AVIS SUR LES MÉDICAMENTS

delgocitinib

ANZUPGO 20 mg/g,

crème

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 26 mars 2025

- **Eczéma chronique des mains**
- **Adulte**
- **Secteurs : Ville et Hôpital**

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'eczéma chronique des mains (ECM) modéré à sévère chez les adultes pour lesquels les dermocorticoïdes sont inadéquats ou inappropriés.

Place dans la stratégie thérapeutique	ANZUPGO (delgocitinib) est un traitement de 2e ligne chez les adultes atteints d'ECM modéré à sévère, soit après échec, intolérance ou contre-indication aux dermocorticoïdes.
Service médical rendu (SMR)	**IMPORTANT** dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	**Un progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge.** Compte tenu : – de la **démonstration de la supériorité du delgocitinib 20 mg/g par rapport au placebo** chez des adultes atteints d'un **ECM modéré à sévère** ayant un antécédent de réponse inadéquate ou inappropriée aux dermocorticoïdes (DC) dans 2 études de phase III (DELTA 1 et 2) : • sur le critère de jugement principal : disparition ou quasi-disparition des lésions évaluée par l'investigateur (score IGA-CHE 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 points à la semaine 16), • sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés à la semaine 16, notamment sur l'amélioration d'au moins 90 % d'un indice de sévérité de l'ECM (HECSI-90), sur l'amélioration du prurit et de la douleur rapportés par le patient (score HESD), – de la **démonstration de la supériorité du delgocitinib 20 mg/g par rapport à l'alitrétinoïne** chez des adultes atteints d'un **ECM sévère** ayant un

	antécédent de réponse inadéquate aux DC dans 1 étude de phase III (DELTA FORCE) : • sur le critère de jugement principal : variation absolue du score HECSI à la semaine 12 par rapport à sa valeur initiale, • sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés à la semaine 12 ou 24, notamment sur la réponse HECSI-90, l'amélioration du prurit et de la douleur rapportés par le patient (score HESD) ou sur la réponse IGA-CHE 0/1 avec une amélioration d'au moins 2 points ; – du profil de tolérance du delgocitinib marqué principalement par des réactions au site d'application et plus favorable comparativement à l'alitrétinoïne (tératogène, risques psychiatriques rares) ; Mais prenant en compte : – la **quantité d'effet modeste** par rapport au placebo (études DELTA 1 et 2) et à l'alitrétinoïne (DELTA FORCE) : • sur la réponse IGA-CHE 0/1 avec une amélioration ≥ 2 points dans les études DELTA 1 à S16 (19,7 % vs 9,9 % ; p = 0,006) et DELTA 2 (29,1 % vs 6,9 % ; p < 0,001) avec des différences entre les groupes inférieures aux hypothèses formulées d'au moins 30 %, • sur la variation absolue du score HECSI (score de 0 à 360 points) à S12 dans l'étude DELTA FORCE (- 67,6 versus - 51,5 ; p < 0,001) ; – l'absence de différences cliniquement pertinentes observées sur les critères de qualité de vie (variation du DLQI et du HEIS) dans les études versus placebo (DELTA 1 et 2) ; – la méthodologie ouverte de l'étude DELTA FORCE (évaluateur masqué seulement) limitant portée des résultats sur les critères subjectifs auto-évalués par le patient (DLQI, HESD), **la Commission considère que ANZUPGO 20 mg/g (delgocitinib), crème apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge de l'ECM modéré à sévère chez les adultes pour lesquels les dermocorticoïdes sont inadéquats ou inappropriés.**
Population cible	La population cible est estimée entre 100 000 et 170 000 patients.

Sommaire

1. Contexte 4

2. Environnement médical 5

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée 5

2.2 Prise en charge actuelle 7

2.3 Couverture du besoin médical 9

3. Synthèse des données 9

3.1 Données disponibles 9

3.2 Synthèse des données d'efficacité 10

3.2.1 Protocole commun des études DELTA 1 (NCT04871711) et DELTA 2[14] (NCT04872101) versus placebo 10

3.2.2 Résultats de l'étude DELTA 1 13

3.2.3 Résultats de l'étude DELTA 2 15

3.2.4 Etude d'extension DELTA 3 17

3.2.5 Etude DELTA FORCE (NCT05259722) versus l'alitrétinoïne 18

3.3 Profil de tolérance 21

3.4 Modification du parcours de soins 23

3.5 Programme d'études 24

4. Discussion 24

5. Conclusions de la Commission de la Transparence 28

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique 28

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu 28

5.3 Service Médical Rendu 28

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu 29

5.5 Population cible 30

5.6 Autres recommandations de la Commission 30

6. Annexes 31

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur 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 – Mars 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	Il s'agit d'une demande d'inscription d'ANZUPGO 20 mg/g (delgocitinib), crème, 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 l'eczéma chronique des mains (ECM) modéré à sévère chez les adultes pour lesquels les dermocorticoïdes sont inadéquats ou inappropriés ».
Indication concernée par l'évaluation	**Indication de l'AMM :** « traitement de l'eczéma chronique des mains (ECM) modéré à sévère chez les adultes pour lesquels les dermocorticoïdes sont inadéquats ou inappropriés. »
DCI (code ATC) **Présentations concernées**	delgocitinib (D11AH11) **ANZUPGO 20 mg/g, crème** – Boite de 1 tube de 60 g (CIP : 34009 303 030 9 2)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	LEO PHARMA
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 19/09/2024
Conditions et statuts	– **Conditions de prescription et de délivrance** • Liste I • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes : dermatologue ou allergologue • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Posologie dans l'indication évaluée	Une fine couche d'ANZUPGO (delgocitinib) doit être appliquée deux fois par jour sur la peau affectée des mains et des poignets jusqu'à ce que la peau ne présente aucune lésion ou presque aucune lésion. En cas de réapparition des signes et symptômes de l'ECM (poussées), le traitement deux fois par jour des zones affectées doit être repris selon les besoins. Le traitement doit être interrompu si aucune amélioration n'est constatée après 12 semaines de traitement. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmaco-thérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur pan-Janus kinase (JAK) topique.
Mécanisme d'action	Le delgocitinib cible l'activité des quatre membres de la famille des enzymes JAK, à savoir JAK1, JAK2, JAK3, ainsi que la tyrosine kinase 2 (TYK2), en fonction de la concentration.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, le delgocitinib est pris en charge en Allemagne et une demande de prise en charge est en cours en Espagne et en Italie. Pour les Etats-Unis, une procédure d'obtention d'AMM est en cours.

Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 26 mars 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (Association Française de l'Eczema) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie[1,2]

L'eczéma chronique des mains (ECM) est une affection cutanée inflammatoire persistante qui se manifeste principalement par des lésions érythémateuses, des desquamations, de l'hyperkératose, de la lichénification et des fissures, parfois accompagnées de vésicules ou de suintement, sur les mains.

La présence et l'intensité des différents types de lésions est fonction de la sévérité de la maladie.

Les manifestations cliniques de l'ECM sont caractéristiques de l'eczéma chronique, souvent aggravées par des facteurs endogènes (dermatite atopique sous-jacente) et/ou exogènes tels qu'une exposition répétée à des facteurs environnementaux (froid et milieux humides) et irritants (détergents, métaux…).

L'eczéma des mains est considéré chronique lorsque les lésions persistent pendant plus de 3 mois et/ou lorsqu'elles récidivent au moins 2 fois par an. Dans sa forme chronique, il est le plus souvent réfractaire à un traitement standard, avec des récidives fréquentes et une possible aggravation au cours du temps.

Selon les dernières recommandations de l'*European Society of Contact Dermatitis*, en 2022, l'ECM est classé en plusieurs sous-types :

- Sous-types étiologiques :
  - la **dermatite de contact d'irritation**, plus fréquente chez la femme que chez l'homme, dont les symptômes les plus fréquents sont les érythèmes, les vésicules, le prurit et la douleur en cas de fissures,
  - la **dermatite de contact allergique**, plus fréquente chez l'homme que la femme, dont les symptômes les plus fréquents sont érythème, vésicules, prurit et douleur en cas de fissures,
  - **l'eczéma atopique des mains**, débutant le plus souvent pendant l'enfance, souvent caractérisé par l'absence de vésicules,
  - la **dermatite de contact aux protéines** (ou urticaire de contact), est une forme rare, caractérisée par un rash immédiat suivi d'un érythème, d'une desquamation et d'infiltrations plus durables.
- Sous-types cliniques :
  - **l'eczéma hyperkératosique**, touchant préférentiellement la paume des mains, sans cause endogène ou exogène identifiée, caractérisé par un prurit peu intense, l'absence de vésicules et des douleurs en cas de fissures,
  - **l'eczéma vésiculeux récurrent** (ou dishydrose), caractérisé par des poussées récurrentes avec éruption de vésicules localisées, touchant principalement les doigts et les paumes, et de la douleur,

[1] Thyssen JP, Schuttelaar MLA, Alfonso JH et col. Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of hand eczema. Contact Dermatitis 2022;86:357-378.

[2] Lahfa M. Prise en charge de l'eczema chronique des mains. Ann Dermatol Venereol 2014;141(Suppl1):S143-50.

- **l'eczéma nummulaire des mains**, touchant préférentiellement le dos de mains, associé à un prurit intense, caractérisé par des lésions circulaires et des squames. Ce type d'eczéma est fréquemment associé à une dermatite de contact allergique.
- **la pulpite**, touchant le bout des doigts, caractérisée par une peau souvent atrophique et des fissures douloureuses. Les étiologies sous-jacentes les plus fréquentes sont une irritation chronique, la dermatite atopique et la dermatite de contact allergique.

– Les formes mixtes : au moins un sous-type étiologique et au moins un sous-type clinique peuvent être présents.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie[3,4,5,6]

L'ECM se caractérise par des poussées récurrentes et des périodes de rémission partielle. Cliniquement, les patients présentent des signes variés allant de la sécheresse de la peau à des fissures douloureuses, des épaississements (lichénification) et des éruptions suintantes. La symptomatologie courante est le prurit, entraînant des démangeaisons intenses, associé à la douleur et à des sensations de brûlures.

En pratique courante, le diagnostic repose sur l'examen clinique des lésions et l'impact sur la qualité de vie du patient. L'évaluation de la sévérité de l'ECM (selon 3 stades : léger, modéré ou sévère) inclut : l'intensité des manifestations cliniques lors de l'examen, l'ancienneté de la maladie, la durée et la fréquence des poussées, les traitements antérieurs utilisés (nombre de périodes de traitement, typologie des traitements mis en œuvre, échec ou intolérance aux précédents traitements) mais aussi l'impact de la maladie sur la qualité de vie, le retentissement psycho-social sur le patient, et sur sa vie personnelle ou professionnelle.

Elle peut entraîner des limitations fonctionnelles importantes, une gêne psychologique, voire une stigmatisation sociale. Les complications incluent des infections secondaires (ex. : impétigo ou cellulites) et une chronicité réfractaire aux traitements, avec un risque accru de développement de formes graves comme l'eczéma hyperkératosique. L'impact sur la qualité de vie est important, notamment pour les patients dont les professions impliquent une exposition régulière à l'eau, aux savons ou aux substances chimiques irritantes. Ces atteintes ont été corroborées par des associations de patients.

Épidémiologie[1]

L'ECM est une maladie courante qui affecte environ 5-10 % de la population générale à un moment donné, bien que les prévalences exactes varient selon les études et les régions. Les travailleurs exposés à des irritants, tels que les coiffeurs, les agents de nettoyage, les professionnels de la santé ou les ouvriers industriels, sont particulièrement à risque, avec des prévalences pouvant atteindre 30 % dans ces populations. La maladie touche également plus fréquemment les femmes que les hommes, probablement en raison d'une exposition accrue à des irritants domestiques ou professionnels. Enfin, elle peut apparaître à tout âge, mais une composante atopique prédispose souvent à un début précoce.

[3] Scalone L, Cortesi PA, Mantovani LG et al. Clinical epidemiology of hand eczema in patients accessing dermatological reference centres: results from Italy. Br J Dermatol 2015;172 :187-195.

[4] Lynde C, Guenthner L, Diepgen TL et al. Canadian hand dermatitis management guidelines. J Cutan Med Surg 2010;14:267-84.

[5] Bauer A, Brans R, Brehler R et col. S2k guideline diagnosis, prevention, and therapy of hand eczema. J Dtsch Dermatol Ges 2023;21:1054-1074

[6] Manuscrit soumis à Les Annales de Dermato « Chronic Hand Eczema_Expert opinion ».

2.2 Prise en charge actuelle

Il n'existe pas en France de recommandations officielles concernant le traitement de l'ECM. En revanche, des recommandations européennes de l'*European Society of Contact Dermatitis* (2022)[1] et allemandes du S2K (2023)[5] sont disponibles.

La prise en charge de l'ECM repose dans un premier temps sur l'éducation thérapeutique, la recherche et l'éviction de potentiels allergènes impliqués dans l'eczéma, la protection de la peau contre les produits irritants et/ou l'environnement et sur l'utilisation fréquente d'émollients.

L'hydratation cutanée par des émollients est souvent associée aux dermocorticoïdes de puissance au moins modérée qui sont les traitements de première intention pour contrôler les poussées aiguës d'eczéma. L'utilisation intermittente à long terme des dermocorticoïdes peut également être envisagée, bien que le niveau de preuve de cette utilisation soit faible.

Bien que les dermocorticoïdes soient très efficaces à court terme, ils inhibent la réparation de la couche cornée (*stratum corneum)* et peuvent provoquer une atrophie cutanée et entraver la guérison à long terme.

Les recommandations de l'*European Society of Contact Dermatitis* (2022) et du S2K (2023) proposent de recourir au tacrolimus topique (inhibiteur de calcineurine ayant une AMM dans la dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec des dermocorticoïdes mais avec un SMR insuffisant dans les formes modérées[7]) dans l'ECM atopique, en relais de la première ligne de traitement par dermocorticoïdes et pendant les intermittences des dermocorticoïdes dans le cadre d'une épargne cortisonique. Toutefois, ce traitement ne peut être utilisé au long cours (SMR insuffisant dans la prévention des rechutes[7]).

En cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indication aux dermocorticoïdes puissants, peu d'alternatives sont disponibles.

L'alitrétinoïne per os est le seul médicament ayant une AMM dans cette situation clinique, chez l'adulte ayant un ECM, mais uniquement dans les formes sévères. Il convient de noter qu'une forte proportion de patients ne sont pas répondeurs au traitement et que l'alitrétinoïne étant tératogène, des mesures de prévention de la grossesse sont nécessaires pour les femmes en âge de procréer lors de l'utilisation du traitement dans le strict respect des conditions de prescription et de délivrance. De plus, l'alitrétinoïne expose les patients à un risque d'effets indésirables psychiatriques, bien que rares, tels que la dépression, l'anxiété, l'agressivité ou, très rares, tels que le suicide ou tentative de suicide, des idées suicidaires et des troubles psychotiques.

La photothérapie peut être utilisée après échec des dermocorticoïdes mais le risque de tumeur cutanée maligne lié à une utilisation à long terme n'en fait pas une alternative adéquate dans le cadre d'une maladie chronique.

D'autres médicaments utilisés en dehors de leur AMM sont suggérés en cas d'échec d'une 1re ligne (dermocorticoïde) ou d'une 2e ligne (alitrétinoïne) de traitement, notamment les immunosuppresseurs azathioprine, méthotrexate et ciclosporine (dans les formes atopiques). La ciclosporine a une AMM dans la dermatite atopique sévère nécessitant un traitement systémique mais pas spécifiquement dans l'ECM. L'acitrétine peut être envisagée dans les formes hyperkératosiques si les autres options thérapeutiques ne sont pas disponibles ou si elles sont contre-indiquées. L'utilisation de ces traitements conventionnels dans l'ECM repose sur des données limitées et ils sont mal tolérés (méthotrexate : toxicité hépatique, risque infectieux et hématologique ; ciclosporine : hypertension, néphrotoxicité, risque infectieux ; rétinoïdes : tératogénicité, hépatotoxicité).

[7] Avis de la Commission de la transparence du 20/07/2022

Les corticoïdes oraux sont utilisés en cure courte dans les formes aiguës sévères ou en association avec des traitements systémiques agissant de façon lente mais ils ne peuvent être envisagés pour une utilisation de longue durée en raison de leur mauvaise tolérance à long terme.

Dans les recommandations du S2K (2023), les anti-IL4/IL13 (dupilumab[8], tralokinumab[9]) et les anti-JAK (abrocitinib[10], baricitinib[11] et upadacitinib[10]) dont l'AMM limite leur utilisation à des formes atopiques d'eczéma modéré à sévère ne ciblant pas spécifiquement l'ECM et dont la place dans la stratégie thérapeutique restreint leur utilisation après échec de la ciclosporine, sont proposés en usage hors AMM après échec d'un 1ère ligne (dermocorticoïdes) ou d'une 2e ligne de traitement (alitrétinoïne) dans les formes persistantes, chroniques ou récurrentes modérées et sévères d'ECM.

A noter que les anti-JAK (ruxolitinib par voie topique, gusecitinib par voie orale) et les anti-IL (dupilumab, anti-IL 4/13 et tralokinumab, anti-IL13) en cours en développement dans l'ECM [1,5,12].

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Il n'existe aucun médicament ayant une AMM dans le traitement de l'ECM de l'adulte dans les formes modérées et sévères, lorsque les dermocorticoïdes sont inadéquats ou inappropriés.

Selon son AMM, l'alitrétinoïne (TOCTINO, ALIZEM) est un comparateur cliniquement pertinent uniquement dans les formes sévères d'ECM en cas d'échec de dermocorticoïdes puissants (voir Tableau 1). L'alitrétinoïne n'a pas fait la preuve de son efficacité dans le traitement des formes modérées d'ECM.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation dans l'ECM sévère

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Classe pharmacothérapeutique				
TOCTINO (alitrétinoïne) *GlaxoSmithKline* **Et son générique ALIZEM** *Pierre Fabre Dermatologie*	Patients atteints d'eczéma chronique des mains sévère, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants. Les patients ayant des signes prédominants d'hyperkératose seront plus susceptibles de répondre au traitement que ceux pour lesquels la dyshidrose est prédominante.	07/09/2016 (Renouvellement d'inscription)	Important	**ASMR V dans la prise en charge** actuelle de l'eczéma chronique sévère des mains de l'adulte, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants.

Les traitements systémiques conventionnels (azathioprine, méthotrexate, ciclosporine et acitrétine) ne disposant pas d'AMM dans l'ECM, mais dont l'utilisation est recommandée dans les recommandations internationales[1,5] dans les formes modérées à sévères d'ECM après échec des DC, peuvent être considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

[8] Le dupilumab dispose d'une indication AMM pour le traitement de la dermatite atopique modéré à sévère chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique et dans le traitement de la DA sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 11 ans qui nécessite un traitement systémique.

[9] Le tralokinumab dispose d'une indication AMM dans le 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.

[10] L'abrocitinib et l'upadacitinib dispose d'une indication AMM dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique.

[11] Le baracitinib dispose d'une indication AMM dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère des patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique.

[12] Bissonnette R, Agner T, James S. et al. Hand Eczema. Part 2: Prevention, management, and treatment. Author links open overlay panel. JAAD, in press : https://doi.org/10.1016/j.jaad.2024.09.049.

Les anti-JAK (abrocitinib, baricitinib et upadacitinib) ayant une AMM dans la dermatite atopique et pouvant être à ce titre utilisés dans les formes atopiques d'ECM sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents dans les formes atopiques d'ECM.

En revanche, les anti-JAK (ruxolitinib par voie topique, gusecitinib par voie orale) et les anti-IL (dupilumab, et tralokinumab), déjà proposés dans les recommandations dans l'ECM modérée à sévère après échec des DC mais faisant l'objet de développement toujours en cours dans cette maladie, ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation[1,5,13].

➔ **Traitements non-médicamenteux**

La photothérapie et la PUVAthérapie peuvent être utilisées chez les patients atteints d'ECM modéré en cas d'échec au traitement par dermocorticoïdes, toutefois, leur accessibilité (nombre restreint de cabines de photothérapie médicales en France) et le risque de cancer avec une utilisation à long terme en limitent l'utilisation.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles dans la mesure où elles ne couvrent qu'une partie de la population (notamment l'alitrétinoïne, seul médicament ayant une AMM en cas d'échec des DC mais uniquement dans les formes sévères), leur efficacité est limitée ou leur efficacité repose sur un faible niveau de preuve et où ces médicaments peuvent induire des effets indésirables graves (notamment l'alitrétinoïne qui a des effets tératogènes et dont l'utilisation est encadrée par un plan de prévention des grossesses).

Il persiste donc un besoin de disposer d'alternatives thérapeutiques que ce soit dans les formes modérées ou les formes sévères d'ECM en échec des DC.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation d'ANZUPGO (delgocitinib) repose principalement sur 4 études cliniques :

- 2 études cliniques multicentriques de phase III (études DELTA 1 et DELTA 2) de même protocole, de supériorité, randomisées versus placebo, en double aveugle, d'une durée 16 semaines, chez des patients atteints d'ECM modéré à sévère ayant eu une réponse inadéquate aux dermocorticoïdes (DC),
- 1 étude clinique multicentrique d'extension (étude DELTA 3) des études DELTA 1 et 2, ouverte, non comparative, ayant pour objectif d'évaluer la tolérance à long terme du delgocitinib chez des patients atteints d'ECM modéré à sévère ayant eu une réponse inadéquate aux DC,
- 1 étude clinique multicentrique de phase III (étude DELTA FORCE), de supériorité, randomisée versus l'alitrétinoïne, en ouvert mais avec évaluateur masqué, d'une durée de 12 semaines, chez des patients atteints d'ECM sévère ayant eu une réponse inadéquate aux DC.

[13] Bissonnette R, Agner T, James S. et al. Hand Eczema. Part 2: Prevention, management, and treatment. Author links open overlay panel. JAAD, in press : https://doi.org/10.1016/j.jaad.2024.09.049

On dispose également d'une étude recherche de dose (étude LP0133-1273) ayant permis la sélection de la dose de 20 mg/g de delgocitinib pour les études de phase III ; toutefois, compte tenu de l'objectif de cette étude, les résultats ne seront pas décrits dans le présent avis.

Il convient de noter que l'étude DELTA FORCE s'est terminée postérieurement au dépôt de la demande d'AMM et n'a donc pas été évaluée par l'Agence européenne du médicament (EMA).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Protocole commun des études DELTA 1[14] (NCT04871711) et DELTA 2[14] (NCT04872101) versus placebo

Objectif et schéma des études

Il s'agit d'études cliniques multicentriques de phase III, de supériorité versus placebo, randomisées, en double aveugle, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du delgocitinib en crème par rapport à un placebo en crème sur la disparition ou quasi-disparition des lésions évaluée par l'investigateur (score IGA-CHE 0 ou 1) à la semaine 16 chez adultes atteints d'un ECM modéré à sévère ayant un antécédent de réponse inadéquate aux DC à l'inclusion.

La phase randomisée en double aveugle a été de 16 semaines suivie d'une période de suivi de tolérance de 2 semaines supplémentaires. A l'issu de la période de traitement en double aveugle (semaine 16), les patients pouvaient être inclus dans l'étude d'extension DELTA 3.

L'étude DELTA 1 a débuté le 10/05/2021 (1er patient inclus) et l'analyse principale à la semaine 16 a eu lieu le 17/11/2022.

L'étude DELTA 2 a débuté le 25/05/2021 (1er patient inclus) et l'analyse principale à la semaine 16 a eu lieu le 28/09/2022.

Principaux critères d'inclusion

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- adulte (≥ 18 ans) ;
- diagnostic d'ECM, défini par un eczéma persistant pendant au moins 3 mois ou ayant récidivé au moins 2 fois pendant les 12 derniers mois,
- eczéma modéré à sévère aux visites de pré-inclusions et d'inclusion, défini par un score IGA-CHE[15] (voir Annexe 1) de grade 3 ou 4,
- score hebdomadaire de prurit évalué par le *Hand Eczema Symptom Diary* (HESD)[16] ≥ 4,

[14] Bissonnette R, Warren RB, Pinter A et col.; trial investigators. Efficacy and safety of delgocitinib cream in adults with moderate to severe chronic hand eczema (DELTA 1 and DELTA 2): results from multicentre, randomised, controlled, double-blind, phase 3 trials. Lancet 2024:S0140-6736(24)01027-4. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01027-4. Online ahead of print.

[15] **IGA-CHE (*Investigator Global Assessment – Chronic Hand Eczema*)** : score qui évalue la sévérité globale de l'ECM selon une échelle de 5 points allant de 0 (aucune lésion) à 4 (sévère), évalué par le clinicien et en prenant en compte les caractéristiques cliniques de la maladie : érythème, desquamation, hyperkératose/lichénification, vésicules, œdèmes et fissures. Voir le Tableau en annexe pour plus de détails.

[16] **HESD (*Hand Eczema Symptom Diary*)** : instrument de mesure des résultats rapportés par les patients (Patient-Reported Outcomes, PRO) quotidiennement, comprenant 6 items, conçu pour évaluer la sévérité maximale des signes et symptômes de l'ECM (**prurit, douleur, fissures, rougeur, sécheresse et desquamation**) à l'aide d'une échelle d'évaluation numérique à 11 niveaux (0 = pas de symptôme et 10 = symptôme sévère). **Le score hebdomadaire** est la moyenne des 7 scores quotidiens enregistrés pendant la semaine. Les auteurs d'une étude ont établi que la variation minimale pertinente était de -1,45 à -2,50 pour le score de prurit, de -0,87 à -3,04 pour le score de douleur et de -1,54 à -2,51 pour le score total de symptômes. Une diminution de 4 points a été retenue comme variation minimale cliniquement pertinente afin d'assurer une certaine cohérence avec les seuils usuellement acceptés pour des questionnaires utilisés.

- antécédent documenté pendant l'année précédant la visite de pré-inclusion de réponse inadéquate[17] aux DC ou patients chez lesquels les DC sont inappropriés ou non recommandés (en raison d'EI trop important par rapport aux bénéfices attendus),
- patient capable de respecter les soins non médicamenteux, y compris l'éviction des irritants et allergènes connus et pertinents.

Traitements reçus

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

- **Groupe delgocitinib :** delgocitinib 20 mg/g en crème en application cutanée, deux fois par jour, sur les zones affectées des mains et des poignets,
- **Groupe placebo** : véhicule correspondant à la crème d'ANZUPGO sans le principe actif, deux fois par jour, appliqué sur les zones affectées des mains et des poignets,

L'usage d'émollients était autorisé durant l'étude, au moins 2 heures avant et après l'application du médicament à l'étude.

La randomisation était stratifiée selon la région (Europe vs Amérique du Nord) et le score IGA-CHE à l'inclusion (3 vs 4).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le pourcentage de répondeurs au score d'évaluation globale de la sévérité de l'ECM par l'investigateur (IGA-CHE *Treatment Success* – IGA-CHE TS[18][19]), la réponse étant définie comme l'obtention d'un score IGA-CHE de 0 (aucune lésion) ou de 1 (presque aucune lésion : seul un érythème à peine perceptible) avec une amélioration d'au moins 2 points entre l'inclusion et la semaine 16.

Les 13 critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha ont été analysés selon une procédure mixte (hiérarchisation et ajustement du risque α avec réallocation prédéfinie du risque alpha non consommé) (voir le schéma en Annexe 2) :

- pourcentage de répondeurs IGA-CHE 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 points par rapport à l'inclusion aux semaines 4 et 8,
- pourcentage de patients ayant eu une diminution ≥ 4 points du score total HESD (score hebdomadaire), aux semaines 4, 8 et 16 chez les patients ayant un score initial ≥ 4,
- variation absolue du score total HESD à la semaine 16 par rapport au score initial,
- pourcentage de patients ayant eu une diminution ≥ 4 points du sous-score HESD « prurit », aux semaines 2, 4, 8 et 16 chez les patients ayant un score initial ≥ 4,
- variation absolue du sous-score HESD « prurit » à la semaine 16 par rapport au score initial,
- pourcentage de patients ayant eu une diminution ≥ 4 points du sous-score HESD « douleur », aux semaines 4, 8 et 16 chez les patients ayant un score initial ≥ 4,
- variation absolue du sous-score HESD « douleur » à la semaine 16 par rapport au score initial,

[17] Une réponse inadéquate est définie par un antécédent d'échec à obtenir et maintenir une maladie de faible activité (équivalent à un score IGA-CHE ≤ 2) malgré un traitement quotidien par dermocorticoïde de classe III ou IV (activité forte ou très forte) pendant au moins 28 jours ou d'une durée de traitement correspondant à la durée maximale autorisée.

[18] Silverberg JI, Agner T, Baranowski U et col. Validation of the Investigator Global Assessment of Chronic Hand Eczema (IGA–CHE): a new clinician reported outcome measure of CHE severity. Arch Dermatol Res 2024;316:110. doi: 10.1007/s00403-024-02818-3.

[19] IGA-CHE TS (Investigator Global Assessment – Chronic Hand Eczema – Treatment success) est défini comme un IGA-CHE 0 (aucune lésion) ou 1 (presque aucune lésion, seul un érythème faiblement perceptible)

- pourcentage de patients ayant eu une amélioration d'au moins 90 % du score HECSI[20,21,22] (HECSI-90) à la semaine 16 et d'au moins 75 % (HECSI-75) aux semaines 8 et 16,
- variation relative du score HECSI à la semaine 16 par rapport au score initial,
- variation du score de qualité de vie (DLQI[23]) à la semaine 16 par rapport au score initial,
- pourcentage de patients ayant eu une diminution ≥ 4 points du score de qualité de vie (DLQI) à la semaine 16 chez les patients ayant un score initial ≥ 4,
- variation du score de l'impact de l'eczéma des mains (HEIS[24,25]) sur la qualité de vie à la semaine 16 par rapport au score initial,
- variation du score de l'impact de l'eczéma des mains sur les restrictions des activités quotidiennes (HEIS-PDAL[26]) à la semaine 16 par rapport au score initial,

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 (ITTm), définie par les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.

[20] **HECSI (*Hand ECzema Severity Index*)** : Il s'agit d'un indice de sévérité de l'ECM, mesuré par le clinicien, qui évalué la sévérité des 6 signes cliniques (**érythème, infiltration/formation de papules, vésicules, fissures, desquamation et œdème**) et leur étendue sur chacune des régions de la main (doigt, pulpe, paume de la main, dos de la main) et du poignet. Pour chaque région (total des deux mains, des 10 doigts et des 2 poignets), l'investigateur évalue la sévérité moyenne des 6 signes cliniques à l'aide d'un score de 4 niveaux allant de 0 (aucun/absence) à 3 (sévère) ainsi que l'étendue à l'aide d'un score de 5 niveaux allant de 0 (aucune surface affectée) à 4 (76 % à 100 % de la surface affectée).

Pour chaque région, un score est défini par la somme du score de chacun des 6 signes cliniques multipliée par le score de surface.

L'indice total résulte de l'addition du score total de chacune des 5 régions (pulpe, doigts, paumes des mains, dos des mains, poignets) : il varie de 0 à 360.

Une étude a récemment établi qu'une amélioration de 8,3 points pouvait être considérée comme la différence minimale mesurable d'un changement important (cf note de bas de page 15). Une autre étude datant de 2019 a conclu qu'une amélioration de 41 points pouvait être considérée comme la différence minimale mesurable d'un changement important (Oosterhaven JAF, Schuttelaar MLA. Responsiveness and interpretability of the Hand Eczema Severity Index. Br J Dermatol. 2020;182(4):932-939. doi:10.1111/bjd.18295).

[21] Held E, Skoet R, Johansen JD, Agner T. The hand eczema severity index (HECSI): a scoring system for clinical assessment of hand eczema. A study of inter- and intraobserver reliability. Br J Dermatol 2005;152:302-307

[22] Yüksel YT, Agner T, Ofenloch R. New evidence on the minimal important change (MIC) for the Hand Eczema Severity Index (HECSI). Contact Dermatitis 2021;85:164–170

[23] **DLQI (*Dermatology Life Quality Index*)** : questionnaire validé, spécifique des affections dermatologiques. Il comporte 10 questions évaluant la perception du patient en termes d'impact de la maladie sur différents aspects de sa qualité de vie pendant les 7 jours précédents, en particulier les symptômes, les activités quotidiennes, les loisirs, le travail ou la scolarité, les relations personnelles et le traitement. Chaque question est notée au moyen d'un score de 4 niveaux de 0 (pas du tout/non concerné) à 3 (énormément). Le score total est défini par la somme du score de chacune des questions, il varie de 0 (pas de répercussion sur la qualité de vie) à 30 (retentissement majeur sur la qualité de vie). Une diminution de 4 points du score DLQI est considérée comme cliniquement pertinente.

[24] **HEIS (*Hand Eczema Impact Scale*)** : échelle développée par LEO Pharma d'évaluation de l'impact de l'eczéma des mains (utilisée et validée lors de l'étude de phase II). Il comporte 9 questions évaluant l'impact de l'ECM pendant les 7 jours précédents dans 6 domaines : les restrictions des activités quotidiennes (3 questions, utiliser du savon/des produits de nettoyage, effectuer des travaux ménagers nécessitant de se mouiller les mains, se laver), la gêne occasionnée par l'apparence des mains (2 questions), la frustration, le sommeil, le travail et l'impact fonctionnel (1 question chacun). Chaque question est notée au moyen d'une échelle de 5 niveaux de 0 (pas du tout) à 4 (extrêmement). Le score total est défini par la moyenne des 9 questions, il varie de 0 (pas d'impact) à 4 (impact extrême). Les auteurs d'une étude ont conclu que la variation minimale pertinente intra-patient était ≥ 1,3 point pour le score total et le score relatif aux restrictions des activités quotidiennes.

[25] Weisshaar E, Yüksel YT, Agner T, et al. Development and Validation of a Patient-Reported Outcome Measure of the Impact of Chronic Hand Eczema on Health-Related Quality of Life: the Hand Eczema Impact Scale (HEIS). Dermatol Ther (Heidelb). 2024;14(11):3047-3070. doi:10.1007/s13555-024-01267-0

[26] **HEIS-PDAL** : Il s'agit d'un sous-score du score HEIS, évaluant les restrictions sur les activités quotidiennes à travers 3 questions concernant la capacité à utiliser du savon/des produits de nettoyage, à effectuer des travaux ménagers nécessitant de se mouiller les mains, sur les difficultés rencontrées à se laver. Chaque question est notée au moyen d'une échelle de 5 niveaux de 0 (pas du tout) à 4 (extrêmement). Le score total est défini par la moyenne des 3 questions, il varie de 0 (pas d'impact) à 4 (impact extrême). Les auteurs d'une étude ont conclu que la variation minimale pertinente intra-patient était ≥ 1,3 point pour le score HEIS-PDAL relatif aux restrictions des activités quotidiennes.

3.2.2 Résultats de l'étude DELTA 1

Population de l'étude

Un total de 487 patients a été randomisé, dont 325 patients dans le groupe delgocitinib et 162 dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. L'âge moyen des patients était de 43,8 ans et une majorité des patients étaient de sexe féminin (62,8 %).

Les caractéristiques de l'ECM à l'inclusion étaient :

- un score IGA-CHE modéré pour 67,1 % et sévère pour 32,9 %,
- une sévérité des symptômes de l'ECM caractérisée par un score HECSI (score de 0 à 360) moyen de 77,5,
- une sévérité des symptômes selon le score HESD (score de 0 à 11) caractérisée par :
  - un score hebdomadaire de prurit moyen de 7,16,
  - un score hebdomadaire de douleur moyen de 6,83,
  - un score hebdomadaire total des symptômes de 7,16,
- un score DLQI (score de 0 à 30) moyen de 12,8,
- un score total HEIS (score de 0 à 4) moyen de 2,49,
- un score moyen HEIS PDAL (score de 0 à 4) de restrictions des activités quotidienne de 2,57.

L'ancienneté de l'ECM moyen était d'environ 10 ans à l'inclusion et les patients avaient en majorité 3 à 10 poussées par an (41,4 %). La répartition par sous-type principal de l'ECM était de 44,6 % pour l'eczéma atopique des mains, de 17,2 % pour la dermatite allergique de contact, de 15,8 % pour l'eczéma hyperkératosique, de 15,4 % pour la dermatite de contact irritative et de 7,0 % pour l'eczéma vésiculaire des mains (dyshidrose bulleuse). Aucun patient n'avait de dermatite de contact aux protéines.

Concernant les antécédents de traitements, la presque totalité des patients (99,4 %) a rapporté une réponse inadéquate aux DC au cours des 12 mois précédents la visite d'inclusion.

Résultats sur le critère de jugement principal (ITTm)

Le delgocitinib a été supérieur au placebo sur le pourcentage de répondeurs IGA-CHE 0 ou 1 avec une amélioration d'au moins 2 points à la semaine 16 par rapport à l'inclusion : 19,7 % dans le groupe delgocitinib vs 9,9 % dans le groupe placebo, soit une différence de 9,8 % entre les deux groupes ($IC_{95\%}$ = [3,6 ; 16,1] ; p = 0,006).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha (ITTm)

Le delgocitinib a été supérieur au placebo sur l'ensemble des 13 critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha, aux seuils de significativité calculés selon les règles de réallocation du risque alpha prédéfinies, notamment ceux évalués à la semaine 16 (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés à la semaine 16 de l'étude DELTA 1

Critère de jugement	delgocitinib (n = 325)	placebo (n = 162)
Pourcentage de répondeurs HECSI-75 à la semaine 16		
n, (%)	160 (49,2)	38 (23,5)
Différence vs PBO [$IC_{95\%}$] ; p	25,7 [17,2 ; 34,3] ; p < 0,001	

Pourcentage de répondeurs HECSI-90 à la semaine 16		
n, (%)	96 (29,5)	20 (12,3)
Différence vs PBO [$IC_{95\%}$] ; p	17,2 [10,1 ; 24,3] ; p < 0,001	
Pourcentage de patients ayant eu une diminution ≥ 4 points du sous-score HESD « prurit » à la semaine 16		
n, (%)	152 (47,1)	37 (23,0)
Différence vs PBO [$IC_{95\%}$] ; p	24,1 [15,5 ; 32,6] ; p < 0,001	
Pourcentage de patients ayant eu une diminution ≥ 4 points du score total HESD à la semaine 16		
n, (%)	146 (47,2)	38 (24,4)
Différence vs PBO [$IC_{95\%}$] ; p	22,8 [14,0 ; 31,7] ; p < 0,001	
Pourcentage de patients ayant eu une diminution ≥ 4 points du sous-score HESD « douleur » à la semaine 16		
n, (%)	143 (49,1)	41 (27,5)
Différence vs PBO [$IC_{95\%}$] ; p	21,7 [12,4 ; 30,9] ; p < 0,001	
Pourcentage de patients ayant eu une diminution ≥ 4 points du score DLQI à la semaine 16		
n, (%)	227 (74,4)	74 (50,0)
Différence vs PBO [$IC_{95\%}$] ; p	24,5 [15,0 ; 33,9] ; p < 0,001	
Variation relative du score de sévérité HECSI à la semaine 16		
Variation moyenne relative, (%)	-56,5 (3,4)	-21,2 (4,8)
Différence moyenne vs PBO [$IC_{95\%}$] ; p	-35,2 [-46,7 ; -23,8] ; p < 0,001	
Variation du sous-score HESD « prurit » à la semaine 16		
Variation moyenne relative, (%)	-3,6 (0,2)	-1,9 (0,2)
Différence moyenne vs PBO [$IC_{95\%}$] ; p	-1,7 [-2,3 ; -1,2] ; p < 0,001	
Variation du score total HESD à la semaine 16		
Variation moyenne relative, (%)	-3,4 (0,1)	-1,7 (0,2)
Différence moyenne vs PBO [$IC_{95\%}$] ; p	-1,7 [-2,2 ; -1,2] ; p < 0,001	
Variation du sous-score HESD « douleur » à la semaine 16		
Variation moyenne relative, (%)	-3,4 (0,2)	-1,8 (0,2)
Différence moyenne vs PBO [$IC_{95\%}$] ; p	-1,6 [-2,1 ; -1,0] ; p < 0,001	
Variation du score DLQI à la semaine 16		
Variation moyenne relative, (%)	-7,6 (0,3)	-3,9 (0,4)
Différence moyenne vs PBO [$IC_{95\%}$] ; p	-3,6 [-4,7 ; -2,6] ; p < 0,001	
Variation du score total HEIS à la semaine 16		
Variation moyenne relative, (%)	-1,46 (0,05)	-0,82 (0,08)

Différence moyenne vs PBO [$IC_{95\%}$] ; p	-0,64 [-0,83 ; -0,45] ; p < 0,001	
Variation du score HEIS-PDAL à la semaine 16		
Variation moyenne relative, (%)	-1,46 (0,06)	-0,86 (0,08)
Différence moyenne vs PBO [$IC_{95\%}$] ; p	-0,60 [-0,79 ; -0,40] ; p < 0,001	

3.2.3 Résultats de l'étude DELTA 2

Population de l'étude

Un total de 473 patients a été randomisé, dont 314 patients dans le groupe delgocitinib et 159 dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. L'âge moyen des patients était de 44,4 ans et une majorité des patients étaient de sexe féminin (66,0 %).

Les caractéristiques de l'ECM à l'inclusion étaient :

- un score IGA-CHE modéré pour 76,1 % et sévère pour 23,9 %,
- une sévérité des symptômes de l'ECM caractérisée par un score HECSI (score de 0 à 360) moyen de 65,5,
- une sévérité des symptômes selon le score HESD (score de 0 à 11) caractérisée par :
  - un score hebdomadaire de prurit moyen de 6,99
  - un score hebdomadaire de douleur moyen de 6,56
  - un score hebdomadaire total des symptômes de 6,95
- un score DLQI (score de 0 à 30) moyen de 12,1,
- un score total HEIS (score de 0 à 4) moyen de 2,43,
- un sous-score HEIS PDAL (score de 0 à 4) moyen de 2,55.

L'ancienneté de l'ECM moyen était d'environ 9 ans à l'inclusion et les patients avaient en majorité 3 à 10 poussées par an (44,4 %). La répartition par sous-type principal de l'ECM était de 27,3 % pour l'eczéma hyperkératosique, de 27,1 % pour l'eczéma atopique des mains, de 23,9 % pour la dermatite de contact irritative, de 11,2 % pour l'eczéma vésiculaire des mains (dyshidrose bulleuse) et de 10,4 % pour la dermatite allergique de contact. Un seul patient avait une dermatite de contact aux protéines.

Concernant les antécédents de traitements, la presque totalité des patients (97,5 %) a rapporté une réponse inadéquate aux DC au cours des 12 mois précédents la visite d'inclusion.

Résultats sur le critère de jugement principal (ITTm)

Le delgocitinib a été supérieur au placebo sur le pourcentage de répondeurs IGA-CHE 0 ou 1 avec une amélioration d'au moins 2 points à la semaine 16 par rapport à l'inclusion : 29,1 % dans le groupe delgocitinib vs 6,9 % dans le groupe placebo, soit une différence de 22,2 % entre les deux groupes ($IC_{95\%}$ = [15,8 ; 28,5] ; p < 0,001).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha (ITTm)

Le delgocitinib a été supérieur au placebo sur l'ensemble des 13 critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha, aux seuils de significativité calculés selon les règles de réallocation du risque alpha prédéfinies, notamment ceux évalués à la semaine 16 (voir Tableau 2).

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude DELTA 2

Critère de jugement	Delgocitinib (n = 314)	Placebo (n = 159)
Pourcentage de patients répondeurs HECSI-75 à la semaine 16		
n, (%)	155 (49,5)	29 (18,2)
Différence vs PBO [$IC_{95\%}$] ; p	31,3 [23,1 ; 39,5] ; p < 0,001	
Pourcentage de patients répondeurs HECSI-90 à la semaine 16		
n, (%)	97 (31,0)	14 (8,8)
Différence vs PBO [$IC_{95\%}$] ; p	22,2 [15,4 ; 29,0] ; p < 0,001	
Pourcentage de patients ayant eu une diminution ≥ 4 points du sous-score HESD « prurit » à la semaine 16		
n, (%)	146 (47,2)	31 (19,9)
Différence vs PBO [$IC_{95\%}$] ; p	27,4 [19,0 ; 35,8] ; p < 0,001	
Pourcentage de patients ayant eu une diminution ≥ 4 points du score total HESD à la semaine 16		
n, (%)	137 (44,5)	32 (20,9)
Différence vs PBO [$IC_{95\%}$] ; p	23,7 [15,1 ; 32,2] ; p < 0,001	
Pourcentage de patients ayant eu une diminution ≥ 4 points du sous-score HESD « douleur » à la semaine 16		
n, (%)	143 (48,6)	32 (22,7)
Différence vs PBO [$IC_{95\%}$] ; p	26,0 [17,0 ; 35,1] ; p < 0,001	
Pourcentage de patients ayant eu une diminution ≥ 4 points du score DLQI à la semaine 16		
n, (%)	216 (72,2)	70 (45,8)
Différence vs PBO [$IC_{95\%}$] ; p	26,4 [17,0 ; 35,9] ; p < 0,001	
Variation relative du score HECSI à la semaine 16		
Variation moyenne relative, (%)	-58,9 (3,2)	-13,4 (4,5)
Différence moyenne vs PBO [$IC_{95\%}$] ; p	-45,5 [-56,4 ; -34,6] ; p < 0,001	
Variation du sous-score HESD « prurit » à la semaine 16		
Variation moyenne relative, (%)	-3,4 (0,2)	-1,4 (0,2)
Différence moyenne vs PBO [$IC_{95\%}$] ; p	-2,0 [-2,5 ; -1,4] ; p < 0,001	
Variation du score total HESD à la semaine 16		
Variation moyenne relative, (%)	-3,2 (0,1)	-1,4 (0,2)
Différence moyenne vs PBO [$IC_{95\%}$] ; p	-1,9 [-2,4 ; -1,4] ; p < 0,001	
Variation du sous-score HESD « douleur » à la semaine 16		
Variation moyenne relative, (%)	-3,3 (0,2)	-1,3 (0,2)
Différence moyenne vs PBO [$IC_{95\%}$] ; p	-2,0 [-2,6 ; -1,5] ; p < 0,001	

Variation du score DLQI à la semaine 16		
Variation moyenne relative, (%)	-7,0 (0,3)	-3,1 (0,5)
Différence moyenne vs PBO [$IC_{95\%}$] ; p	-3,9 [-5,0 ; -2,8] ; p < 0,001	
Variation du score total HEIS à la semaine 16		
Variation moyenne relative, (%)	-1,45 (0,06)	-0,64 (0,08)
Différence moyenne vs PBO [$IC_{95\%}$] ; p	-0,81 [-0,99 ; -0,62] ; p < 0,001	
Variation du score HEIS-PDAL à la semaine 16		
Variation moyenne relative, (%)	-1,48 (0,06)	-0,66 (0,08)
Différence moyenne vs PBO [$IC_{95\%}$] ; p	-0,82 [-1,01 ; -0,62] ; p < 0,001	

3.2.4 Etude d'extension DELTA 3[27]

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude d'extension de 36 semaines, ouverte, multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance du delgocitinib à long terme (résultats sont présentés en partie 3.3), l'évaluation de l'efficacité étant un objectif secondaire, chez 801 patients adultes atteints d'un ECM modéré à sévère ayant terminé les études de phase III DELTA 1 et DELTA 2.

L'étude a débuté le 23/08/2021 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 10/10/2023.

Les critères de jugement secondaires d'efficacité (exploratoires) était la réponse IGA-CHE 0 ou 1 et les réponses HECSI-75 et HECSI-90, à chacune des visites jusqu'à la semaine 36.

A la visite d'inclusion dans l'étude DELTA 3, les patients avec un score IGA-CHE 0 ou 1 devaient arrêter le traitement de l'étude initiale (delgocitinib ou véhicule de la crème) et les patients dont l'eczéma des mains restait léger à sévère (IGA-CHE de 2 à 4) devaient être traités par delgocitinib crème 20 mg/g deux fois par jour jusqu'à obtention d'un score IGA-CHE 0 ou 1.

Chez les patients ayant arrêté le traitement et ayant une aggravation de l'ECM (IGA-CHE ≥ 2), le traitement par delgocitinib devait être repris,

En cas d'absence d'amélioration après 16 semaines de traitement continu, la poursuite du traitement par delgocitinib était laissée à la discrétion de l'investigateur.

En cas de recours à un traitement de secours de l'eczéma des mains, le traitement par delgocitinib devait être arrêté et le patient devait être sorti de l'étude.

Résultats à la semaine 36 de DELTA 3, soit 1 an après l'inclusion des patients dans les études DELTA 1 ou DELTA 2 (données exploratoires)

Les résultats ci-dessous sont présentés à visée descriptive uniquement.

Parmi les 560 patients ayant reçu le delgocitinib crème dans les études DELTA 1 et 2, inclus dans l'étude DELTA 3, le nombre moyen de périodes de traitement a été de 1,5 (avec un intervalle de 0 à 6). La durée moyenne d'une période de traitement a été de 123 jours et le nombre cumulé moyen de jours avec une réponse (jours avec un score IGA-CHE de 0 ou 1 durant la période de traitement de 36

[27] Manuscrit soumis pour publication au JAAD "Long-term safety and efficacy of delgocitinib cream for up to 52 weeks in adults with Chronic Hand Eczema: results of the phase 3 open-label extension DELTA 3 trial following the DELTA 1 and 2 trials"

semaines) a été de 46. Le nombre cumulé moyen de jours avec une réponse a été de 111 parmi les patients ayant obtenu une réponse IGA-CHE 0 ou 1 à la semaine 16 dans les études pivots.

Chez les 138 patients initialement répondeurs au delgocitinib à l'issue des études initiales ayant arrêté le delgocitinib dans DELTA 3, la durée médiane de la réponse sans traitement a été de 4 semaines, et 28,3 % d'entre eux ont maintenu la réponse pendant 8 semaines ou plus. A la semaine 36, la majorité des patients avaient récidivé (pourcentage cumulé de 93,5 %). Par la suite, le traitement par delgocitinib a été repris chez 124 patients (n = 124/138 ; 89,86 %) et le délai médian pour retrouver un score IGA-CHE de 0 ou 1 a été de 8 semaines. Le pourcentage cumulé de patients ayant eu des un score IGA-CHE 0 ou 1 après avoir repris le traitement par delgocitinib a été de 80,7 %.

Chez les 422 patients non répondeurs au delgocitinib à l'issue des études initiales et mis sous delgocitinib dans DELTA 3, le pourcentage cumulé de patients ayant obtenu un score IGA-CHE 0 ou 1 jusqu'à la semaine 36 a été 48,1 %. Après un 1er arrêt du traitement, le traitement par delgocitinib a été repris chez 137 patients et le délai médian de réponse après la 1ère reprise du traitement a été de 12 semaines. Le pourcentage cumulé de patients ayant eu un score IGA-CHE 0 ou 1 après avoir repris le traitement par delgocitinib a été de 94,5 %.

3.2.5 Etude DELTA FORCE[28] (NCT05259722) versus l'alitrétinoïne

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, randomisée versus l'alitrétinoïne, ouverte mais avec évaluateur masqué, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du delgocitinib (voie cutanée) par rapport à l'alitrétinoïne (voie orale) sur la variation absolue de l'indice de sévérité de l'ECM (score HECSI) à la semaine 12 par rapport à sa valeur initiale, chez des patients atteints d'ECM sévère ayant un antécédent de réponse inadéquate aux DC à l'inclusion. Une analyse de non-infériorité était de plus prévue sur l'un des critères de jugement secondaires hiérarchisés évalué (variation du score HECSI à la semaine 24).

L'étude a débuté le 15/06/2022 et l'analyse principale a eu lieu le 19/02/2024.

Critères d'inclusion

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- adultes (≥ 18 ans) ;
- diagnostic d'ECM, défini par un eczéma persistant pendant au moins 3 mois ou ayant récidivé au moins 2 fois pendant les 12 derniers mois,
- eczéma sévère aux visites de pré-inclusions et d'inclusion, défini par un score IGA-CHE[15] (voir Annexe 1) de grade 4,
- antécédent documenté pendant l'année précédant la visite de pré inclusion de réponse inadéquate[29] aux DC ou patients chez lesquels les DC sont inappropriés (en raison d'EI trop important par rapport aux bénéfices attendus)

[28] Manuscrit soumis pour publication au Lancet "DELTA FORCE: A 24-week randomised, head-to-head, Phase 3 trial comparing the efficacy and safety of topical delgocitinib cream with oral alitretinoin capsules in patients with severe Chronic Hand Eczema »

[29] Une réponse inadéquate est définie par un antécédent d'échec à obtenir et maintenir une maladie de faible activité (équivalent à un score IGA-CHE ≤ 2) malgré un traitement quotidien par dermocorticoïde de classe III ou IV (activité forte ou très forte) pendant au moins 28 jours ou d'une durée de traitement correspondant à la durée maximale autorisée,

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- **Groupe delgocitinib :** delgocitinib 20 mg/g en crème par voie cutanée, deux fois par jour, appliqué sur les zones affectées des mains et des poignets,
- **Groupe alitrétinoïne** : alitrétinoïne 30 mg en capsule par voie orale, une fois par jour. La dose pouvait être réduite à 10 mg en cas d'EI trop importants.

L'usage d'émollients était autorisé durant l'étude, au moins 2 heures avant et après l'application du médicament à l'étude.

La randomisation était stratifiée selon la région (Europe / Amérique du Nord) et le type d'eczéma (eczéma hyperkératosique / non hyperkératosique).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal dans l'étude était la variation absolue de l'indice de sévérité de l'ECM à semaine 12 par rapport à sa valeur à l'inclusion, évaluée par l'investigateur avec le score HECSI.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha ont été analysés selon la séquence hiérarchique suivante :

1. pourcentage de répondeurs HECSI-90 à la semaine 12,
2. réponse IGA-CHE de 0 ou de 1 avec une amélioration d'au moins 2 points entre l'inclusion et la semaine 12,
3. variation absolue du sous-score HESD « prurit » à la semaine 12 par rapport au score initial,
4. variation absolue du sous-score HESD « douleur » à la semaine 12 par rapport au score initial,
5. l'aire sous la courbe du pourcentage de répondeurs HECSI-90 jusqu'à la semaine 24,
6. l'aire sous la courbe de la variation du score DLQI jusqu'à la semaine 24,
7. variation du score HECSI à la semaine 24 (analyse de non-infériorité),
8. variation du score HECSI à la semaine 24 (analyse de supériorité).

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 (ITTm)[30].

Population de l'étude

Un total de 513 patients a été randomisé, dont 254 patients dans le groupe delgocitinib et 259 dans le groupe alitrétinoïne.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. L'âge moyen des patients était de 44,7 ans et une majorité des patients étaient de sexe féminin (65,1 %).

Les caractéristiques de l'ECM à l'inclusion étaient :

- un score IGA-CHE sévère pour 99,8 %,
- un indice de sévérité de l'ECM avec un score HECSI moyen de 91,8,
- une sévérité des symptômes (HESD) définie par :
  - un score hebdomadaire de prurit moyen de 5,88,
  - un score hebdomadaire de douleur moyen de 5,53,

[30] Population ITTm : ensemble des patients randomisés et ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.

- un score DLQI moyen de 12,8.

L'ancienneté de l'ECM à l'inclusion était d'environ 9 ans en moyenne et les patients avaient en majorité 3 à 10 poussées par an (41,5 %). La répartition par sous-type principal de l'ECM était de 29,4 % pour la dermatite de contact irritative, de 24,0 % pour l'eczéma atopique des mains, de 21,8 % pour la dermatite allergique de contact, de 12,3 % pour l'eczéma hyperkératosique et de 11,3 % pour l'eczéma vésiculaire des mains (dyshidrose bulleuse). Aucun patient n'avait de dermatite de contact aux protéines.

Concernant les antécédents de traitements, la presque totalité des patients (99,4 %) a rapporté une réponse inadéquate aux DC au cours des 12 mois précédents la visite d'inclusion.

Méthode d'analyse des résultats

Afin de contrôler l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests, une procédure hiérarchisée d'analyse des critères de jugement a été utilisée en utilisant la séquence décrite précédemment dans le paragraphe « Critères de jugement ».

La dernière hypothèse à tester était la non-infériorité du delgocitinib à l'alitrétinoïne sur la variation du score HECSI à la semaine 24 par rapport à l'inclusion en utilisant une marge de non-infériorité fixée à 10 points en valeur absolue. Le choix de la marge de non-infériorité a reposé sur une hypothèse conservatrice, < 50% de la différence minimale importante entre les groupes, obtenue à partir des analyses psychométriques du score HECSI basées sur les données de la population modérée à sévère dans l'essai LP0133-1273 (étude phase II de recherche de dose, non décrite dans le présent avis). Une diminution du score HECSI allant dans le sens d'une amélioration, il pouvait être conclu à la non-infériorité du delgocitinib à l'alitrétinoïne si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % ($IC_{95\%}$) de la différence entre les traitements était inférieure à +10 points.

Si la non-infériorité était démontrée, alors l'hypothèse de supériorité sur le même critère pouvait être analysée.

Résultats sur le critère de jugement principal (population ITTm)

Le delgocitinib a été supérieur à l'alitrétinoïne sur la variation moyenne absolue du score HECSI à la semaine 12 par rapport à l'inclusion : - 67,6 dans le groupe delgocitinib versus - 51,5 dans le groupe alitrétinoïne, soit une différence de 16,1 en faveur du delgocitinib ($IC_{95\%}$ = [-23,28 ; -8,86] ; p < 0,001).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Le delgocitinib a été supérieur à l'alitrétinoïne sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés (voir Tableau 3).

Tableau 3 : résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude DELTA FORCE

Critère de jugement	delgocitinib (N = 250)	alitrétinoïne (N = 253)
Critère n°1 : Pourcentage de patients répondeurs HECSI-90 à la semaine 12		
n, (% répondeurs)	96 (38,6)	65 (26,0)
Différence vs alitrétinoïne [$IC_{95\%}$] ; p	12,6 [4,34 ; 20,78] ; p = 0,003	
Critère n°2 : Pourcentage de patients répondeurs IGA-CHE 0 ou 1 à la semaine 12 avec une amélioration d'au moins 2 points		
n, (% répondeurs)	68 (27,2)	42 (16,6)
Différence vs alitrétinoïne [$IC_{95\%}$] ; p	10,6 [3,31 ; 17.87] ; p = 0,004	
Critère n°3 : Variation du sous-score HESD « prurit » à la semaine 12		

Variation moyenne ajustée (ET)	- 3,0 (0,22)	- 2,4 (0,21)
Différence vs alitrétinoïne [$IC_{95\%}$] ; p	- 0,7 [-1,12 ; - 0,20] ; p = 0,005	
Critère n°4 : Variation du sous-score HESD « douleur » à la semaine 12		
Variation moyenne ajustée (ET)	- 2,9 (0,23)	- 2,3 (0,23)
Différence vs alitrétinoïne [$IC_{95\%}$] ; p	- 0,6 [-1,08 ; - 0,10] ; p = 0,018	
Critère n°5 : Aire sous la courbe de la réponse HECSI-90, jusqu'à la semaine 24		
Moyenne ajustée (ET)	49,2 (4,04)	34,9 (4,03)
Différence vs alitrétinoïne [$IC_{95\%}$] ; p	14,3 [5,81 ; 22,86] ; p < 0,001	
Critère n°6 : Aire sous la courbe de la variation du score DLQI, jusqu'à la semaine 24		
Moyenne ajustée (ET)	1124,7 (61,37)	790,7 (62,67)
Différence vs alitrétinoïne [$IC_{95\%}$] ; p	334,0 [195,69 ; 472,26] ; p = 0,001	
Critère n°7 : Variation du score HECSI à la semaine 24		
Variation moyenne ajustée (ET)	- 69,6 (3,78)	- 45,1 (3,77)
Différence vs alitrétinoïne [$IC_{95\%}$]	- 24,5 [- 32,55 ; -16,36]	
non-infériorité	Non-infériorité démontrée car la borne supérieure de l'$IC_{95\%}$ de la différence entre les traitements est inférieure au seuil de non-infériorité de +10 points.	
supériorité	p < 0,001	

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études DELTA 1 et 2 et DELTA FORCE dans des analyses hiérarchisées à l'aide des questionnaires DLQI et HEIS. Les résultats ont été décrits ci-dessus dans les tableaux des critères de jugement secondaires hiérarchisés des 3 études, montrant une supériorité du delgocitinib par rapport au placebo à la semaine 16 (p < 0,001) et par rapport à l'alitrétinoïne à la semaine 24 (p = 0,001).

3.3 Profil de tolérance

Etudes cliniques

➔ Etudes DELTA 1, DELTA 2 et LP0133-1273[31]

Il s'agit d'une analyse combinée regroupant l'ensemble des données de tolérance des patients inclus dans ces études et ayant reçu au moins une dose de delgocitinib (n = 691 patients) ou une dose de placebo (n = 371).

La durée moyenne d'exposition au traitement de l'étude a été de 108,5 jours dans le groupe delgocitinib et de 99,4 jours dans le groupe placebo, respectivement 92,9 % et 80,1 % des patients ont été exposés au traitement de l'étude pendant au moins 16 semaines.

Au cours des 16 premières semaines de traitement (période en double aveugle) dans ces études, le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) a été de 48,2 % dans le groupe delgocitinib et de 49,0 % dans le groupe placebo.

[31] Etude de phase II, non décrite dans la partie efficacité car l'objectif principal était la recherche de la dose optimale de delgocitinib pour les études de phase III.

Un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur a été observé chez 6,0 % dans le groupe delgocitinib et chez 8,2 % dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment signalés chez les patients sous delgocitinib et placebo dans les 3 études ont été : une infection par la COVID-19 (delgocitinib : 9,9 % et placebo : 9,4 %), une rhinopharyngite (delgocitinib : 9,0 % et placebo : 11,0 %) et une céphalée (delgocitinib : 4,7 % et placebo : 4,0 %).

Durant la même période, le pourcentage de patients ayant eu un EI grave (EIG) a été de 1,5 % dans le groupe delgocitinib et de 1,7 % dans le groupe placebo.

Concernant les EI d'intérêt particulier, aucun cas de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire n'a été observé.

➔ Etude DELTA 3

Le profil de tolérance du delgocitinib a été évalué à plus long terme dans l'étude d'extension (DELTA 3) avec une durée d'exposition moyenne de 186 jours dans l'étude.

Dans cette étude, les EI ont été distingués en fonction de la période au de laquelle ils ont été observés : pendant les périodes de traitement, d'absence de traitement ou pendant la durée totale de l'étude.

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI pendant la durée totale de l'étude (périodes de traitement et périodes sans traitement) a été de 61,8 %. Davantage d'EI ont été rapportés par les patients pendant la période de traitement (56,9 %) que pendant la période d'absence de traitement (20,1 %).

Au total, 3,4 % des EI ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur.

Pendant la durée totale de l'étude, le pourcentage de patients ayant rapporté un EIG a été de 3,4 % et a entraîné le décès de 3 patients (0,4 %). Un patient est décédé pendant la période de traitement (cancer de l'œsophage métastatique) et 2 patients durant la période d'absence de traitement (un décès à la suite d'un infarctus du myocarde et un décès de cause inconnue) ; aucun de ces décès n'a été jugé lié au delgocitinib.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été une COVID-19 (16,7 %), une rhinopharyngite (16,0 %) et une infection des voies aériennes supérieures (4,0 %).

➔ Etude DELTA FORCE

Au cours de l'étude, le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) a été de 49,4 % dans le groupe delgocitinib et de 76,1 % dans le groupe alitrétinoïne.

Les EI les plus fréquemment signalés (> 5 %) ont été :

- chez les patients sous delgocitinib : une rhinopharyngite (11,9 %) et,
- chez les patients sous alitrétinoïne : des céphalées (32,4 %), une rhinopharyngite (13,8 %) et des nausées (5,7 %).

Un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur a été observé chez 9,5 % dans le groupe delgocitinib et chez 54,3 % dans le groupe alitrétinoïne. Des EIs relatifs à des troubles oculaires (principalement œil sec et vision floue) ont été observés plus fréquemment dans le groupe alitrétinoïne (4,5 %) que dans le groupe delgocitinib (0,4 %) ainsi qu'une hypertriglycéridémie et une hypercholestérolémie rapportées respectivement chez 2,0 % et 3,2 % des patients dans le groupe alitrétinoïne contre 0,4 % et 0 % respectivement dans le groupe delgocitinib. Des troubles psychiatriques (dont dépression, anxiété, altération de l'humeur, agressivité) ont été rapportés dans le groupe alitrétinoïne (3,6 %) alors qu'aucun cas ne l'a été dans le groupe delgocitinib (0 %).

Durant la même période, le pourcentage de patients ayant eu un EI grave (EIG) a été de 2,0 % dans le groupe delgocitinib et de 4,9 % dans le groupe alitrétinoïne.

Concernant les EI d'intérêt particulier, aucun cas d'eczéma herpeticum, de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire n'a été observé dans le groupe delgocitinib et un cas de thrombose veineuse profonde (post-opératoire) a été observé chez un patient du groupe alitrétinoïne.

RCP

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents étaient des réactions au site d'application (1,0 %).

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

– *Cancer de la peau non-mélanome*

Des cas de cancer cutané non-mélanome (CCNM), essentiellement des carcinomes basocellulaires, ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de JAK en application topique. Un examen régulier de la peau au site d'application est recommandé chez tous les patients, particulièrement chez ceux présentant des facteurs de risque de cancer cutané.

Description de certains effets indésirables

– *Réactions au site d'application*

Dans l'ensemble des trois études cliniques ayant comparé delgocitinib au véhicule de la crème durant 16 semaines, 9 réactions au site d'application (y compris douleur au site d'application, paresthésie au site d'application, prurit au site d'application et érythème au site d'application) ont été rapportées chez 1,0 % des patients traités par le delgocitinib crème. Huit (8) réactions au site d'application étaient d'intensité légère et 1 d'intensité modérée. Sept (7) des 9 réactions sont survenues au cours de la première semaine de traitement. Aucune réaction au site d'application n'a entraîné d'interruption du traitement et le délai médian de résolution a été de 3 jours.

Le taux de réactions au site d'application dans l'étude d'extension à long terme (0,56 événement pour 100 patients-année d'observation) a été inférieur à celui observé au cours des études cliniques de 16 semaines ayant comparé delgocitinib au véhicule de la crème (4,11 événements pour 100 patients-année d'observation).

PGR

Le résumé des risques du PGR d'ANZUPGO (delgocitinib) (version 1.0, 17/07/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Cancer cutané non-mélanone à long terme
Informations manquantes	Aucun

3.4 Modification du parcours de soins

ANZUPGO (delgocitinib) est présenté sous la forme d'une crème, à appliquer deux fois par jour sur la peau propre et sèche des lésions des mains et des poignets. Les patients doivent éviter d'appliquer d'autres produits topiques immédiatement avant et après l'application d'ANZUPGO (delgocitinib).

L'application concomitante d'émollients dans les 2 heures précédant et suivant l'application du delgocitinib n'a pas été étudiée.

Dans les formes modérées d'ECM, ANZUPGO (delgocitinib) est le premier médicament à disposer d'une AMM après échec des DC et sa forme topique peut permettre de retarder le recours aux traitements systémiques immunosuppresseurs pouvant être responsables d'effets secondaires graves. Par conséquent, ANZUPGO (delgoctinib) est susceptible de modifier l'organisation des soins et le parcours de soins et de vie des patients dans les formes modérées d'ECM après échec des DC.

Dans les formes sévères d'ECM, ANZUPGO (delgocitinib) permet de disposer d'un traitement topique après échec des DC en alternative à l'alitrétinoïne per os ou aux traitements systémiques immunosuppresseurs utilisés hors AMM. Compte tenu de la supériorité du delgocitinib par rapport à l'alitrétinoïne chez des patients ayant un ECM sévère en échec des DC, des effets tératogènes de l'alitrétinoïne impliquant une utilisation encadrée par un plan de prévention des grossesses, et des effets indésirables graves liés aux traitements systémiques immunosuppresseurs dont l'utilisation repose sur un faible niveau de preuve, ANZUPGO (delgocitinib) est susceptible de modifier l'organisation des soins et le parcours de soins et de vie des patients atteints des formes sévères, notamment les femmes qui sont les plus touchées par l'ECM.

3.5 Programme d'études

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

➔ **Dans l'indication évaluée**

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude PASS (post-authorization safety study)	Cette étude de tolérance post-commercialisation a pour objectif d'évaluer la tolérance du delgocitinib en situation réelle d'utilisation, et en particulier d'évaluer le risque de cancer cutané non-mélanome, à long terme.	Non défini

Adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
DELTA TEEN (NCT05355818)	Étude de phase III, internationale, multicentrique, randomisée, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du delgocitinib 20 mg/g par rapport au véhicule de la crème seul pendant 16 semaines de traitement chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un ECM modéré à sévère.	Q4 2024

4. Discussion

ANZUPGO (delgocitinib), crème, a obtenu une AMM chez l'adulte dans le traitement de l'eczéma chronique des mains (ECM) **modéré à sévère** pour lesquels les dermocorticoïdes sont inadéquats ou inappropriés, indication sollicitée par le laboratoire pour le remboursement.

Le delgocitinib en crème, au dosage de 20 mg/g, appliqué deux fois par jour sur la peau affectée des mains et des poignets a été évalué dans 3 études cliniques de phase III dont :

- 2 études multicentriques (DELTA 1 et DELTA 2) de méthodologies identiques, randomisées versus placebo, en double aveugle et d'une durée de 16 semaines, chez des adultes atteints d'un **ECM modéré à sévère** ayant un antécédent de réponse inadéquate aux DC à l'inclusion ou pour qui les DC n'étaient pas recommandés.

- 1 étude multicentrique (DELTA FORCE) randomisée versus alitrétinoïne, ouverte mais avec évaluateur masqué, d'une durée de 24 semaines, chez des adultes atteints **d'ECM sévère** ayant un antécédent de réponse inadéquate aux DC à l'inclusion ou pour qui les DC n'étaient pas recommandés.

➔ Efficacité

Dans les études DELTA 1 et 2 (n = 487 et n = 473), le delgocitinib a été supérieur au placebo (p < 0,001) sur le critère de jugement principal qui était le pourcentage de répondeurs IGA-CHE de 0 ou 1 à la semaine 16 (appréciation globale par l'investigateur : aucune lésion, presque aucune lésion c'est-à-dire seul un érythème à peine perceptible) avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion, avec des différences d'amplitude faible ou modeste versus placebo, de 9,8 % (19,7 % vs 9,9 %) dans l'étude DELTA 1 et de 22,2 % (29,1 % vs 6,9 %) dans l'étude DELTA 2.

Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés, le delgocitinib a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugement dans les deux études, notamment la variation moyenne des scores HECSI et HESD, l'amélioration de 90 % du score HECSI (évalué par le clinicien) et la réduction ≥ 4 points du score HESD (score hebdomadaire rapporté par le patient) évalués à la semaine 16 :

- **Etude DELTA 1** :
  - Variation moyenne du score total HECSI (0 à 360) : -56,5 vs -21,3 soit une différence de -35,2 points (p < 0,001) ;
  - Variation moyenne du score total HESD (0 à 10) : -3,4 vs -1,9 soit une différence de -1,7 point (p < 0,001)
  - HECSI 90 : 50,2 % vs 25,9 %, soit une différence de 24,2 % (p < 0,001) ;
  - Réduction ≥ 4 points du HESD : 47,2 % vs 24,4 % soit une différence de 22,8 % (p < 0,001) ;
- **Etude DELTA 2** :
  - Variation moyenne du score total HECSI (0 à 360) : -58,9 vs -13,4 soit une différence de -45,5 points (p < 0,001) ;
  - Variation moyenne du score total HESD (0 à 10) : -3,2 vs -1,4 soit une différence de -1,9 point (p < 0,001) ;
  - HECSI 90 : 31,0 % vs 8,8 %, soit une différence de 22,2 % (p < 0,001) ;
  - Réduction ≥ 4 points du HESD total : 44,5 % vs 20,9 % soit une différence de 23,7 % (p < 0,001).

Ces résultats sont cohérents avec ceux portant sur les sous-domaines prurit et douleur du score HESD.

La qualité de vie a également été évaluée comme critère de jugement secondaire hiérarchisé à l'aide de deux scores qualité de vie évalués à la semaine 16 (le DLQI, un score général pour les maladies dermatologiques et le HEIS, un score spécifique de l'eczéma des mains) pour lesquels des différences statistiquement significatives ont été observées. Cependant, dans l'étude DELTA 1 et 2, les différences observées sur la variation du score DLQI à la semaine 16 n'étaient pas cliniquement pertinentes car < 4 points. Dans l'étude DELTA 1 et 2 respectivement, on dispose du pourcentage de patients ayant un score ≥ 4 points avec un pourcentage de répondeurs de 74,4 % et 72,2 % versus 50,0 % et 45,8 % dans le groupe placebo soit une différence de 24,5 % et 26,4 %. En ce qui concerne le score HEIS ou le sous-domaine « impact sur la vie quotidienne », les différences observées ont été statistiquement significatives mais inférieures au seuil de pertinence clinique (différence ≥ 1,3 point).

Des réponses plus importantes ont été observées dans l'étude DELTA 2. On peut noter, par ailleurs, une disparité importante dans la répartition des sous-types d'ECM entre DELTA 1 et 2 : il y a plus de formes atopiques (45 % versus 27 %) et de forme d'allergie de contact (17 % versus 10 %) dans l'étude DELTA 1 alors que dans l'étude DELTA 2 il y a davantage de formes de dysidroses (6,98 % versus 11,2 %),

de dermatites de contact irritative (15,4 % versus 23,9 %) et eczéma hyperkératosique (15,81 % versus 27,27 %). Ces différences apportent un doute sur la transposabilité des résultats en fonction du type d'ECM.

Dans l'étude DELTA FORCE, le delgocitinib a été supérieur à l'alitrétinoïne sur le critère de jugement principal qui était la variation du score HECSI à la semaine 12 par rapport à l'inclusion avec une différence de -16,1 points (-67,6 points vs -51,5 points) entre les deux traitements ($p < 0,001$).

Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés, le delgocitinib a été supérieur à l'alitrétinoïne d'effet sur l'ensemble des critères de jugement, dont les suivants évalués à la semaine 12 ou 24 :

- la réponse IGA-CHE 0 ou 1 (et réduction ≥ 2 points) à S12 : 27,2 % vs 16,6 %, soit une différence de 10,6 % ($p = 0,004$) ;
- le pourcentage de répondeurs HECSI 90 à S12 : 38,6 % vs 26,0 %, soit une différence de 12,6 % ($p = 0,003$) ;
- la variation du score HECSI à S24 : -69,6 vs -45,1 soit une différence de -24,5 points ($p < 0,001$) ;
- la variation du sous-score hebdomadaire HESD « prurit » à S12 : -3,0 vs -2,4 soit une différence de -0,7 point ($p = 0,005$) ;
- la variation du sous-score HESD « douleur » à S12 : -2,9 vs -2,3 soit une différence de -0,6 point. ($p = 0,018$).

La qualité de vie a été incluse dans la séquence hiérarchique des tests, évaluée par l'aire sous la courbe de la variation du score de qualité de vie (DLQI), jusqu'à la semaine 24. La différence vs l'alitrétinoïne est statistiquement significative mais ce résultat est difficilement interprétable pour ce qui est de la quantité d'effet.

Les résultats exploratoires d'une étude d'extension (DELTA 3) ayant inclus les patients ayant terminé les études DELTA 1 et DELTA 2 suggèrent, chez les répondeurs au delgoctinib ayant arrêté le traitement dans la phase d'extension, le maintien de la réponse clinique chez 40,6 % d'entre eux après 4 semaines chez 28,3 % à la semaine 8 et la récidive chez la quasi-totalité des patients (93,5 %) après 36 semaines. Après une 1re reprise du traitement par delgocitinib suivant la récidive, la réponse IGA-CHE de 0 ou 1 a été à nouveau obtenue dans un délai de 8 semaines en moyenne, identique à celui observé lors de l'étude initiale.

➔ Tolérance

Le profil de tolérance du delgocitinib, établi à partir des études DELTA 1, DELTA 2 et LP0133-1273, est principalement caractérisé par des infections, rapportées chez 29,6 % des patients traités par delgocitinib versus 28,9 % des patients sous placebo), dont les plus fréquentes ont été la COVID-19 (9,9 % dans le groupe delgocitinib versus 9,4 % dans le groupe placebo) et une rhinopharyngite (9,0 % dans le groupe delgocitinib versus 11,0 % dans le groupe placebo).

Les résultats de tolérance suggèrent la survenue moindre d'EI chez les patients traités par delgocitinib que chez ceux traités par alitrétinoïne (49,4 % vs 76,1 %) ainsi que celle des EI graves (2,0 % vs 4,9 %). Les EI ont été moins souvent considérés comme liés au traitement dans le groupe delgocitinib (9,5 %) que dans le groupe alitrétinoïne (54,3 %). Les EI les plus fréquents ont été une rhinopharyngite (11,9 %) dans le groupe delgocitinib et, dans le groupe alitrétinoïne, une céphalée (32,4 % vs 4,0 % dans le groupe delgocitinib) et une rhinopharyngite (13,8 %). Concernant les EI considérés comme liés au traitement par l'investigateur, on peut noter également des troubles oculaires (principalement œil sec et vision floue) qui apparaissent plus fréquents dans le groupe alitrétinoïne (4,5 %) que dans le groupe delgocitinib (0,4 %) ainsi qu'une hypertriglycéridémie et une hypercholestérolémie rapportées respectivement chez 2,0 % et 3,2 % des patients dans le groupe alitrétinoïne contre 0,4 % et 0 %

respectivement dans le groupe delgocitinib. Des troubles psychiatriques (dont dépression, anxiété, altération de l'humeur, agressivité) ont été rapportés dans le groupe alitrétinoïne (3,6 %) alors qu'aucun cas ne l'a été dans le groupe delgocitinib (0 %).

Le PGR mentionne le risque de cancer cutané non-mélanone à long terme comme risque important potentiel.

Compte tenu de la formulation topique en crème et de l'application sur une surface corporelle limitée (mains et poignets), l'exposition systémique est considérée comme faible à la posologie recommandée par le RCP et par conséquent aucune mise en garde spécifique aux effets de classe des anti-JAK ne figure dans le RCP.

➔ Discussion

Les études DELTA 1 et 2 sont de bonne qualité méthodologique avec une hiérarchisation du critère de jugement principal 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 des symptômes, évalués par l'investigateur (réponse IGA-CHE 0 ou 1, réponses HECSI-75 et HECSI-90) ou par le patient (HESD). Toutefois, la quantité d'effet observée entre le delgocitinib et le placebo a été modeste pour l'ensemble des critères de jugement, en particulier sur le critère de jugement principal (réponse IGA-CHE 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 points par rapport à l'inclusion) évaluant la réponse au traitement (aucune lésion, presque aucune lésion : seul un érythème à peine perceptible) avec des différences de répondeurs versus placebo de l'ordre de 10 % à 22 % alors que les hypothèses de ces études prévoyaient des différences de 30 %.

Dans les études DELTA 1 et DELTA 2, la comparaison au placebo était justifiée, l'alitrétinoïne ayant une AMM et n'étant recommandée que dans les formes sévères après échec des DC puissants.

On dispose de données versus alitrétinoïne dans l'étude DELTA FORCE[32] chez des patients atteints d'ECM sévère ayant un antécédent de réponse inadéquate aux DC. Cette étude a mis en évidence la supériorité du delgocitinib par rapport à l'alitrétinoïne à la semaine 12 sur des critères de sévérité des symptômes, soit évalués par un examinateur en aveugle (réponse HECSI-90, réponse IGA-CHE 0 ou 1) soit par le patient (HESD). L'amplitude des réponses obtenues par rapport à l'alitrétinoïne peuvent être considérées comme modestes.

L'étude DELTA FORCE a été réalisée en ouvert (évaluateur masqué) en raison des voies d'administration différentes du delgocitinib (voie cutanée) et de l'alitrétinoïde (voie orale), toutefois, l'utilisation d'un double-placebo aurait été possible. La méthode de l'évaluateur en aveugle limite la portée de ces résultats, notamment sur les critères subjectifs auto-évalués par le patient, un biais de confirmation ne pouvant être exclu.

Dans les études versus placebo, des différences statistiquement significatives ont été observées sur les critères de qualité de vie (variation du DLQI et du HEIS) mais les différences observées ne sont pas cliniquement pertinentes. La différence vs l'alitrétinoïne a été également statistiquement significative sur le critère de qualité de vie évalué par l'aire sous la courbe du score de qualité de vie DLQI mais la pertinence clinique de ce résultat est difficilement interprétable.

Les résultats de tolérance ont mis en évidence un profil de tolérance plus favorable que celui de l'alitrétinoïne qui expose les patients a des risques tératogènes et psychiatriques (mais rares). Bien que les données de tolérance du delgocitinib à court terme soient rassurantes, des données à long terme sont nécessaires pour confirmer ce profil de tolérance dans le cadre d'une utilisation chronique.

[32] Etude non soumise dans le cadre du dépôt d'AMM à l'EMA car elle s'est terminée postérieurement au dépôt de la demande d'AMM.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance versus placebo dans les formes modérées à sévères et versus l'alitrétinoïne dans les formes sévères, après échec des DC, il est attendu un impact supplémentaire du delgocitinib sur la morbidité. L'impact du delgocitinib sur la qualité de vie n'est pas démontré à ce jour.

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

Chez les adultes atteints d'ECM modéré à sévère ANZUPGO (delgocitinib) est un traitement de 2e ligne, soit après échec, intolérance ou contre-indication aux dermocorticoïdes.

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 les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- L'eczéma chronique des mains est une dermatose inflammatoire fréquente, récidivante, évoluant par poussées et qui a des répercussions psycho-socio-professionnelles. Elle est d'étiologie multiple et se présente sous différentes formes.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement de 2e ligne chez les adultes atteints d'ECM modéré à sévère, soit après échec, intolérance ou contre-indication aux dermocorticoïdes.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'altération importante de la qualité de vie et de la prévalence importante de l'ECM chez l'adulte,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle à ce besoin compte tenu :
  - de l'impact modeste supplémentaire démontré sur la morbidité versus placebo dans les formes modérées à sévères et versus l'alitrétinoïne dans les formes sévères,
  - de l'absence d'impact cliniquement pertinent démontré sur la qualité de vie,
  - d'un impact potentiel mais non démontré sur l'organisation des soins et le parcours de soins et de vie du patient atteint d'ECM sévère par rapport à l'alitrétinoïne, dont l'utilisation est encadrée par un plan de prévention des grossesses,

ANZUPGO (delgocitinib) 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 ANZUPGO 20 mg/g (delgocitinib), crème, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'ANZUPGO 20 mg/g (delgocitinib), crème, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

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

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la **démonstration de la supériorité du delgocitinib 20 mg/g par rapport au placebo** chez des adultes atteints d'un **ECM modéré à sévère** ayant un antécédent de réponse inadéquate ou inappropriée aux dermocorticoïdes (DC) dans 2 études de phase III (DELTA 1 et 2) :
  - sur le critère de jugement principal : disparition ou quasi-disparition des lésions évaluée par l'investigateur (score IGA-CHE 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 points à la semaine 16),
  - sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés à la semaine 16, notamment sur l'amélioration d'au moins 90 % d'un indice de sévérité de l'ECM (HECSI-90), sur l'amélioration du prurit et de la douleur rapportés par le patient (score HESD) ;
- de la **démonstration de la supériorité du delgocitinib 20 mg/g par rapport à l'alitrétinoïne** chez des adultes atteints d'un **ECM sévère** ayant un antécédent de réponse inadéquate aux DC dans 1 étude de phase III (DELTA FORCE) :
  - sur le critère de jugement principal : variation absolue du score HECSI à la semaine 12 par rapport à sa valeur initiale,
  - sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés à la semaine 12 ou 24, notamment sur la réponse HECSI-90, l'amélioration du prurit et de la douleur rapportés par le patient (score HESD) ou sur la réponse IGA-CHE 0/1 avec une amélioration d'au moins 2 points ;
- du profil de tolérance du delgocitinib marqué principalement par des réactions au site d'application et plus favorable comparativement à l'alitrétinoïne (tératogène, risques psychiatriques rares) ;

Mais prenant en compte :

- la **quantité d'effet modeste** par rapport au placebo (études DELTA 1 et 2) et à l'alitrétinoïne (DELTA FORCE) :
  - sur la réponse IGA-CHE 0/1 avec une amélioration ≥ 2 points dans les études DELTA 1 à S16 (19,7 % vs 9,9 % ; p = 0,006) et DELTA 2 (29,1 % vs 6,9 % ; p < 0,001) avec des différences entre les groupes inférieures aux hypothèses formulées d'au moins 30 %,
  - sur la variation absolue du score HECSI (score de 0 à 360 points) à S12 dans l'étude DELTA FORCE (- 67,6 versus - 51,5 ; p < 0,001) ;
- l'absence de différences cliniquement pertinentes observées sur les critères de qualité de vie (variation du DLQI et du HEIS) dans les études versus placebo (DELTA 1 et 2) ;
- la méthodologie ouverte de l'étude DELTA FORCE (évaluateur masqué seulement) limitant portée des résultats sur les critères subjectifs auto-évalués par le patient (DLQI, HESD) ;

la Commission considère que ANZUPGO 20 mg/g (delgocitinib), crème, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge de l'ECM modéré à sévère chez les adultes pour lesquels les dermocorticoïdes sont inadéquats ou inappropriés.

5.5 Population cible

La population cible d'ANZUPGO (delgocitinib) correspond aux adultes atteints d'ECM modéré à sévère en échec des DC ou ayant une intolérance ou une contre-indication à ces traitements.

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer prévalence de l'ECM modéré à sévère chez les adultes en échec des DC n'a été retrouvée.

La prévalence de patients adultes atteints d'ECM en France peut être approchée à l'aide des données issues d'une étude observationnelle, l'étude CHECK, réalisée en 2023 sur un échantillon important de patients en Europe (France, Allemagne, Espagne, Italie et Royaume-Uni) et au Canada.

Selon cette étude, le pourcentage de patients adultes atteints d'ECM serait de 4,9 % en France.

Après extrapolation à la population française[33], on peut estimer qu'environ 2 647 715 patients adultes français seraient atteints d'ECM d'une forme légère à sévère.

L'étude CHECK, a permis d'estimer que 30,6 % de ces patients atteints d'ECM avaient été traités dans le mois par un DC, en France. Ce qui représenterait environ 810 201 patients, atteints d'un ECM et traités par dermocorticoïdes.

Parmi ces patients précédemment traités par DC, environ 69,3 % étaient atteints d'un ECM évalué modéré à sévère. Rapporté à la population totale française, cela représenterait 561 469 patients.

Selon l'étude RWEAL, le pourcentage de patients en échec (soit pour intolérance, contre-indication ou réponse insuffisante) au traitement par DC serait compris entre 18 % et 30,4 %.

Au total, la population cible d'ANZUPGO (delgocitinib) chez les patients adultes atteints d'ECM modéré à sévère, pour lesquels les dermocorticoïdes sont inadéquats ou inappropriés, peut-être estimée entre 100 000 et 170 000 patients.

La population cible est estimée entre 100 000 et 170 000 patients.

5.6 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

[33] Données INSERM disponibles les plus récentes

6. Annexes

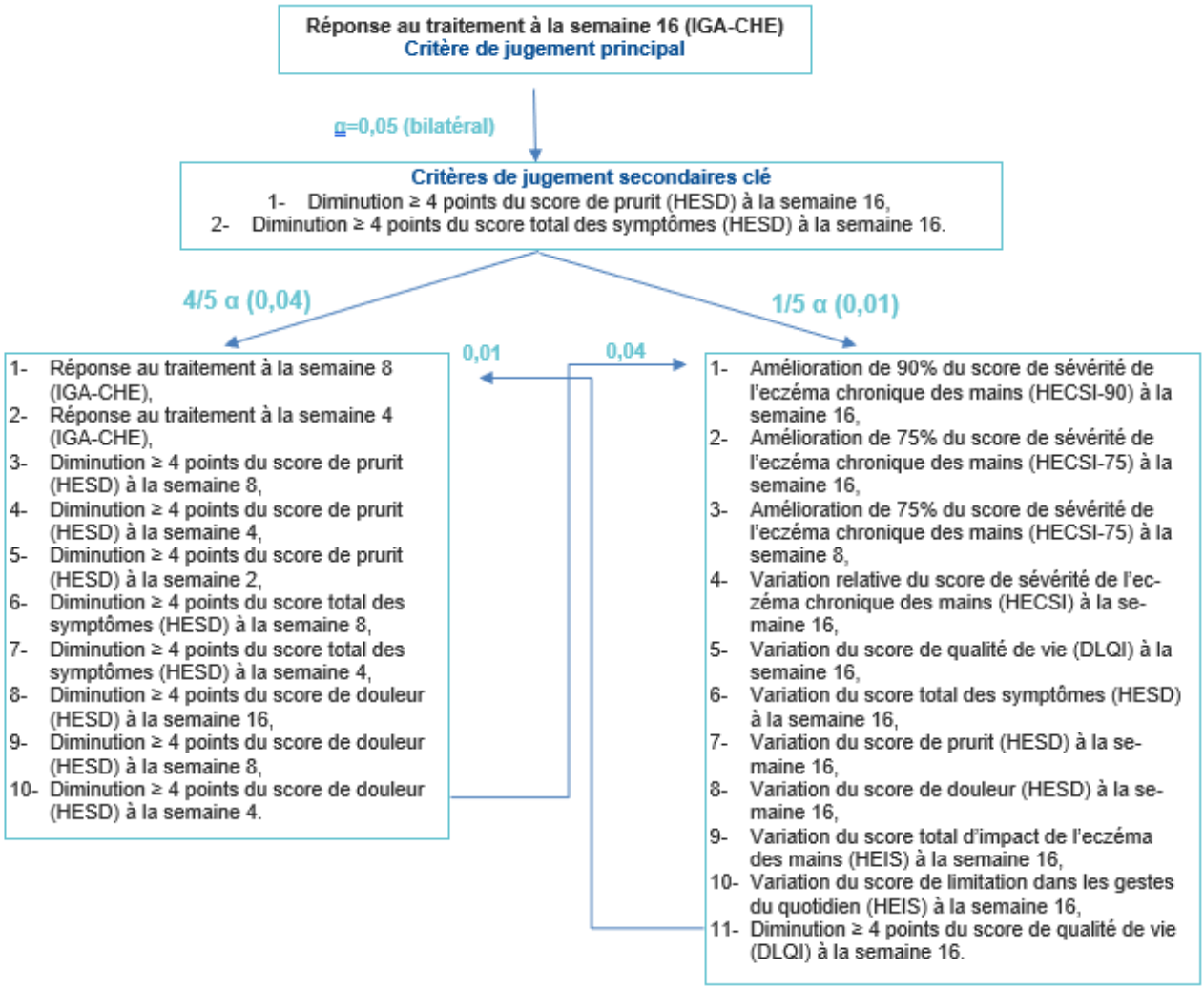
Annexe 1. Investigator's Global Assessment for chronic hand eczema (IGA-CHE)

Figure 1 : Investigator's Global Assessment for chronic hand eczema (IGA-CHE)

Sévérité sur l'IGA-CHE	Score de l'IGA-CHE	Signe et intensité
Aucune lésion	0	Absence d'érythème, de desquamation, d'hyperkératose/de lichénification, de vésicules, d'œdème ou de fissures
Presque aucune lésion	1	Érythème à peine perceptible Absence de desquamation, d'hyperkératose/de lichénification, de vésicules, d'œdème ou de fissures
Léger	2	Au moins un des signes suivants : • Érythème léger mais net (rose) • Desquamation légère mais nette (principalement squames fines) • Hyperkératose/lichénification légère mais nette et au moins un des signes suivants : • Vésicules éparses, sans érosion • Œdème à peine palpable • Fissures superficielles
Modéré	3	Au moins un des signes suivants : • Érythème clairement perceptible (rougeâtre) • Desquamation clairement perceptible (squames épaisses) • Hyperkératose/lichénification clairement perceptible et au moins un des signes suivants : • Vésicules groupées, sans érosion visible • Œdème net • Fissures nettes
Sévère	4	Au moins un des signes suivants : • Érythème prononcé (rouge foncé ou vif) • Desquamation prononcée et épaisse • Hyperkératose/lichénification prononcée et au moins un des signes suivants : • Densité élevée de vésicules, avec érosions • Œdème prononcé • Une ou plusieurs fissures profondes

Annexe 2. Séquence hiérarchique des analyses des études DELTA 1 et 2

Figure 2 : Séquence hiérarchique des analyses des études DELTA 1 et 2



Annexe 3. Score HECSI : scores de sévérité et d'étendue

Score de sévérité		Score d'étendue : étendue affectée	
0	Aucun / absence	0	0
1	Léger	1	1 % à 25 %
2	Modéré	2	26 % à 50 %
3	Sévère	3	51 % à 75 %
--	--	4	76 % à 100 %

© Haute Autorité de santé – mars 2025