'adolescent dans la DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique sont présentées dans le Tableau 2.

Les autres immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM dans la DA mais recommandés chez l'adolescent<sup>14</sup> sont le méthotrexate (très nombreuses spécialités et génériques par voie orale et injectable) et l'azathioprine (IMUREL, laboratoire HAC PHARMA et génériques des laboratoires EG, MYLAN et TEVA). Ils sont utilisés dans la DA réfractaire aux autres traitements systémiques, notamment la ciclosporine. De ce fait, ils sont retenus comme comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation.

**Tableau 1 : Rappel des conclusions de la Commission concernant les médicaments ayant une AMM dans la dermatite atopique chez l'adulte**

| NOM (DCI)<br>Laboratoire                               | Indication de l'AMM  | Date de l'avis   | SMR   | ASMR  |
|--|--|--|---|---|
| <b>Agent immunosuppresseur</b>                         |  |  |   |   |
| NEORAL<br>(ciclosporine)<br><i>Novartis<br/>Pharma</i> | Patients atteints de dermatite atopique sévère nécessitant un traitement systémique.<br><br>(contre-indication chez les moins de 16 ans)   | 03/12/2014<br>(modification de l'indication)<br>21/06/2017<br>(renouvellement) | <b>Important</b>  | -   |
|  | Indication initiale : Formes sévères de DA de l'adulte, en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques (photothérapie et/ou chimiothérapie). | 08/04/1998<br>(Extension d'indication)   | <b>Important</b>  | <b>ASMR II</b> , comparable à SANDIMMUN <sup>18</sup> , dans la dermatite atopique de l'adulte.   |
| <b>Anti-interleukines</b>                              |  |  |   |   |
| DUPIXENT<br>(dupilumab)<br><i>Sanofi-Aventis</i>       | Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique.                                    | 28/02/2024<br>(réévaluation)   | <b>Important</b> uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.<br><br><b>Insuffisant</b> dans les autres cas. | <b>ASMR III</b> 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. |
| ADTRALZA<br>(tralokinumab)<br><i>Leo Pharma</i>        | Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.   | 27/10/2021<br>(Inscription)  | <b>Important</b> uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.<br><br><b>Insuffisant</b> dans les autres cas. | <b>ASMR V</b> par rapport à la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.             |
| <b>Anti-JAK</b>  |  |  |   |   |
| OLUMIANT<br>(baricitinib)<br><i>Lilly</i>              | Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.   | 25/10/2023<br>(réévaluation)   | <b>Faible</b> uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.   | <b>ASMR V</b> dans la stratégie thérapeutique de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de   |

|   |   |                              |   |  |
|---|---|------------------------------|---|--|
|   |   |                              | <b>Insuffisant</b> dans les autres cas.   | contre-indication à la ciclosporine.   |
| RINVOQ<br>(upadacitinib)<br><i>Abbvie</i> | Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique. | 25/10/2023<br>(réévaluation) | <b>Important</b> uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine chez les <b>patients adultes</b> .<br><b>Insuffisant</b> dans les autres cas. | <b>ASMR IV par rapport à DUPIXENT (dupilumab)</b> chez l'adulte atteint de dermatite atopique qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.      |
| CIBINQO<br>(abrocitinib)<br><i>Pfizer</i> | Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte nécessitant un traitement systémique.  | 25/10/2023<br>(réévaluation) | <b>Important</b> uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.<br><b>Insuffisant</b> dans les autres cas.                                   | <b>ASMR IV par rapport à DUPIXENT (dupilumab)</b> chez les patients atteints de dermatite atopique qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. |

Tableau 2 : Rappel des conclusions de la Commission concernant les médicaments ayant une AMM dans la dermatite atopique chez l'adolescent

| NOM (DCI)<br>Laboratoire                           | Indication de l'AMM  | Date de l'avis                         | SMR   | ASMR  |
|--|--|--|---|---|
| <b>Agent immunosuppresseur</b>                     |  |  |   |   |
| NEORAL<br>(ciclosporine)<br><i>Novartis Pharma</i> | Patients atteints de dermatite atopique sévère nécessitant un traitement systémique.<br>NB : uniquement à partir de 16 ans selon le RCP  | 21/06/2017<br>(renouvellement)         | <b>Important</b>  | -   |
| <b>Anti-interleukines</b>                          |  |  |   |   |
| DUPIXENT<br>(dupilumab)<br><i>Sanofi-Aventis</i>   | Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique.   | 11/03/2020<br>(extension d'indication) | <b>Important</b>  | <b>ASMR III</b> 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.   |
| ADTRALZA<br>(tralokinumab)<br><i>Leo Pharma</i>    | Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans qui nécessitent un traitement systémique.                               | 30/08/2023<br>(extension d'indication) | <b>Important</b>  | <b>ASMR III</b> 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, comme DUPIXENT (dupilumab).                                   |
| <b>Anti-JAK</b>                                    |  |  |   |   |
| RINVOQ<br>(upadacitinib)<br><i>Abbvie</i>          | RINVOQ 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 nécessitent un traitement systémique. | 25/10/2023<br>(réévaluation)           | <b>Important</b> , chez les patients <b>adolescents âgés de 12 ans et plus</b> et qui nécessite un traitement systémique. | <b>ASMR V</b> dans la prise en charge de la dermatite atopique de l' <b>adolescent âgé de 12 ans et plus</b> qui nécessite un traitement systémique, celle-ci comportant DUPIXENT (dupilumab) et ADTRALZA (tralokinumab). |

## → Traitements non-médicamenteux

Néant.

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

## 2.3 Couverture du besoin médical

Chez l'adulte :

Compte tenu de la prise en charge thérapeutique actuelle et du peu d'alternatives disponibles, notamment en cas d'échec de la ciclosporine, le besoin médical est considéré comme partiellement couvert dans la DA modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. De ce fait, chez l'adulte, il existe un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés au long cours permettant d'améliorer la qualité de vie des patients.

Chez l'adolescent :

Compte tenu de la prise en charge thérapeutique actuelle et des alternatives disponibles qui sont moins nombreuses que chez l'adulte, la ciclosporine n'étant utilisable qu'à partir de 16 ans, les immunosuppresseurs étant difficiles d'utilisation dans cette tranche d'âge et le dupilumab, l'upadacitinib et le tralokinumab étant les seuls autres médicaments à avoir obtenu une AMM chez l'adolescent, le besoin médical est considéré comme partiellement couvert dans la DA modérée à sévère de l'adolescent qui nécessite un traitement systémique. De ce fait, chez l'adolescent, il existe un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés au long cours permettant d'améliorer la qualité de vie des patients.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du lébrikizumab dans le traitement de la DA modérée à sévère de l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus nécessitant un traitement systémique repose sur 5 études de phase III ayant inclus des patients traités par EBGLYSS (lébrikizumab) en monothérapie ou en association aux dermocorticoïdes (DC) :

- les études ADvocate 1<sup>20,21</sup> (NCT04146363) et ADvocate 2<sup>20,21</sup> (NCT04178967), de méthodologie similaire, sont deux études d'une durée de 52 semaines ayant comparé le lébrikizumab **en monothérapie**, à la posologie de 250 mg toutes les 2 ou 4 semaines après une dose de charge<sup>22</sup>, au placebo, chez des adultes et adolescents ≥ 12 ans atteints de DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique,
- l'étude ADhere<sup>23</sup> (NCT04250337), est une étude de 16 semaines ayant évalué le lébrikizumab à la posologie de 250 mg toutes les 2 semaines (après une dose de charge<sup>22</sup>), **en association**

<sup>20</sup> Blauvelt A, et al. Efficacy and safety of lébrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. Br J Dermatol. 2023 May 24;188(6):740-748

<sup>21</sup> Silverberg JI, et al. , «Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis.» N Engl J Med, vol. 388, n° %112, pp. 1080-1091, 2023 Mar 23.

<sup>22</sup> dose initiale de charge de 500 mg de lébrikizumab (deux injections de 250 mg) aux semaines 0 et 2.

<sup>23</sup> Simpson EL, et al. Efficacy and Safety of Lébrikizumab in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescents and Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial (ADhere). JAMA Dermatol. 2023;159(2):182–191.

**aux DC**, par rapport à l'association placebo plus DC, chez des adultes et adolescents atteints de DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique,

- l'étude ADjoin (NCT04392154), est une étude d'extension des études ADvocate 1, ADvocate 2 et ADhere de 100 semaines, actuellement en cours, pour laquelle on dispose des résultats intermédiaires avec un gel des données au 14 avril 2023, et au cours de laquelle tous les patients inclus ont été traités par lébrikizumab 250 mg toutes les 2 ou 4 semaines.
- l'étude ADvantage (NCT05149313), est une étude de 52 semaines, actuellement en cours, pour laquelle on dispose des résultats intermédiaires à la semaine 16 (évaluation du critère de jugement principal), évaluant le lébrikizumab à la posologie de 250 mg toutes les 2 semaines (après une dose de charge<sup>22</sup>), **en association aux DC**, par rapport à l'association placebo plus DC, chez des patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'une dermatite atopique modérée à sévère **insuffisamment contrôlés ou ayant des contre-indications à la ciclosporine**.

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une méta-analyse bayésienne en réseau (NMA) et de deux comparaisons indirectes (MAIC) ayant pour objectifs de comparer l'efficacité et la tolérance de lébrikizumab à celle des autres traitements systémiques ciblés disponibles pour la prise en charge de la DA modérée à sévère. Toutefois compte tenu de leurs limites méthodologiques (hypothèses de transitivité et de cohérence sujettes à caution, hétérogénéité des populations comparées et suivi pour la NMA, absence de prise en compte de l'ensemble des modificateurs d'effet pour les MAIC), les résultats de la NMA et des 2 MAIC ne seront pas détaillés dans cet avis.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Protocole des études ADvocate 1 et 2 (monothérapie)

#### Objectif et schéma des études

Il s'agit d'études de phase III comparatives, randomisées, en double aveugle, multicentriques, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du lébrikizumab par rapport à un placebo en termes de réponse EASI-75 et de réponse IGA 0 ou 1 chez des adultes et adolescents ≥ 12 ans atteints de DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle de l'étude était de 52 semaines, avec une évaluation des critères de jugement principaux à la semaine 16 (S16).

La randomisation a été stratifiée selon la région géographique (Etats-Unis, Union européenne, reste du monde), l'âge du patient (adolescent vs adulte) et la sévérité de la DA (IGA 3 vs 4).

Dans les deux études, afin d'évaluer le maintien de la réponse, les patients répondeurs (score IGA 0 ou 1, ou réduction d'au moins 75 % du score EASI à S16) durant la phase d'induction de 16 semaines, sans avoir reçu de traitement de secours, ont été à nouveau randomisés en aveugle (ratio 2 : 2 : 1) en trois groupes pour recevoir jusqu'à S52 du lébrikizumab 250 mg toutes les deux semaines (Q2S) ou du lébrikizumab 250 mg toutes les 4 semaines (Q4S) ou un placebo (retrait du lébrikizumab).

Les patients non répondeurs à la semaine 16 et ceux ayant reçu un médicament de secours avant S16 étaient inclus dans un groupe d'échappement et étaient traités par lébrikizumab 250 mg Q2S durant une phase ouverte jusqu'à S52.

L'étude ADvocate 1 a débuté le 24/09/2019 (1<sup>er</sup> patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 29/04/2022.

L'étude ADvocate 2 a débuté le 29/10/2019 (1<sup>er</sup> patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 03/05/2022.

## Critères d'inclusion

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- adultes ou adolescents âgés de 12 ans ou plus,
- poids  $\geq$  40 kg à l'inclusion pour les patients âgés de  $\geq$  12 et  $<$ 18 ans,
- diagnostic de DA depuis au moins 12 mois lors de la visite de sélection selon les critères de l'« American Academy of Dermatology » (AAD)<sup>24</sup>,
- score EASI<sup>25</sup>  $\geq$  16 et score IGA<sup>26</sup>  $\geq$  3 à l'inclusion,
- étendue de l'atteinte cutanée de la DA supérieure à 10 % de la surface corporelle à la visite d'inclusion,
- antécédent récent de réponse insuffisante aux traitements topiques ou de contre-indication à ces traitements,
- application d'émollients à dose stable (2 fois par jour ou plus) pendant au moins 7 jours avant la randomisation.

## Traitements reçus

Au cours de la phase principale de l'étude les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir pendant 16 semaines :

- **Groupe lébrikizumab Q2S** : lébrikizumab 250 mg administré par voie sous-cutanée (SC) toutes les deux semaines, après une dose initiale de charge de 500 mg (deux injections de 250 mg) aux semaines 0 et 2,
- **Groupe placebo Q2S** : placebo en SC toutes les deux semaines, après une dose initiale de charge aux semaines 0 et 2.

Les traitements pour la prise en charge des affections chroniques ou aiguës étaient permis à l'exception des médicaments pouvant affecter la DA comme les corticoïdes systémiques, le mycophénolate-mofétil, l'IFN- $\gamma$ , les inhibiteurs de Janus kinase, les inhibiteurs topiques de la calcineurine, la ciclosporine, l'azathioprine, le méthotrexate, la photothérapie ou la photochimiothérapie et le crisaborole.

Les patients étaient autorisés à recevoir un traitement de secours selon l'appréciation de l'investigateur pour contrôler les symptômes intolérables de la DA. Les patients nécessitant un traitement de secours systémique ont arrêté le traitement à l'étude.

## Critères de jugement

Les critères de jugement principaux dans les deux études étaient :

- la réponse EASI-75<sup>25</sup> à S16
- la réponse IGA 0/1<sup>26</sup> à S16 avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha ont été analysés selon une méthode hiérarchique :

<sup>24</sup> diagnostic basé sur la présence d'un prurit et d'un eczéma (aigu, subaigu ou chronique) de forme typique évoluant de façon chronique ou avec un antécédent de rechute.

<sup>25</sup> **Score 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). Une variation de 6,6 est considérée comme la différence minimale cliniquement importante.

<sup>26</sup> **Score IGA (Investigator's Global Assessment)** : outil de mesure de la sévérité de l'atteinte de la dermatite atopique des patients utilisé dans les études cliniques et relevant de l'interprétation des praticiens. Il est noté sur 5 points allant de 0 (aucune atteinte de la dermatite atopique, patient blanchi) à 4 (atteinte sévère), avec une description morphologique de chaque grade de sévérité de la maladie comprenant des critères cliniquement pertinents.

– **période d'induction (jusqu'à S16) :**

1. Pourcentage de répondeurs EASI-90 à S16,
2. Pourcentage de répondeurs EASI-90 à S4,
3. Variation du score EASI entre l'inclusion et S16,
4. Variation du score de prurit maximal NRS<sup>27</sup> entre l'inclusion et S16,
5. Pourcentage de patients atteignant une réduction  $\geq 4$  points sur le score NRS entre l'inclusion et S16 (mesuré chez les patients ayant un score NRS,  $\geq 4$  points à l'inclusion),
6. Pourcentage de patients atteignant une réduction  $\geq 4$  points sur le score NRS entre l'inclusion et S4 (mesuré chez les patients ayant un score NRS,  $\geq 4$  points à l'inclusion),
7. Pourcentage de patients atteignant une réduction  $\geq 4$  points sur le score NRS entre l'inclusion et S2 (mesuré chez les patients ayant un score NRS,  $\geq 4$  points à l'inclusion),
8. Variation du score de qualité de vie DLQI<sup>28</sup> total entre l'inclusion et S16
9. Pourcentage de patients atteignant une réduction  $\geq 4$  points sur le score DLQI entre l'inclusion et S16 (mesuré chez les patients ayant un score DLQI,  $\geq 4$  points à l'inclusion),
10. Pourcentage de patients atteignant une réduction  $\geq 2$  points sur le score perte de sommeil entre l'inclusion et S16 (mesuré chez les patients ayant un score perte de sommeil,  $\geq 2$  points à l'inclusion),
11. Variation du score perte de sommeil entre l'inclusion et S16,

– **période de d'entretien (jusqu'à S52) :**

12. Parmi les patients re-randomisés dans le groupe lébrikizumab Q2S et répondeurs EASI 75 à S16, pourcentage de patients demeurant répondeurs EASI 75 à la semaine 52,
13. Parmi les patients re-randomisés dans le groupe lébrikizumab Q2S et répondeurs IGA 0 ou 1 à S16 avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion, pourcentage de patients demeurant répondeurs IGA 0 ou 1 avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion à S52,
14. Parmi les patients re-randomisés dans le groupe lébrikizumab Q2S ayant atteint une réduction  $\geq 4$  points sur le score NRS à S16, pourcentage de patients atteignant une réduction  $\geq 4$  points sur le score NRS entre l'inclusion et S52,
15. Parmi les patients re-randomisés dans le groupe Q4S et répondeurs EASI 75 à S16, pourcentage de patients demeurant répondeurs EASI 75 à S52,
16. Parmi les patients re-randomisés dans le groupe lébrikizumab Q4S et répondeurs IGA 0 ou 1 à S16 avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion, pourcentage de patients demeurant répondeurs IGA 0 ou 1 avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion à la semaine 52,
17. Parmi les patients re-randomisés dans le groupe lébrikizumab Q4S ayant atteint une réduction  $\geq 4$  points sur le score NRS à S16, pourcentage de patients atteignant une réduction  $\geq 4$  points sur le score NRS entre l'inclusion et S52,
18. Parmi les patients re-randomisés dans le groupe lébrikizumab Q2S, variation du score EASI entre l'inclusion et S52,

<sup>27</sup> **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.

<sup>28</sup> **DLQI (Dermatology Life quality Index) :** questionnaire validé permettant d'évaluer le retentissement des maladies dermatologiques sur la qualité de vie des patients durant la semaine précédente. Il évalue le ressenti et les symptômes liés à la peau, les activités quotidiennes, le rapport au travail ou à l'école, les loisirs, les relations sociales et familiales et les traitements (10 items au total, avec une attribution d'un score de 0 (aucun impact) à 3 (impact très important). Le score global correspondant à la somme des scores individuels s'étend de 0 à 30, un score élevé ( $\geq 10$ ) traduisant un retentissement important de la maladie dermatologique sur la qualité de vie. Une différence  $\geq 4$  points est considérée comme cliniquement pertinente.

19. Parmi les patients re-randomisés dans le groupe lébrikizumab Q4S, variation du score EASI entre l'inclusion et S52,

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont, par conséquent, pas décrits dans cet avis.

Les analyses ont été réalisées dans la population en intention de traiter modifiée (ITT<sup>m29</sup>) pour la période d'induction et sur la population principale d'entretien (MPP<sup>30</sup>).

### Méthode d'analyse des résultats

Les critères de jugement étaient évalués selon des *estimands*, permettant de prendre en compte trois types d'événements intercurrents principaux qui influencent l'estimation de l'effet du traitement (voir guideline EMA sur les *estimands*), à savoir :

- le recours à un traitement de secours,
- l'arrêt du traitement à l'étude (manque d'efficacité ou autres raisons),
- le transfert dans le groupe d'échappement thérapeutique (phase d'entretien uniquement)

Pour les co-critères de jugement principaux, ces *estimands* étaient définis au nombre de 3 pour la phase d'induction et de 4 pour la phase d'entretien dont les analyses principales lors de chacune des phases de l'étude étaient les suivantes :

- *Primary Estimand* (« hybride ») lors de la phase d'induction : Pour les patients ayant reçu un médicament de secours topique ou systémique, ou qui ont interrompu le traitement en raison d'un manque d'efficacité, les données pour les visites postérieures ont été remplacées par la valeur à l'inclusion jusqu'à S16. Les données après l'arrêt du traitement pour toute autre raison ont été considérées comme manquantes. L'imputation des données manquantes a été réalisée selon la méthode MCMC-MI<sup>31</sup>.
- *Primary Estimand* (« hybride ») lors de la phase de maintenance : Pour les patients ayant reçu un médicament secours systémique, ou qui ont interrompu le traitement en raison d'un manque d'efficacité, ou ayant été inclus dans le groupe traitement de secours, les données pour les visites postérieures ont été remplacées par la valeur à l'inclusion jusqu'à la semaine 52. Les données des patients ayant reçu un traitement topique ou ayant arrêté le traitement pour toute autre raison que le manque d'efficacité ont été considérées comme manquantes. L'imputation des données manquantes a été réalisée selon la méthode MCMC-MI.

## 3.2.2 Résultats de l'étude ADvocate 1

### Population de l'étude

Un total de 424 patients a été randomisé, dont 283 patients dans le groupe lébrikizumab et 141 patients dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients étaient comparables entre les 2 groupes. L'âge moyen était de 35,5 ans, 13 % des patients inclus étaient des adolescents et 50,5 % des patients étaient de sexe féminin.

<sup>29</sup> **Population ITTm** : correspond à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude.

<sup>30</sup> **Population principale d'entretien (MPP)** : correspond aux patients ayant été randomisés dans le groupe lébrikizumab 250 mg Q2S lors de la phase d'induction, ayant été re-randomisés à S16 et ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude lors de la phase d'entretien. Les patients ont été analysés selon le groupe de traitement dans lequel ils ont été randomisés lors de la phase d'entretien.

<sup>31</sup> **MCMC-MI (Markov Chain Monte Carlo – Multiple Imputation)** : cette méthode combine les avantages de l'imputation multiple et de l'approche MCMC pour gérer les données manquantes de manière robuste.

Les caractéristiques de la DA à l'inclusion étaient :

- une affection modérée (score IGA = 3) pour 59,7 % des patients et sévère (IGA = 4) pour 40,3 % des patients,
- un score EASI moyen de 29,6,
- un score de prurit maximal moyen NRS hebdomadaire de 7,3,
- un score moyen DLQI de 15,4.

La quasi-totalité des patients (98,3 %) avaient reçu des traitements pour la DA avant inclusion dans l'étude. Il s'agissait principalement de dermocorticoïdes (96,9 %), d'inhibiteurs de la calcineurine topiques (43,4 %), de corticoïdes systémiques (41,5 %), de la photothérapie (15,8 %) et de ciclosporine (15,1 %).

### Résultats sur les critères de jugement principaux (ITTm)

Le lébrikizumab a été supérieur au placebo à la semaine 16 :

- **sur la réponse EASI 75** : 58,8 % dans le groupe lébrikizumab vs 16,2 % dans le groupe placebo, soit une différence de 42,0 % entre les deux groupes (IC<sub>95%</sub> = [33,3 ; 50,6] ; p < 0,001).
- **sur la réponse IGA 0/1 avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion** : 43,1 % dans le groupe lébrikizumab vs 12,7 % dans le groupe placebo, soit une différence de 29,7 % entre les deux groupes (IC<sub>95%</sub> = [21,6 ; 37,8] ; p < 0,001).

### Résultats sur les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (ITTm et MPP)

Le lébrikizumab a été supérieur (voir Tableau 3) au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués lors de la **phase d'induction** (jusqu'à S16).

Conformément au protocole, l'analyse hiérarchique a été interrompue en raison de l'absence de démonstration de supériorité sur le 1<sup>er</sup> critère de jugement secondaire de la hiérarchie prédéfinie (patients toujours répondeurs EASI-75 à S52) lors de la **phase d'entretien** (jusqu'à S52). Les autres analyses de supériorité n'ont ainsi pas pu être réalisées et les résultats sur ces critères sont considérés comme exploratoires et ne sont, par conséquent, pas décrits dans cet avis.

Tableau 3 : Résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés de la phase d'induction (population ITTm) – étude ADvocate 1

| Critères de jugement secondaires hiérarchisés lors de la phase d'induction   | Placebo<br>(n = 141) | lébrikizumab Q2W<br>(n = 283) | Différence (%)<br>[IC <sub>95%</sub> ] | Valeur de p |
|--|----------------------|-------------------------------|--|-------------|
| <b>Critère n°1 : Pourcentage de répondeurs EASI-90 à S16</b>   |                      |                               |  |             |
| n (%)  | 13 (9,0)             | 108 (38,3)                    | 28,8 [21,3 ; 36,3]                     | < 0,001     |
| <b>Critère n°2 : Variation du score EASI entre l'inclusion et S16</b>  |                      |                               |  |             |
| Moyenne des moindres carrés (Erreur type)  | -26,0 (4,0)          | -64,3 (3,2)                   | -38,3 [-46,4 ; -30,2]                  | < 0,001     |
| <b>Critère n°3 : Pourcentage de répondeurs EASI-90 à S4</b>  |                      |                               |  |             |
| n (%)  | 2 (1,6)              | 35 (12,4)                     | 10,7 [6,2 ; 15,2]                      | < 0,001     |
| <b>Critère n°4 : Variation du score de prurit maximal NRS entre l'inclusion et S16</b>   |                      |                               |  |             |
| Moyenne des moindres carrés (Erreur type)  | -15,1 (3,8)          | -45,5 (3,1)                   | -30,4 [-38,1 ; -22,7]                  | < 0,001     |
| <b>Critère n°5 : Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score NRS entre l'inclusion et S16 (mesuré chez les patients ayant un score NRS, ≥ 4 points à l'inclusion)</b> |                      |                               |  |             |
| n (%)  | 17 (13,0)            | 121 (45,9)                    | 32,9 [24,6 ; 41,3]                     | < 0,001     |

|   |            |            |                    |         |
|---|------------|------------|--------------------|---------|
| <b>Critère n°6 : Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score NRS entre l'inclusion et S4 (mesuré chez les patients ayant un score NRS, ≥ 4 points à l'inclusion)</b>                             |            |            |                    |         |
| Moyenne des moindres carrés (Erreur type)   | 3 (2,3)    | 56 (21,5)  | 19,3 [13,7 ; 25,0] | < 0,001 |
| <b>Critère n°7 : Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score NRS entre l'inclusion et S2 (mesuré chez les patients ayant un score NRS, ≥ 4 points à l'inclusion)</b>                             |            |            |                    |         |
| Moyenne des moindres carrés (Erreur type)   | 1 (0,9)    | 16 (6,1)   | 5,3 [1,9 ; 8,6]    | 0,017   |
| <b>Critère n°8 : Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score DLQI entre l'inclusion et S16 (mesuré chez les patients ayant un score DLQI, ≥ 4 points à l'inclusion)</b>                          |            |            |                    |         |
| n (%)   | 39 (33,8)  | 171 (75,6) | 41,8 [31,2 ; 52,3] | < 0,001 |
| <b>Critère n°9 : Variation du score DLQI total entre l'inclusion et S16</b>   |            |            |                    |         |
| Moyenne des moindres carrés (Erreur type)   | -2,9 (1,1) | -8,7 (1,1) | -5,8 [-7,1 ; -4,5] | < 0,001 |
| <b>Critère n°10 : Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 2 points sur le score perte de sommeil entre l'inclusion et S16 (mesuré chez les patients ayant un score perte de sommeil, ≥ 2 points à l'inclusion)</b> |            |            |                    |         |
| n (%)   | 4 (4,7)    | 76 (39,0)  | 34,6 [26,2 ; 43,0] | < 0,001 |
| <b>Critère n°11 : Variation du score perte de sommeil entre l'inclusion et S16</b>  |            |            |                    |         |
| Moyenne des moindres carrés (Erreur type)   | -0,4 (0,1) | -1,1 (0,1) | -0,8               | < 0,001 |

### 3.2.3 Résultats de l'étude ADvocate 2

#### Population de l'étude

Un total de 445 patients a été randomisé, cependant à la suite des conclusions d'un audit d'un centre d'étude (l'éligibilité des patients ne pouvait pas être confirmée), les données des 18 patients de ce centre ont été exclues correspondant à une population d'analyse en ITTm de 427 patients :

- 281 patients dans le groupe lébrikizumab
- 146 patients dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. L'âge moyen était de 36,2 ans, 11 % des patients inclus étaient des adolescents et 50,6 % des patients étaient de sexe masculin.

Les caractéristiques de la DA à l'inclusion étaient :

- une affection modérée (score IGA = 3) pour 63,2 % des patients et sévère (IGA = 4) pour 36,8 % des patients,
- un score EASI moyen de 29,7,
- un score de prurit maximal moyen NRS hebdomadaire de 7,1,
- un score moyen DLQI de 15,5.

La quasi-totalité des patients (99,1 %) avaient reçu des traitements pour la DA avant inclusion dans l'étude. Il s'agissait principalement de dermocorticoïdes (98,8 %), de corticoïdes systémiques (37,7 %), d'inhibiteurs de la calcineurine topiques (36,1 %), de la photothérapie (23,7 %) et de ciclosporine (10,5 %).

#### Résultats sur les critères de jugement principaux (ITTm)

Le lébrikizumab a été supérieur au placebo à la semaine 16 :

- **sur la réponse EASI 75** : 52,1 % dans le groupe lébrikizumab vs 18,1 % dans le groupe placebo, soit une différence de 33,3 % entre les deux groupes (IC<sub>95%</sub> = [24,4 ; 42,2] ; p < 0,001).

- sur la réponse IGA 0/1 avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion : 33,2 % dans le groupe lébrikizumab vs 10,8 % dans le groupe placebo, soit une différence de 21,9 % entre les deux groupes (IC<sub>95%</sub> = [14,2 ; 29,6] ; p < 0,001).

## Résultats sur les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (ITTm et MPP) – étude ADvocate 2

Le lébrikizumab a été supérieur au placebo sur 6 des 11 critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués lors de la phase d'induction (jusqu'à S16) (voir Tableau 4).

Conformément au protocole, l'analyse hiérarchique a été interrompue en raison l'absence de démonstration de supériorité sur le 1<sup>er</sup> critère de jugement secondaire de la hiérarchie prédéfinie (patients toujours répondeurs EASI-75 à S52) lors de la phase d'entretien (jusqu'à S52). Les autres analyses de supériorité n'ont ainsi pas pu être réalisées et les résultats sur ces critères sont considérés comme exploratoires et ne sont, par conséquent, pas décrits dans cet avis.

Tableau 4 : Résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés de la phase d'induction (population ITTm) – étude ADvocate 2

| Critères de jugement secondaires lors de la phase d'induction  | Placebo (n = 146) | lébrikizumab Q2W (n = 281) | Différence (%) [IC <sub>95%</sub> ] | Valeur de p |
|--|-------------------|----------------------------|-------------------------------------|-------------|
| <b>Critère n°1 : Pourcentage de répondeurs EASI-90 à S16</b>   |                   |                            |                                     |             |
| n (%)  | 14 (9,5)          | 86 (30,7)                  | 20,7 [13,3 ; 28,1]                  | < 0,001     |
| <b>Critère n°2 : Variation du score EASI entre l'inclusion et S16</b>  |                   |                            |                                     |             |
| Moyenne des moindres carrés (Erreur type)  | -28,0 (3,9)       | -61,5 (3,3)                | -33,6 [-41,2 ; -26,0]               | < 0,001     |
| <b>Critère n°3 : Pourcentage de répondeurs EASI-90 à S4</b>  |                   |                            |                                     |             |
| n (%)  | 2 (1,5)           | 18 (6,3)                   | 4,9 [1,4 ; 8,4]                     | 0,023       |
| <b>Critère n°4 : Variation du score de prurit maximal NRS entre l'inclusion et S16</b>   |                   |                            |                                     |             |
| Moyenne des moindres carrés (Erreur type)  | -9,02 (3,9)       | -36,6 (3,3)                | -27,5 [-34,9 ; -20,2]               | < 0,001     |
| <b>Critère n°5 : Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score NRS entre l'inclusion et S16 (mesuré chez les patients ayant un score NRS ≥ 4 points à l'inclusion)</b>                            |                   |                            |                                     |             |
| n (%)  | 15 (11,5)         | 101 (39,8)                 | 28,3 [20,0 ; 36,5]                  | < 0,001     |
| <b>Critère n°6 : Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score NRS entre l'inclusion et S4 (mesuré chez les patients ayant un score NRS ≥ 4 points à l'inclusion)</b>                             |                   |                            |                                     |             |
| Moyenne des moindres carrés (Erreur type)  | 4 (3,0)           | 42 (16,8)                  | 13,2 [7,7 ; 18,7]                   | < 0,001     |
| <b>Critère n°7 : Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score NRS entre l'inclusion et S2 (mesuré chez les patients ayant un score NRS ≥ 4 points à l'inclusion)</b>                             |                   |                            |                                     |             |
| Moyenne des moindres carrés (Erreur type)  | 1 (0,7)           | 9 (3,6)                    | 2,7 [-0,1 ; 5,4]                    | 0,113 (NS*) |
| <b>Critère n°8 : Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score DLQI entre l'inclusion et S16 (mesuré chez les patients ayant un score DLQI ≥ 4 points à l'inclusion)</b>                          |                   |                            |                                     |             |
| n (%)  | 39 (33,6)         | 143 (66,3)                 | 33,0 [22,2 ; 43,8]                  | **          |
| <b>Critère n°9 : Variation du score DLQI total entre l'inclusion et S16</b>  |                   |                            |                                     |             |
| Moyenne des moindres carrés (Erreur type)  | -2,4 (1,2)        | -7,3 (1,2)                 | -4,9 [-6,3 ; -3,5]                  | **          |
| <b>Critère n°10 : Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 2 points sur le score perte de sommeil entre l'inclusion et S16 (mesuré chez les patients ayant un score perte de sommeil ≥ 2 points à l'inclusion)</b> |                   |                            |                                     |             |
| n (%)  | 8 (8,2)           | 45 (28,0)                  | 18,9 [9,6 ; 28,1]                   | **          |

### Critère n°11 : Variation du score perte de sommeil entre l'inclusion et S16

Moyenne des moindres carrés (Erreur type)    -0,4 (0,1)    -1,1 (0,1)    -0,7 [-0,9 ; -0,5]    \*\*

\*NS : non significatif

\*\* : résultats exploratoires

## 3.2.4 Etude ADhere (en association aux DC)

### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III de 16 semaines, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du lébrikizumab en association aux DC, par rapport au placebo associé aux DC, chez des adultes et adolescents  $\geq 12$  ans atteints de DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique.

L'étude a débuté le 03/02/2020 (1<sup>er</sup> patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 16/09/2021.

### Critères d'inclusion

Les principaux critères d'inclusion étaient identiques à ceux des études ADvocate 1 et 2.

### Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir pendant 16 semaines :

- **Groupe lébrikizumab** : lébrikizumab 250 mg SC toutes les deux semaines, après une dose initiale de charge de 500 mg (deux injections de 250 mg) aux semaines 0 et 2.
- **Groupe placebo** : placebo SC toutes les deux semaines, après une dose initiale de charge aux semaines 0 et 2.

Les patients ont reçu un DC d'activité modérée (crème d'acétonide de triamcinolone à 0,1 %) et un DC d'activité faible (crème d'hydrocortisone à 1 %) à utiliser sur les zones cutanées sensibles. Les patients pouvaient réduire ou arrêter l'utilisation du DC selon leurs besoins. Si les lésions de la DA réapparaissaient ou si un patient avait une exacerbation de la DA, le traitement DC pouvait être repris à la discrétion du patient.

L'utilisation d'un inhibiteur topique de la calcineurine était autorisée uniquement dans les zones sensibles, et toute utilisation du DC et d'un inhibiteur topique de la calcineurine était indiquée quotidiennement par le patient à l'aide d'un journal électronique. Les patients étaient autorisés à recevoir un traitement de secours selon l'appréciation de l'investigateur pour contrôler les symptômes comme « intolérables » de la DA. Les patients nécessitant un traitement de secours systémique ont arrêté le traitement à l'étude.

### Critères de jugement

Les critères de jugement principaux dans l'étude étaient :

- la réponse EASI-75 à S16,
- la réponse IGA 0/1 à S16 avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha ont été analysés selon une méthode hiérarchique :

1. Pourcentage de répondeurs EASI-90 à S16,
2. Variation du score EASI entre l'inclusion et S16,

3. Pourcentage de patients atteignant une réduction  $\geq 4$  points sur le score NRS entre l'inclusion et S16 (mesuré chez les patients ayant un score NRS  $\geq 4$  points à l'inclusion),
4. Variation du score de prurit maximal NRS entre l'inclusion et S16,
5. Pourcentage de patients répondeurs EASI-75 et atteignant une réduction  $\geq 4$  points sur le score NRS à la semaine 16 (mesuré chez les patients ayant un score NRS  $\geq 4$  points à l'inclusion),
6. Variation du score DLQI total entre l'inclusion et S16
7. Pourcentage de patients atteignant une réduction  $\geq 4$  points sur le score DLQI entre l'inclusion et S16 (mesuré chez les patients ayant un score DLQI  $\geq 4$  points à l'inclusion)
8. Variation du score perte de sommeil entre l'inclusion et S16

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont, par conséquent, pas décrits dans cet avis.

Les analyses ont été réalisées dans la population en intention de traiter modifiée (ITT<sup>m</sup><sup>32</sup>).

### Population de l'étude

Un total de 228 patients a été randomisé, dont 145 patients dans le groupe lébrikizumab et 66 patients dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. L'âge moyen était de 37,2 ans, 21,8 % des patients inclus étaient des adolescents et 51,2 % des patients étaient de sexe masculin.

Les caractéristiques de la DA à l'inclusion étaient :

- une affection modérée (score IGA = 3) pour 69,2 % des patients et sévère (IGA = 4) pour 30,8 % des patients,
- un score EASI moyen de 27,3,
- un score de prurit maximal moyen NRS hebdomadaire de 7,1,
- un score moyen DLQI de 14,4.

Tous les patients avaient reçu des traitements pour la DA avant inclusion dans l'étude. Il s'agissait principalement de dermocorticoïdes (100 %), d'inhibiteurs de la calcineurine topiques (33,6 %), de corticoïdes systémiques (29,9 %), de la photothérapie (18,0 %), du dupilumab (13,7 %) et de ciclosporine (10,4 %).

### Résultats sur les critères de jugement principaux (population ITT<sup>m</sup>)

Le lébrikizumab a été supérieur au placebo à la semaine 16 :

- **sur la réponse EASI 75** : 69,5 % dans le groupe lébrikizumab + DC vs 42,2 % dans le groupe placebo, soit une différence de 26,4 % entre les deux groupes (IC<sub>95%</sub> = [12,1 ; 40,8] ; p < 0,001).
- **sur la réponse IGA 0/1** : 41,2 % dans le groupe lébrikizumab + DC vs 22,1 % dans le groupe placebo, soit une différence de 18,3 % entre les deux groupes (IC<sub>95%</sub> = [5,1 ; 31,5] ; p = 0,011).

<sup>32</sup> **Population ITT<sup>m</sup>** : correspondant aux patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude (après exclusion d'un centre d'étude en lien avec un audit)

## Résultats sur les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (population ITTm)

Le lébrikizumab a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués à S16 (voir Tableau 5).

Tableau 5 : Résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés de la phase d'induction (population ITTm) – étude ADhere

| Critères de jugement secondaires hiérarchisés lors de la phase d'induction  | Placebo + DC (N=66) | lébrikizumab Q2W + DC (N=141) | Différence (%) (IC <sub>95%</sub> ) | Valeur de p |
|---|---------------------|-------------------------------|-------------------------------------|-------------|
| <b>Critère n°1 : Pourcentage de répondeurs EASI-90 à S16</b>  |                     |                               |                                     |             |
| n (%)   | 14 (21,7)           | 60 (41,2)                     | 18,9 (6,1 ; 31,7)                   | 0,008       |
| <b>Critère n°2 : Variation du score EASI entre l'inclusion et S16</b>   |                     |                               |                                     |             |
| Moyenne des moindres carrés (Erreur type)   | -53,1 (5,1)         | -76,8 (4,1)                   | -23,6 (-33,6 ; -13,7)               | < 0,001     |
| <b>Critère n°3 : Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score NRS entre l'inclusion et S16 (mesuré chez les patients ayant un score NRS, ≥ 4 points à l'inclusion)</b>              |                     |                               |                                     |             |
| n (%)   | 18 (31,9)           | 66 (50,6)                     | 19,2 (4,3 ; 34,1)                   | 0,017       |
| <b>Critère n°4 : Variation du score de prurit maximal NRS entre l'inclusion et S16</b>  |                     |                               |                                     |             |
| Moyenne des moindres carrés (Erreur type)   | -35,5 (6,4)         | -50,7 (4,5)                   | -15,2 (-27,7 ; -2,7)                | 0,017       |
| <b>Critère n°5 : Pourcentage de patients répondeurs EASI-75 et atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score NRS à la semaine 16 (mesuré chez les patients ayant un score NRS, ≥ 4 points à l'inclusion)</b> |                     |                               |                                     |             |
| n (%)   | 10 (16,8)           | 50 (38,3)                     | 21,6 (8,3 ; 35,0)                   | 0,005       |
| <b>Critère n°6 : Variation du score DLQI total entre l'inclusion et S16</b>   |                     |                               |                                     |             |
| Moyenne des moindres carrés (Erreur type)   | -6,5 (1,9)          | -9,8 (1,8)                    | -3,3 (-5,3 ; -1,3)                  | 0,001       |
| <b>Critère n°7 : Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score DLQI entre l'inclusion et S16 (mesuré chez les patients ayant un score DLQI, ≥ 4 points à l'inclusion)</b>            |                     |                               |                                     |             |
| n (%)   | 28 (58,7)           | 81 (77,4)                     | 17,2 (0,1 ; 34,3)                   | 0,036       |
| <b>Critère n°8 : Variation du score perte de sommeil entre l'inclusion et S16</b>   |                     |                               |                                     |             |
| Moyenne des moindres carrés (Erreur type)   | -0,8 (0,1)          | -1,1 (0,1)                    | -0,3 (-0,6 ; -0,0)                  | 0,025       |

### 3.2.5 Etude ADjoin

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude d'extension (en cours), non comparative, de 100 semaines des études de phase III ADvocate 1, ADvocate 2, ADhere, DRM06-AD17 (étude de tolérance chez l'adolescent – non décrite dans l'avis) et DRM06-AD18 (étude évaluant l'impact de lébrikizumab sur la réponse vaccinale – non décrite dans l'avis), dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme du lébrikizumab chez des adultes et adolescents atteints de DA modérée à sévère.

L'étude a débuté le 15/06/2020 (1<sup>er</sup> patient inclus) et à ce jour, on dispose uniquement des résultats avec un gel des données au 14 avril 2023. La date prévue de publication du rapport de l'étude est non disponible à ce jour.

Pour les études en monothérapie (ADvocate 1 et ADvocate 2) :

- les patients ayant été à nouveau randomisés, au cours de la phase d'entretien de l'étude pivot, pour recevoir soit 250 mg lébrikizumab Q2S ou 250 mg de lébrikizumab Q4S continuaient à recevoir le même schéma posologique,
- les patients ayant reçu un placebo lors de la phase d'entretien recevaient une dose de charge de 500 mg de lébrikizumab lors de l'inclusion suivie dès la semaine 2 du lébrikizumab 250 mg Q2S,
- les patients inclus dans le groupe de recours continuaient à recevoir 250 mg de lébrikizumab Q2S,

Pour l'étude en association aux DC (ADhere) :

- les patients ayant été traités par lébrikizumab 250 mg Q2S et répondeurs IGA 0,1 ou EASI-75 à la semaine 16 ont été randomisés (rapport 2 :1) afin de recevoir du lébrikizumab 250 mg Q2S ou Q4S,
- les patients ayant été traités par lébrikizumab 250 mg Q2S et non répondeurs IGA 0,1 ou EASI-75 à la semaine 16 ont poursuivi le lébrikizumab 250 mg Q2S,
- les patients ayant été traités par placebo recevaient une dose de charge de 500 mg de lébrikizumab lors de l'inclusion suivie dès la semaine 2 de lébrikizumab 250 mg Q2S.

Le critère de jugement principal était un critère de tolérance (évaluation des événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement), dont les résultats sont présentés en partie **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

Les critères de jugement secondaires (exploratoires) étaient la réponse IGA 0 ou 1 et la réponse EASI-75.

### Données exploratoires à la semaine 104 (incluant la période initiale des études ADvocate 1 et 2 et de l'étude ADhere)

Seuls les résultats des patients répondeurs EASI-75 ou IGA 0/1 à la semaine 16 traités par lébrikizumab 250 mg (Q2S ou Q4S) lors des études pivots en monothérapie (ADvocate 1 et 2) ou en association (ADhere) sont présentés ci-après.

A titre indicatif, à la semaine 104, les pourcentages de répondeurs IGA 0 ou 1 et EASI-75 ont été dans les différents groupes :

- groupe de patients répondeurs à S16 et traités par lébrikizumab lors des études ADvocate 1/2 :
  - lébrikizumab 250 mg Q2S (n = 82)
    - répondeurs IGA 0/1 : 71,0 % vs 71,6 % à la semaine 0 de l'étude d'extension,
    - répondeurs EASI-75 : 95,7 % vs 96,3 % à la semaine 0 de l'étude d'extension,
  - lébrikizumab 250 mg Q4S (n=99)
    - répondeurs IGA 0/1 : 73,5 % vs 76,5 % à la semaine 0 de l'étude d'extension,
    - répondeurs EASI-75 : 96,4 % vs 93,9 % à la semaine 0 de l'étude d'extension,
- groupe de patients répondeurs à S16 et traités par lébrikizumab lors de l'étude ADhere :
  - lébrikizumab 250 mg Q2S (n = 57)
    - répondeurs IGA 0/1 : 78,0 % vs 64,9 % à la semaine 0 de l'étude d'extension (S16),
    - répondeurs EASI-75 : 95,1 % vs 98,2 % à la semaine 0 de l'étude d'extension,
  - lébrikizumab 250 mg Q4S (n=29)
    - répondeurs IGA 0/1 : 64,0 % vs 55,2 % à la semaine 0 de l'étude d'extension,
    - répondeurs EASI-75 : 96,0 % vs 100 % à la semaine 0 de l'étude d'extension.

### 3.2.6 Etude ADvantage (en association aux DC, patients en échec de la ciclosporine)

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III de 52 semaines (en cours), randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal est de démontrer la supériorité du lébrikizumab en association aux DC, par rapport au placebo associé aux DC, chez des adultes et adolescents  $\geq 12$  ans atteints de DA modérée à sévère **insuffisamment contrôlés ou ayant des contre-indications à la ciclosporine**.

L'étude comprenait 2 périodes de traitement :

- **une période d'induction en double aveugle de 16 semaines**, où les patients recevaient le lébrikizumab 250 mg Q2S (après une dose de charge de 500 mg reçue à J0 et à S2) ou le placebo,
- **une période d'entretien ouverte de 36 semaines** où tous les patients ont reçu du lébrikizumab 250 mg Q2S (les patients ayant reçu du placebo durant la phase d'induction recevaient une dose de charge de 500 mg aux semaines 16 et 18 avant de débiter le lébrikizumab 250 mg Q2S).

L'étude a débuté le 23/12/2021 (1<sup>er</sup> patient inclus) et à ce jour, on dispose uniquement des résultats issus d'une analyse intermédiaire réalisée lorsque l'ensemble des patients disposaient d'une évaluation à la fin de la phase d'induction à la semaine 16, avec un gel des données au 18 avril 2023. Le rapport intermédiaire de l'étude a été publié le 1<sup>er</sup> août 2023.

#### Critères d'inclusion

Les principaux critères d'inclusion étaient identiques aux études ADvocate 1 et 2, hormis que les patients de l'étude ADvantage étaient de plus en échec de la ciclosporine selon critères suivants :

- contre-indication à un traitement par ciclosporine ;
- antécédent d'intolérance ou de toxicité non acceptable ;
- réponse inadéquate à un traitement par ciclosporine définie par l'échec de contrôle de la maladie au cours d'un traitement de 6 semaines à une dose allant de 2,5 à 5 mg/kg/jour ou nécessitant une dose supérieure à 5 mg/kg/jour ou une durée supérieure à la durée de prescription (> 1 an).

#### Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir pendant 16 semaines :

- **Groupe lébrikizumab + DC** : lébrikizumab 250 mg SC toutes les deux semaines, après une dose initiale de charge de 500 mg (deux injections de 250 mg) aux semaines 0 et 2 en addition aux dermocorticoïdes.
- **Groupe placebo + DC** : placebo SC toutes les deux semaines, après une dose initiale de charge aux semaines 0 et 2 en addition aux dermocorticoïdes.

Les patients ont reçu un DC de façon concomitante jusqu'à la semaine 16 : les patients devaient utiliser un DC d'activité modérée sur les zones affectées jusqu'à ce que les lésions soient sous contrôle puis utiliser un DC d'activité faible une fois par jour pendant 7 jours sur ces zones précédemment affectées. A noter qu'un DC d'activité faible pouvait être utilisé à la place du DC d'activité modérée sur les zones de peau fine (visage, cou, plis et zones génitales) et sur les zones présentant une atrophie cutanée.

De la semaine 16 à la semaine 52, l'utilisation du DC était laissée à la discrétion de l'investigateur. L'utilisation d'un inhibiteur topique de la calcineurine était autorisée uniquement dans les zones

sensibles, et toute utilisation du DC et d'un inhibiteur topique de la calcineurine était indiquée quotidiennement par le patient à l'aide d'un journal électronique.

Les patients étaient autorisés à recevoir un traitement de secours selon l'appréciation de l'investigateur pour contrôler les symptômes intolérables de la DA. Les patients nécessitant un traitement de secours systémique ont arrêté le traitement à l'étude.

### Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la réponse EASI-75 à S16.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont, par conséquent, pas décrits dans cet avis.

Les analyses ont été réalisées dans la population en intention de traiter (ITT<sup>33</sup>).

### Population de l'étude

Un total de 331 patients a été randomisé, dont 220 patients dans le groupe lébrikizumab et 111 patients dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. L'âge moyen était de 33,8 ans, 11,8 % des patients inclus étaient des adolescents et 52,9 % des patients étaient de sexe masculin.

Les caractéristiques de la DA à l'inclusion étaient :

- une affection modérée (score IGA = 3) pour 61,3 % des patients et sévère (IGA = 4) pour 38,7 % des patients,
- un score EASI moyen de 28,13,
- un score de prurit maximal moyen NRS hebdomadaire de 5,89,
- un score moyen DLQI de 15,6.

Tous les patients avaient reçu des traitements pour la DA avant inclusion dans l'étude. Il s'agissait principalement de dermocorticoïdes (96,1 %), de ciclosporine (53,2 %) et du dupilumab (15,7 %). Les raisons les plus fréquemment évoquées pour l'arrêt du traitement par ciclosporine comprenaient l'intolérance aux médicaments, une réponse inadéquate et une perte de réponse.

### Résultats sur les critères de jugement principaux (population ITT)

**Le lébrikizumab a été supérieur au placebo à la semaine 16 sur la réponse EASI-75** : 68,4 % dans le groupe lébrikizumab + DC vs 40,8 % dans le groupe placebo, soit une différence de 27,9 % entre les deux groupes (IC<sub>95%</sub> = [15,6 ; 40,1] ; p < 0,001).

### Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études ADvocate 1 et 2 et ADhere dans des analyses hiérarchisées à l'aide du questionnaire DLQI. Une différence statistiquement significative a été mise en évidence dans les études ADvocate 1 et ADhere en termes d'amélioration du score DLQI (voir section 3.2.2 et 3.2.4).

<sup>33</sup> Population ITT (intention de traiter) : ensemble des patients randomisés.

Dans l'étude ADvocate 2, en raison de l'interruption de la séquence hiérarchique en amont des critères de jugement relatif au score DLQI, les résultats en faveur du lébrikizumab sont considérés comme exploratoires et aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

### 3.3 Profil de tolérance

#### Etudes cliniques

##### → Etudes ADvocate 1 et 2

Au cours des 16 premières semaines de traitement (période d'induction en double aveugle), le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) a été de :

- 45,7 % dans le groupe lébrikizumab 250 mg Q2S et 51,8 % dans le groupe placebo dans l'étude ADvocate 1,
- 53,4 % dans le groupe lébrikizumab 250 mg Q2S et 66,2 % dans le groupe placebo dans l'étude ADvocate 2,

Un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur a été observé chez :

- 14,2 % (40/282) dans le groupe lébrikizumab 250 mg Q2S et 10,6 % (15/141) dans le groupe placebo, dans l'étude ADvocate 1,
- 21,4 % (60/281) dans le groupe lébrikizumab 250 mg Q2S et 15,2 % (22/145) dans le groupe placebo, dans l'étude ADvocate 2,

Les EI les plus fréquemment rapportés (fréquence  $\geq 5$  %) dans le groupe lébrikizumab 250 mg Q2S versus placebo ont été :

- aggravation de la DA : 5,7 % versus 21,3 % dans l'étude ADvocate 1 et 10,0 % versus 26,2 % dans l'étude ADvocate 2 ;
- conjonctivite : 7,4 % versus 2,8 % dans l'étude ADvocate 1 et 7,5 % versus 2,1 % dans l'étude ADvocate 2 ;
- rhinopharyngite : 5,0 % versus 2,1 % dans l'étude ADvocate 2 uniquement ;
- céphalée : 5,0 % versus 4,1 % dans l'étude ADvocate 2 uniquement.

Durant la même période, le pourcentage de patients ayant eu un EI grave (EIG) a été de :

- 2,1 % (n= 6 ; une arthralgie, une synovite, un infarctus du myocarde, un œdème périphérique, une overdose, un syndrome du canal carpien) dans le groupe lébrikizumab 250 mg Q2S et 0,7 % (n = 2, une cellulite et une septicémie) dans le groupe placebo dans l'étude ADvocate 1,
- 0,7 % (n = 5 ; une insuffisance cardiaque, lésions multiples, une DA, une infection du gros intestin et un syndrome cérébelleux) dans le groupe lébrikizumab 250 mg Q2S et 2,8 % (n = 5 ; un léiomyome utérin, un infarctus du myocarde, une fracture du tibia, une fracture du fibula et une DA) dans le groupe placebo dans l'étude ADvocate 2,

A la semaine 52 (période d'entretien double aveugle), les EI les plus fréquemment rapportés sous lébrikizumab ont été similaires à ceux observés à la semaine 16.

##### → Etude ADhere (en association aux DC)

Au cours des 16 premières semaines de traitement (période en double aveugle), le pourcentage de patients ayant rapporté un EI a été de 43,4 % dans le groupe lébrikizumab 250 mg Q2S et 34,8 % dans le groupe placebo.

Un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur a été observé chez 11,7 % (17/145) dans le groupe lébrikizumab 250 mg Q2S et 4,5 % (3/66) dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés (fréquence  $\geq 2$  %) dans le groupe lébrikizumab 250 mg Q2S versus placebo ont été :

- rhinopharyngite : 2,1 % versus 6,1 % ;
- conjonctivite : 4,8 % versus 0 % ;
- céphalée : 4,8 % versus 1,5 % ;
- exacerbation de la DA : 2,1 % versus 4,5 % ;
- infection des voies aériennes supérieures : 0,7 % versus 3,0 % ;
- hypertension : 2,8 % versus 1,5 % ;

Durant la même période, le pourcentage de patients ayant eu un EIG a été de 1,4 % (n = 2, un dysfonctionnement du nœud sinusal et une chute) dans le groupe lébrikizumab 250 mg Q2S et 1,5 % (n = 2 ; une déshydratation et une insuffisance rénale aiguë) dans le groupe placebo.

### → Etude ADjoin

Les patients inclus dans l'étude ADjoin sont issus des études ADvocate 1 et 2 ayant évalué le lébrikizumab 250 mg versus placebo et de l'étude ADhere ayant évalué le lébrikizumab 250 mg, en association aux DC, versus placebo.

A la semaine 104, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI a été de 62,2 % (166/267).

Un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur a été observé chez 11,6 % des patients.

Durant la même période, le pourcentage de patients ayant eu un EIG a été de 3,7 %.

Un décès a été rapporté chez un patient traité par lébrikizumab, toutefois, la cause du décès n'a pas été considérée comme liée au traitement par lébrikizumab.

Concernant les EI d'intérêt particulier, l'incidence des EI de conjonctivité a été de :

- 3,3 % pour les patients issus des études ADvocate 1 et 2 et de,
- 11,6 % pour les patients issus de l'étude ADhere.

### → Etude ADvantage (en association aux DC, patients en échec de la ciclosporine)

Au cours des 16 premières semaines de traitement (période d'induction en double aveugle), le pourcentage de patients ayant rapporté un EI a été de 61,8 % dans le groupe lébrikizumab 250 mg Q2S + DC et de 34,8 % dans le groupe placebo + DC.

Un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur a été observé chez 32,7 % (72/220) dans le groupe lébrikizumab 250 mg Q2S et 13,5 % (15/111) dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe lébrikizumab 250 mg Q2S versus placebo ont été :

- rhinopharyngite : 12,7 % versus 12,6 % ;
- conjonctivite : 11,4 % versus 1,8 % ;
- conjonctivite allergique : 8,2 % versus 2,7 % ;
- herpès labial : 5,0 % versus 2,7 % ;
- sécheresse oculaire : 3,6 % versus 6,3 % ;
- infection des voies aériennes supérieures : 3,6 % versus 6,3 % ;

Durant la même période, le pourcentage de patients ayant eu un EIG a été de 1,4 % dans le groupe lébrikizumab 250 mg Q2S et 0,9 % dans le groupe placebo.

## RCP

Les effets indésirables les plus fréquents sont des conjonctivites (6,9 %), des réactions au site d'injection (2,6 % dont douleur et érythème), des conjonctivites allergiques (1,8 %) et une sécheresse oculaire (1,4 %).

La tolérance du lébrikizumab a été évaluée chez 372 patients âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère, dont 270 patients exposés pendant au moins un an. Le profil de tolérance du lébrikizumab chez ces patients était similaire à celui des adultes atteints de dermatite atopique.

Parmi les précautions d'emploi :

Les patients présentant des infections connues par des helminthes ont été exclus des études cliniques. L'influence du lébrikizumab sur la réponse immunitaire contre les infections dues à des helminthes, par inhibition de la voie de signalisation de l'IL-13, n'est pas connue. Les patients présentant des infections pré-existantes par des helminthes doivent être traités avant de commencer le traitement par lébrikizumab. Si des patients sont infectés au cours du traitement par lébrikizumab et ne répondent pas au traitement anti-helminthique, le traitement par lébrikizumab doit être interrompu jusqu'à la guérison de l'infection.

## PGR

Le résumé des risques du PGR d'EBGLYSS (lébrikizumab) (version 1.0, 27/09/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| <b>Risques importants identifiés</b> | – Aucun  |
| <b>Risques importants potentiels</b> | – Aucun  |
| <b>Informations manquantes</b>       | – Utilisation chez les femmes enceintes ou allaitantes<br>– Tolérance à long terme |

## 3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

## 3.5 Modification du parcours de soins

EBGLYSS (lébrikizumab) est présenté sous forme de solution injectable en stylo prérempli ou en seringue préremplie s'administrant par voie sous-cutanée. Un patient peut s'auto-injecter le lébrikizumab ou un soignant peut le lui administrer si le professionnel de santé juge que cela est approprié. Une formation adéquate des patients et/ou des soignants à l'administration du lébrikizumab devra être assurée avant utilisation.

EBGLYSS (lébrikizumab) n'est pas susceptible de modifier le parcours de soins.

### 3.6 Programme d'études

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

#### → Dans l'indication évaluée

| Nom de l'étude                | Schéma de l'étude  | Disponibilité des données       |
|-------------------------------|--|---------------------------------|
| Etude ADlong (NCT05916365)    | Etude d'extension à long terme (2 ans) non comparative dont l'objectif principal est l'évaluation de la tolérance chez les patients adultes et adolescents atteints de dermatite atopique (N=200) préalablement inclus dans l'étude ADjoin.                | Résultats prévus en avril 2026. |
| Etude ADapt (NCT05369403)     | Etude non comparative ouverte évaluant l'efficacité et la tolérance de lébrikizumab chez les patients adultes et adolescents (n = 120) atteints de dermatite atopique et préalablement traités par dupilumab.  | Résultats prévus en aout 2024.  |
| Etude ADhope                  | Etude de phase III non comparative ouverte de 24 semaines évaluant l'efficacité et la tolérance de lébrikizumab administré toutes les quatre semaines après la semaine 16 chez les patients adultes et adolescents (N=240) atteints de dermatite atopique. | Résultats prévus en mai 2025.   |
| Etude ADMirable (NCT05372419) | Etude de phase IIIb non comparative ouverte de 24 semaines évaluant l'efficacité et la tolérance de lébrikizumab chez les patients adultes et adolescents (n = 80) atteints de dermatite atopique et de couleur de peau foncée.                            | Résultats prévus en mars 2024.  |

#### → DA chez l'enfant < 12 ans

| Nom de l'étude                  | Schéma de l'étude  | Disponibilité des données      |
|---------------------------------|--|--------------------------------|
| Etude Adorable-1: (NCT05559359) | Etude de phase III, versus placebo, randomisée, en double-aveugle évaluant l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de lébrikizumab chez les patients atteints de dermatite atopique âgés de 6 mois à <18 ans (n = 300). | Résultats prévus en juin 2025. |
| Etude Adorable-2: (NCT05735483) | Etude de phase III, d'extension à long terme non comparative évaluant l'efficacité et la tolérance de lébrikizumab chez les patients atteints de dermatite atopique âgés de 6 mois à <18 ans.                                      | Résultats prévus en juin 2026. |

## 4. Discussion

EBGLYSS (lébrikizumab) a obtenu une AMM chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus (poids ≥ 40 kg) dans le traitement de la DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique. Cependant, chez l'adulte, le laboratoire sollicite le remboursement dans une population restreinte, uniquement chez les patients en échec, intolérants ou ayant une contre-indication à la ciclosporine. Cette population correspond à la place dans la stratégie thérapeutique actuellement recommandée chez l'adulte par la Commission de la transparence (périmètre de remboursement actuel) pour les autres traitements systémiques anti-interleukines et anti-JAK en l'absence de comparaison à la ciclosporine.

Le lébrikizumab (EBGLYSS) a été évalué dans 4 études cliniques de phase III comparatives versus placebo, randomisées, en double-aveugle et multicentriques, soit en monothérapie dans les études ADvocate 1 et 2, soit en association aux dermocorticoïdes (DC) dans les études ADhere et ADvantage. Ces études ont été réalisées chez des patients adultes ou adolescents âgés ≥ 12 ans (poids ≥ 40 kg) ayant une dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique. Dans l'étude ADvantage, les patients étaient en échec de la ciclosporine, soit au stade de la stratégie actuellement recommandé par la Commission de la transparence pour les anti-interleukines et les anti-JAK.

La dose recommandée par l'AMM est de 500 mg (deux injections de 250 mg) de lébrikizumab à la semaine 0 et à la semaine 2, suivie de 250 mg administrés par injection sous-cutanée toutes les deux

semaines jusqu'à la semaine 16. Une fois la réponse clinique obtenue, la dose d'entretien de lébrikizumab recommandée est de 250 mg toutes les quatre semaines.

Les études **ADvocate 1 (n = 424) et 2 (n = 445)** étaient de méthodologie similaire, d'une durée de 52 semaines, avec une évaluation des critères de jugements principaux à la semaine 16. A l'inclusion, la quasi-totalité des patients avait déjà reçu un traitement topique et presque la moitié des patients (49,3 % dans ADvocate 1 et 46,4 % dans ADvocate 2) avait reçu un traitement systémique. Il s'agissait de la ciclosporine pour 15,1 % des patients dans l'étude ADvocate 1 et de 10,5 % des patients dans l'étude ADvocate 2.

Dans les deux études, le lébrikizumab a été supérieur au placebo sur les critères de jugement principaux qui étaient le pourcentage de patients ayant amélioré d'au moins 75 % leur score EASI depuis l'inclusion (EASI-75) et le pourcentage de répondeurs aux scores IGA 0 ou 1 à la semaine 16 (lésions blanchies, presque blanchies) avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion. Les pourcentages de patients répondeurs EASI-75 et IGA 0 ou 1 (réduction  $\geq$  2 points) à S16 dans les groupes de traitement ont été comparables entre les deux études avec des différences versus placebo de 42,0 % et 29,7 % dans l'étude ADvocate 1 et de 33,3 % et 21,9 % dans l'étude ADvocate 2.

Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés lors de la phase d'induction (à S16), la supériorité du lébrikizumab par rapport au placebo a été démontrée pour l'ensemble des critères dans l'étude ADvocate 1 et uniquement pour 6 des 11 critères dans l'étude ADvocate 2. Ces critères comprenaient notamment les réponses EASI-90, l'amélioration du score de prurit Itch NRS  $\geq$  4 points, l'amélioration du score de sommeil et du score DLQI  $\geq$  4 points (uniquement dans l'étude ADvocate 1) à S16.

Dans l'ensemble, l'amplitude des réponses obtenues par rapport au placebo était de l'ordre de 30 à 40 % de répondeurs dans l'étude ADvocate 1 et de 20 à 30 % de répondeurs dans l'étude ADvocate 2.

Le protocole de ces 2 études prévoyait également l'évaluation d'autres critères de jugement secondaires hiérarchisés lors de la phase d'entretien en double aveugle (à S52). Néanmoins en raison de l'absence de démonstration de supériorité sur le 1<sup>er</sup> critère de jugement secondaire de la hiérarchie prédéfinie dans ADvocate 1 et sur les critères en amont dans ADvocate 2, l'analyse hiérarchique a été interrompue et les résultats sont considérés comme exploratoires.

**L'étude ADhere (n = 228)** est une étude de 16 semaines qui a évalué le lébrikizumab, en association aux DC, par rapport au placebo plus DC. L'ensemble des patients avait reçu des traitements topiques et 47,4 % avaient reçu un traitement systémique. Il s'agissait de la ciclosporine pour 10,4 % des patients.

Le lébrikizumab a été supérieur au placebo + DC sur les 2 critères de jugement principaux à S16 :

- la réponse IGA 0 ou 1 avec une réduction  $\geq$  2 points à S16 par rapport à l'inclusion, avec une différence de 18,3 % ;
- la réponse EASI-75, avec une différence de 26,4 %.

Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés, le lébrikizumab + DC a été supérieur au placebo + DC sur l'ensemble des critères de jugement évalués lors de la phase d'induction à S16 notamment : la réponse EASI-90, l'amélioration du score de prurit Itch NRS  $\geq$  4 points, l'amélioration du sommeil, la variation du score DLQI et la réponse DLQI  $\geq$  4 points. L'amplitude des réponses obtenues a été modeste avec des différences versus placebo sur ces critères de l'ordre de 20 % et la différence observée sur la variation du score DLQI moyen n'était pas cliniquement pertinente (< 4 points).

**L'étude ADvantage (n = 331)** est une étude de 52 semaines toujours en cours, évaluant le lébrikizumab, en association aux DC, par rapport au placebo plus DC, **chez des patients en échec**

**(réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication) de la ciclosporine.** La quasi-totalité des patients avait reçu des traitements topiques (96,1 %) et la ciclosporine pour 53,2 % des patients. Les raisons les plus fréquemment évoquées pour l'arrêt du traitement par ciclosporine comprenaient l'intolérance aux médicaments, une réponse inadéquate et une perte de réponse.

Le lébrikizumab en association aux DC a été supérieur au placebo + DC en termes de pourcentage de répondeurs EASI-75 à S16 (critère de jugement principal), avec une différence de 27,9 % entre les deux groupes.

Les résultats exploratoires d'une étude d'extension en cours (ADjoin) des études ADvocate 1 et ADvocate 2 chez les patients traités en monothérapie et de l'étude ADhere chez les patients traités en association avec les DC, suggèrent le maintien des réponses cliniques jusqu'à la semaine 104 (incluant les périodes initiales de ces études) pour les deux schémas posologiques (injection toutes les 2 ou 4 semaines).

Le profil de tolérance d'EBGLYSS (lébrikizumab) est principalement caractérisé par des conjonctivites (6,9 %), des réactions au site d'injection (2,6 %), des conjonctivites allergiques (1,8 %) et une sécheresse oculaire (1,4 %), ce qui est cohérent avec le profil de tolérance des autres anti-interleukines (dupilumab et tralokinumab). Les données de tolérance à long terme sont actuellement limitées à la semaine 104 de l'étude ADjoin ne montrant pas de modification du profil de tolérance observé à la semaine 16. Une étude d'extension à long terme à 2 ans pour les patients préalablement inclus dans l'étude ADjoin est prévu dans le programme d'étude du laboratoire et les résultats sont attendus en avril 2026.

Au total, les études sont de bonne qualité méthodologique avec une hiérarchisation des critères de jugement principaux et d'une série de critères de jugement secondaires, ce qui a permis la démonstration d'une supériorité par rapport au placebo après 16 semaines de traitement, sur des critères de sévérité (réponse IGA 0 ou 1 et réponses EASI-75, EASI-90) et d'évaluation du prurit (répondeur NRS  $\geq$  4) cliniquement pertinents et avec des différences cliniquement pertinentes. En ce qui concerne la qualité de vie, bien que des différences statistiquement significatives aient été observées en faveur du lébrikizumab dans les études ADvocate 1 et ADhere, les résultats sont considérés comme cliniquement pertinents uniquement dans l'étude ADvocate 1 puisque la variation moyenne du score DLQI dans l'étude ADhere (3,3 points) était inférieur au seuil de pertinence clinique fixé à 4 points.

On ne dispose pas de donnée versus ciclosporine ou anti-JAK ou anti-IL (notamment le dupilumab), qui sont désormais recommandés au niveau européen au même stade de la stratégie thérapeutique en tant que traitements systémiques de 1<sup>ère</sup> intention après échec des dermocorticoïdes. Cependant, les anti-interleukines et les anti-JAK n'ayant pas été comparés à la ciclosporine, la Commission considère que leur place dans la stratégie reste après échec de la ciclosporine (périmètre de remboursement actuel) dans l'attente des nouvelles recommandations françaises.

Dans la mesure où le dupilumab était disponible chez l'adulte depuis septembre 2017 et l'adolescent âgés de 12 ans et depuis août 2019 (extension d'AMM chez l'adolescent), une comparaison au dupilumab était attendue. Compte tenu des différences de stratégie thérapeutique et de disponibilité du dupilumab chez l'adulte et l'adolescents, des études séparées pour ces deux populations auraient été plus appropriées.

Les résultats intermédiaires de l'étude d'extension ADjoin avec un suivi allant jusqu'à 104 semaines (incluant les périodes initiales des études ADvocate 1 et 2 et de l'étude Adhere), ont suggéré un maintien de l'efficacité par rapport à l'inclusion. Toutefois, ces résultats ne permettent pas de tirer de conclusion robuste en raison de leur nature exploratoire et du fait que cette étude ait sélectionné des patients qui étaient déjà répondeurs au traitement. Par conséquent, il persiste des incertitudes sur le maintien de l'efficacité à long terme.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance versus placebo, mais des limites en termes de transposabilité des résultats (notamment chez les adolescents représentant 11 à 22 % des effectifs des études) et en l'absence de données comparatives robustes par rapport à la ciclosporine (chez l'adulte uniquement) et aux traitements systémiques (anti-IL ou anti-JAK), il n'est pas démontré d'impact supplémentaire d'EBGLYSS (lébrikizumab) sur la morbidité et la qualité de vie au regard des alternatives disponibles.

## 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

#### 5.1.1 Chez l'adulte

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

De plus, en l'absence de comparaison aux autres anti-interleukines (dupilumab, tralokinumab) et aux anti-JAK (upadacitinib, abrocitinib et baricitinib), la place du lébrikizumab par rapport à ces médicaments ne peut être précisée. Le choix du traitement systémique de 1<sup>re</sup> ligne doit prendre en compte la sévérité de la maladie, les caractéristiques du patient, les antécédents de traitements, les risques d'intolérance et les contre-indications aux différents traitements disponibles.

**Toutefois, compte tenu des nouvelles recommandations européennes (2022) et américaines (2023) qui ont modifié la place des traitements systémiques, en particulier celle de la ciclosporine, la Commission souhaite réévaluer la place d'EBGLYSS et des autres traitements systémiques de la dermatite atopique dans la stratégie thérapeutique à la lumière des prochaines recommandations françaises sur la prise en charge de la dermatite atopique.**

#### 5.1.2 Chez l'adolescent

Compte tenu de la toxicité de la ciclosporine, contre-indiquée chez les moins de 16 ans, la Commission considère qu'EBGLYSS (lébrikizumab), est un traitement systémique de **1<sup>re</sup> ligne à réserver aux formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent (à partir de 12 ans, poids ≥ 40 kg) en échec des traitements topiques.**

En l'absence de comparaison aux autres interleukines (dupilumab, tralokinumab) et à l'anti-JAK upadacitinib actuellement disponibles chez l'adolescent, la place du lébrikizumab par rapport à ces médicaments ne peut être précisée. Comme chez l'adulte, le choix du traitement systémique de 1<sup>re</sup> ligne doit prendre en compte la sévérité de la maladie, les caractéristiques du patient, les antécédents de traitements, les risques d'intolérance et les contre-indications aux différents traitements disponibles.

**Compte tenu des nouvelles recommandations européennes (2022) et américaines (2023) qui ont modifié la place des traitements systémiques, notamment celle de la ciclosporine**

(adolescent à partir de 16 ans), la Commission souhaite réévaluer la place d'EBGLYSS et des autres traitements systémiques de la dermatite atopique dans la stratégie thérapeutique à la lumière des prochaines recommandations françaises sur la prise en charge de la dermatite atopique.

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont :

- **Chez l'adulte** dans l'indication proposée pour le remboursement par la Commission (patients en échec de la ciclosporine) : DUPIXENT (dupilumab), ADTRALZA (tralokinumab), OLUMIANT (baricitinib), CIBINQO (abrocitinib) et RINVOQ (upadacitinib) et ainsi que les immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM (méthotrexate, mycophénolate mofétil et azathioprine) ;
- **Chez l'adolescent** dans l'indication de l'AMM proposée au remboursement par la Commission, soit les patients qui nécessitent un traitement systémique : NEORAL (ciclosporine) à partir de 16 ans, DUPIXENT (dupilumab), ADTRALZA (tralokinumab), RINVOQ (upadacitinib) ainsi que les immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM (méthotrexate, mycophénolate mofétil et azathioprine).

## 5.3 Service Médical Rendu

Dans l'attente de la réévaluation des traitements systémiques de la dermatite atopique au regard des prochaines recommandations françaises sur la prise en charge de la dermatite atopique, la Commission considère :

### 5.3.1 Chez l'adulte

- La dermatite atopique n'est habituellement pas une maladie grave mais dans ses formes modérées à sévères, elle a un impact important sur la qualité de vie des patients et un fort retentissement psycho-social.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique suspensif.
- Faute de comparaison directe à la ciclosporine, le rapport efficacité/effets indésirables d'EBGLYSS (lébrikizumab) n'est pas établi chez les adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en échec des traitements topiques et naïfs de ciclosporine. Chez les patients en échec, intolérants ou ayant une contre-indication à la ciclosporine, son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Cette spécialité est un traitement systémique de 2<sup>e</sup> ligne à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine (cf. 5.1).

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie dans ses formes sévères nécessitant un traitement systémique et de son impact important sur la qualité de vie des patients ;
- de la prévalence de la maladie (entre 2 et 5 % de la population) ;

- du besoin médical qui est partiellement couvert chez l'adulte et l'adolescent atteint de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique ;
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
  - d'un impact démontré versus placebo à la semaine 16 chez l'adulte et l'adolescent âgés  $\geq$  12 ans (poids  $\geq$  40 kg) :
    - en termes de morbidité (notamment sur les réponses IGA 0 ou 1, EASI-75, EASI-90 et prurit), en monothérapie ou en association aux dermocorticoïdes, chez des patients en échec, intolérants ou ayant une contre-indication à la ciclosporine,
    - en termes de qualité de vie avec une différence cliniquement pertinente sur la variation du score DLQI moyen, observée uniquement en monothérapie, dans une étude sur deux,
    - mais sans impact supplémentaire démontré en termes de morbidité ou de qualité de vie versus ciclosporine et les autres traitements systémiques,
  - l'absence d'impact supplémentaire attendu ou démontré sur l'organisation des soins et le parcours de vie et de soins du patient,

EBGLYSS (lébrikizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EBGLYSS 125 mg/ml (lébrikizumab), solution injectable en seringue ou stylo pré-rempli, est :**

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

**La Commission donne :**

- **un avis favorable à l'inscription d'EBGLYSS 125 mg/ml (lébrikizumab), solution injectable en seringue ou stylo pré-rempli, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine et aux posologies de l'AMM,**
- **un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte, en échec des traitements topiques et naïf de ciclosporine, faute de données comparatives.**

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

### 5.3.2 Chez l'adolescent $\geq$ 12 ans

- ➔ La dermatite atopique n'est habituellement pas une maladie grave mais dans ses formes modérées à sévères, elle a un impact important sur la qualité de vie des patients et un fort retentissement psycho-social.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique suspensif.

- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement systémique de 1<sup>re</sup> ligne à réserver aux formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent (à partir de 12 ans) en échec des traitements topiques (cf. 5.1).

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie dans ses formes sévères nécessitant un traitement systémique et de son impact important sur la qualité de vie des patients ;
- de la prévalence importante de la maladie chez l'adolescent (14,3 %) ;
- du besoin médical qui est partiellement couvert chez l'adolescent atteint de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique ;
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
  - d'un impact démontré versus placebo à la semaine 16 chez l'adulte et l'adolescent âgés ≥ 12 ans (poids ≥ 40 kg) ayant une DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique :
    - en termes de morbidité (notamment sur les réponses IGA 0 ou 1, EASI-75, EASI-90 et prurit), en monothérapie ou en association aux dermocorticoïdes, chez des patients en échec, intolérants ou ayant une contre-indication à la ciclosporine,
    - en termes de qualité de vie avec une différence cliniquement pertinente sur la variation du score DLQI moyen observée uniquement en monothérapie dans une étude sur deux,
    - mais sans impact supplémentaire démontré en termes de morbidité ou de qualité de vie versus ciclosporine et les autres traitements systémiques,
  - l'absence de données cliniques spécifiques à l'adolescent qui représentait 11 à 22 % des effectifs des études,
  - l'absence d'impact supplémentaire attendu ou démontré sur l'organisation des soins et le parcours de vie du patient,

EBGLYSS (lébrikizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EBGLYSS 125 mg/ml (lébrikizumab), solution injectable en seringue ou stylo prérempli, est important dans l'indication de l'AMM chez l'adolescent à partir de 12 ans (poids ≥ 40 kg)**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'EBGLYSS 125 mg/ml (lébrikizumab), solution injectable en seringue ou stylo prérempli, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez l'adolescent à partir de 12 ans (poids ≥ 40 kg) dans l'indication 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

Dans l'attente de la réévaluation des traitements systémiques de la dermatite atopique au regard des prochaines recommandations françaises sur la prise en charge de la dermatite atopique, la Commission considère :

### 5.4.1 Chez l'adulte

#### → Dans le périmètre de remboursement retenu par la Commission (en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine)

Compte tenu :

- de la démonstration dans des études de phase III de bonne qualité méthodologique, ayant inclus des adultes et des adolescents à partir de 12 ans (poids  $\geq$  40 kg, 11 à 22 % des effectifs) atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique :
  - de la supériorité du lébrikizumab par rapport au placebo, avec une quantité d'effet importante, en termes de réponses IGA 0 ou 1, EASI-75, EASI-90, et de prurit après 16 semaines de traitement (critères de jugement hiérarchisés), en monothérapie (études ADvocate 1 et 2) ou en association aux dermocorticoïdes (étude ADhere),
  - de la supériorité du lébrikizumab par rapport au placebo sur la réponse EASI-75 après 16 semaines de traitement, en association aux dermocorticoïdes, chez des patients insuffisamment contrôlés ou ayant des contre-indications à la ciclosporine (étude ADvantage),
  - de la démonstration de l'amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie ( $\Delta$  DLQI  $\geq$  4 points) après 16 semaines de traitement par rapport au placebo dans l'étude ADvocate 1,
- des résultats exploratoires suggérant le maintien des réponses cliniques (IGA 0 ou 1 et EASI-75) jusqu'à 104 semaines de suivi,
- du profil de tolérance à moyen terme du lébrikizumab principalement marqué par des conjonctivites et des réactions au site d'injection ;

mais :

- de l'absence de comparaison à la ciclosporine et aux autres traitements systémiques anti-interleukines, notamment le dupilumab, et anti-JAK actuellement disponibles ;
- de l'absence de données à long terme au-delà de 104 semaines compte tenu des risques de tolérance liés à l'immunosuppression (infections graves, cancer) ;

**la Commission considère qu'EBGLYSS (lébrikizumab) 125 mg/ml, solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la 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, celle-ci comportant d'autres anti-interleukines (dupilumab, tralokinumab) et des anti-JAK (baricitinib, upadacitinib et abrocitinib).**

#### → Dans le périmètre non retenu pour le remboursement

Sans objet.

## 5.4.2 Chez l'adolescent ≥ 12 ans

Compte tenu :

- de la démonstration dans des études de phase III de bonne qualité méthodologique, ayant inclus des patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique :
  - de la supériorité du lébrikizumab par rapport au placebo, avec une quantité d'effet importante, en termes de réponses IGA 0 ou 1, EASI-75, EASI-90, et de prurit après 16 semaines de traitement (critères de jugement hiérarchisés), en monothérapie (études ADvocate 1 et 2) ou en association aux dermocorticoïdes (étude ADhere) chez des patients adultes ou adolescents (11 à 22 % des effectifs, poids ≥ 40 kg),
  - de la supériorité du lébrikizumab par rapport au placebo sur la réponse EASI-75 après 1-semaines de traitement, en association aux dermocorticoïdes, chez des patients adultes ou adolescents (12 % de l'effectif, poids ≥ 40 kg) insuffisamment contrôlés ou ayant des contre-indications à la ciclosporine (étude ADvantage),
  - de la démonstration de l'amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie ( $\Delta$  DLQI ≥ 4 points) après 16 semaines de traitement par rapport au placebo dans l'étude ADvocate 1,
- des résultats exploratoires suggérant le maintien des réponses cliniques (IGA 0 ou 1 et EASI-75) jusqu'à 104 semaines de suivi ;
- du profil de tolérance à moyen terme du lébrikizumab dans les études dans la dermatite atopique principalement marqué par des conjonctivites et des réactions au site d'injection ;

mais :

- de l'absence de comparaison directe du lébrikizumab au dupilumab alors qu'elle était possible, notamment dans une étude spécifique chez l'adolescent ;
- de l'absence de données à long terme au-delà de 104 semaines compte tenu des risques de tolérance liés à l'immunosuppression (infections graves, cancer) ;

**la Commission considère qu'EBGLYSS (lébrikizumab) 125 mg/ml, solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus (poids ≥ 40 kg) qui nécessite un traitement systémique, celle-ci comportant deux anti-interleukines (dupilumab et tralokinumab) et un anti-JAK (upadacitinib).**

## 5.5 Population cible

### 5.5.1 Chez l'adulte

→ **Dans la population proposée pour le remboursement (patients en échec de la ciclosporine)**

La population des patients relevant de l'indication de l'AMM d'EBGLYSS (lébrikizumab) correspond aux adultes atteints de DA modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique.

Une étude observationnelle transversale (EPI AWARE, avis DUPIXENT du 11 juillet 2018) a été réalisée en 2016 chez les adultes atteints de DA dans plusieurs pays, notamment en France (n = 9 964). Elle a permis d'estimer la prévalence de la DA chez l'adulte à 3,6 %. Cette estimation est cohérente avec les données de la littérature estimant la prévalence de la DA en Europe entre 2 et 5 % de la

population adulte. Après extrapolation à la population adulte française, le nombre de patients adultes atteints de DA peut être estimé en France à 2,1 millions en 2021.

Dans une seconde étude transversale (Global AWARE<sup>34</sup>, avis DUPIXENT du 11 juillet 2018) réalisée chez 764 patients atteints de DA vus en consultation par des médecins généralistes, dermatologues ou allergologues exerçant en ville ou à l'hôpital, le pourcentage des formes modérées et sévères a été estimé à 43 % (35,7 % de formes modérées et 7,2 % de formes sévères) selon le score IGA et 52 % (40,2 % de formes modérées et 12,5 % de formes sévères) selon le SCORAD, soit une population de patients atteints de DA modérée à sévère de l'ordre de 900 000 patients à 1,1 million de patients.

Parmi ces patients, 37,4 % ayant une forme sévère et 5,9 % ayant une forme modérée ont reçu un traitement systémique dans les 12 mois précédant l'étude. Il peut donc être estimé qu'entre 101 933 et 149 674 patients ont une DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique.

Dans l'étude Global AWARE, le pourcentage de patients ayant arrêté leur traitement systémique au cours des 12 mois précédant l'étude a été de 0,8 % pour les formes modérées et 13,4 % pour les formes sévères.

Par conséquent, la population des patients en échec du traitement systémique peut être estimée entre 26 500 et 42 500 patients.

Toutefois, tenant compte du fait que le traitement par ciclosporine est limité dans le temps (environ 1 an) en raison de sa mauvaise tolérance, cette population est très certainement sous-estimée à terme.

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

→ **Dans la population non proposée pour le remboursement (patients naïfs de ciclosporine)**

Sans objet.

### **5.5.2 Chez l'adolescent ≥ 12 ans**

La population cible d'EBGLYSS (lébrikizumab) correspond aux patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de DA modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique.

L'étude EPI CARE (rapport EPI-CARE sur l'épidémiologie des enfants atteints de dermatite atopique en France) indique que la prévalence de la DA peut être estimée à environ 14,3 % dans la population adolescente en France.

En appliquant cette valeur à la population française des adolescents âgés de 12 à 17 ans (données INED 2022) le nombre de patients adolescents âgés de 12 ans à 17 ans atteints de dermatite atopique peut être estimé en France à 717 500 patients.

Toujours selon l'étude EPI CARE, la population adolescente atteinte de DA compterait environ 39,1 % de formes modérées et 3,1 % de formes sévères, soit 302 000 adolescents (279 800 et 22 250 patients respectivement).

En l'absence de données disponibles spécifiques à l'adolescent, le nombre de patients atteints d'une DA sévère éligibles à un traitement systémique est approximé par celui observé chez l'adulte. Ainsi,

<sup>34</sup> L'étude Global AWARE-Census (« Adults With Atopic dermatitis Reporting on their Experience ») est une étude observationnelle, internationale, multicentrique dont l'objectif était de quantifier la population de patients adultes de 18 à 65 ans souffrant de dermatite atopique légère, modérée à sévère et la population de patients candidats à un traitement systémique en France, Allemagne, Italie, Espagne, au Royaume-Unis et au Canada. Deux cent quatre-vingt-cinq médecins ont participé à cette étude dont 85 en France ayant inclus 764 patients français.

dans l'étude Global AWARE-Census, 37,4 % des patients ayant une dermatite atopique sévère avaient reçu un traitement systémique dans les 12 mois précédant leur inclusion dans l'étude. Ainsi, 8 406 patients adolescents avec une forme sévère de DA seraient éligibles à un traitement systémique.

De plus, parmi les patients susceptibles de recevoir un traitement systémique, 20 % seraient à un stade modéré de la maladie et 80 % à un stade sévère, selon l'avis d'experts dermatologues français. Ainsi, les 8 406 patients ayant une DA sévère représenteraient environ 80 % de la population cible et il peut être estimé que les patients atteints de DA modérée correspondant aux 20 % restants sont environ 2 100.

**La population cible est estimée à 10 500 patients.**

## 5.6 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

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

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

La Commission recommande le statut de médicament d'exception pour EBGLYSS (lébrikizumab) dans l'indication évaluée.