

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

némolizumab

NEMLUVIO 30 mg,

solution injectable en stylo prérempli

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 25 juin 2025

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

Synthèse de l'avis

- Chez l'adulte

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

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

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

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

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

Le némolizumab a été évalué uniquement en association aux dermocorticoïdes.

Toutefois, compte tenu des nouvelles recommandations françaises et internationales qui ont modifié la place des traitements systémiques, en particulier celle de la ciclosporine, la Commission souhaite réévaluer la place de NEMLUVIO (némolizumab) et des autres traitements systémiques de la dermatite atopique dans la stratégie thérapeutique.

Service médical rendu (SMR)	<p>IMPORTANT dans le traitement des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.</p> <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en échec des traitements topiques et naïfs de ciclosporine en l'absence de données comparatives robustes versus ciclosporine par voie orale.</p>
Intérêt de santé publique (ISP)	<p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de la démonstration dans des études de phase III de bonne qualité méthodologique, ayant inclus des adultes et des adolescents à partir de 12 ans (14 à 17 % des effectifs) atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en association aux dermocorticoïdes : <ul style="list-style-type: none"> • de la supériorité du némolizumab par rapport au placebo, sur les réponses IGA 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 points, EASI-75 et réduction du PP-NRS ≥ 4 (évaluation du prurit) après 16 semaines de traitement (critères de jugement hiérarchisés) (étude ARCADIA 1 et 2), • de la supériorité du némolizumab par rapport au placebo sur les réponses EASI-75 et réduction du PP-NRS ≥ 4 après 16 semaines de traitement chez des patients adultes insuffisamment contrôlés ou ayant des contre-indications à la ciclosporine (étude ARCADIA CYCLO), • de la supériorité du némolizumab par rapport au placebo sur la réduction du SD-NRS ≥ 4 points (évaluation de la qualité du sommeil), après 16 semaines de traitement dans les études ARCADIA 1 et 2, – de la taille modeste des effets observés versus placebo ; – des résultats exploratoires (non comparatifs) suggérant le maintien des réponses cliniques (IGA 0 ou 1 et EASI-75) jusqu'à 56 semaines de suivi chez les patients traité par némolizumab, – du profil de tolérance à moyen terme du némolizumab principalement marqué par des réactions d'hypersensibilité de type I et des réactions au site d'injection ; <p>mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'absence de comparaison à la ciclosporine et aux autres traitements systémiques anti-interleukines, notamment le dupilumab (comparaison réalisable chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans), et anti-JAK actuellement disponibles ; – de l'absence de données à long terme au-delà de 56 semaines compte tenu des risques de tolérance liés à l'immunosuppression (infections graves, cancer) ; <p>la Commission considère que NEMLUVIO 30 mg (némolizumab), solution injectable en stylo prérempli, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine, celle-ci comportant d'autres anti-interleukines (dupilumab, tralokinumab et lébrikizumab) et des anti-JAK (baricitinib, upadacitinib et abrocitinib).</p>
Population cible	<p>La population cible peut être estimée entre 26 500 et 42 500 patients.</p>

→ Chez l'adolescent ≥ 12 ans

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

<p>Place dans la stratégie thérapeutique</p>	<p>Compte tenu de la toxicité de la ciclosporine, contre-indiquée chez les adolescents de moins de 16 ans, la Commission considère que NEMLUVIO (némolizumab) est un traitement systémique de 1^{re} ligne à réserver aux formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent (à partir de 12 ans) en échec des traitements topiques.</p> <p>En l'absence de comparaison aux autres anti-interleukines (dupilumab, tralokinumab et lébrikizumab) et aux anti-JAK (upadacitinib et abrocitinib) actuellement disponibles chez l'adolescent, la place du némolizumab par rapport à ces médicaments ne peut être précisée. Comme chez l'adulte, le choix du traitement systémique de 1^{re} ligne doit prendre en compte la sévérité de la maladie, les caractéristiques du patient, les antécédents de traitements, les risques d'intolérance et les contre-indications aux différents traitements disponibles.</p> <p>Toutefois, compte tenu des nouvelles recommandations françaises et internationales qui ont modifié la place des traitements systémiques, notamment celle de la ciclosporine (adolescent à partir de 16 ans), la Commission souhaite réévaluer la place de NEMLUVIO (némolizumab) et des autres traitements systémiques de la dermatite atopique dans la stratégie thérapeutique.</p>
<p>Service médical rendu (SMR)</p>	<p>IMPORTANT dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg, qui nécessite un traitement systémique.</p>
<p>Intérêt de santé publique (ISP)</p>	<p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
<p>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</p>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de la démonstration dans des études de phase III de bonne qualité méthodologique, ayant inclus des adultes et des adolescents à partir de 12 ans (14 à 17 % des effectifs) atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en association aux dermocorticoïdes : <ul style="list-style-type: none"> • de la supériorité du némolizumab par rapport au placebo, sur les réponses IGA 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 points, EASI-75 et la réduction du PP-NRS ≥ 4 (évaluation du prurit) après 16 semaines de traitement (critères de jugement hiérarchisés) (étude ARCADIA 1 et 2), • de la supériorité du némolizumab par rapport au placebo sur les réponses EASI-75 et réduction du PP-NRS ≥ 4 après 16 semaines de traitement chez des patients adultes insuffisamment contrôlés ou ayant des contre-indications à la ciclosporine (étude ARCADIA CYCLO), • de la supériorité du némolizumab par rapport au placebo sur la réduction du SD-NRS ≥ 4 points (évaluation de la qualité du sommeil), après 16 semaines de traitement dans les études ARCADIA 1 et 2, – de la taille modeste des effets observés versus placebo ;

- des résultats exploratoires (non comparatifs) suggérant le maintien des réponses cliniques (IGA 0 ou 1 et EASI-75) jusqu'à 56 semaines de suivi chez les patients traité par némolizumab,
- du profil de tolérance à moyen terme du némolizumab principalement marqué par des réactions d'hypersensibilité de type I et des réactions au site d'injection ;

mais :

- de l'absence de comparaison aux autres traitements systémiques anti-interleukines, notamment le dupilumab, et anti-JAK actuellement disponibles ;
- de l'absence de données à long terme au-delà de 56 semaines compte tenu des risques de tolérance liés à l'immunosuppression (infections graves, cancer) ;

la Commission considère que NEMLUVIO 30 mg (némolizumab), solution injectable en stylo prérempli, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des adolescents (≥ 12 ans) atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique celle-ci comportant d'autres anti-interleukines (dupilumab, tralokinumab et lébrikizumab) et des anti-JAK (upadacitinib et abrocitinib).

Population cible	La population cible est estimée à 10 500 patients.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	6
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	13
3. Synthèse des données	13
3.1 Données disponibles	13
3.2 Synthèse des données d'efficacité	14
3.3 Profil de tolérance	26
3.4 Modification du parcours de soins	28
3.5 Programme d'études	29
4. Discussion	29
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	32
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	32
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	33
5.3 Service Médical Rendu	33
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	35
5.5 Population cible	37
5.6 Demande de données	39
5.7 Autres recommandations de la Commission	39

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 – Juin 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	némolizumab (D11AH12) NEMLUVIO 30 mg, poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli – Cartouche à double chambre (verre) en stylo prérempli – poudre : 30 mg ; solvant : 0,49 ml (61,5 mg/ml) – Boîte de 1 stylo prérempli (CIP : 34009 303 153 0 9) – Cartouche à double chambre (verre) en stylo prérempli – poudre : 30 mg ; solvant : 0,49 ml (61,5 mg/ml) – Boîte de 2 (2 x 1) stylos préremplis (CIP : 34009 303 153 1 6)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	GALDERMA INTERNATIONAL
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 12/02/2025 (prurigo nodulaire et dermatite atopique)
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle • Prescription et renouvellement de la prescription réservés aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne et en allergologie
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée est : – Une dose initiale de 60 mg (deux injections de 30 mg), suivie de 30 mg administrés toutes les 4 semaines (1x/4 sem.) – Après 16 semaines de traitement, pour les patients qui obtiennent une réponse clinique, la dose d'entretien recommandée est de 30 mg toutes les 8 semaines (1x/8 sem). Le némolizumab peut être utilisé avec ou sans corticoïdes topiques (CT). Les inhibiteurs de la calcineurine topiques (ICT) peuvent être utilisés, mais ils doivent être réservés uniquement aux zones sensibles, telles que le visage, le cou, les zones intertrigineuses et génitales. Toute utilisation de traitements topiques doit être diminuée progressivement, puis arrêtée lorsque la maladie s'est suffisamment améliorée. L'interruption du traitement doit être envisagée chez les patients qui ne présentent aucune réponse après 16 semaines de traitement contre la dermatite atopique. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement toutes les 4 semaines. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G2 (IgG2).

Mécanisme d'action	Il inhibe sélectivement la signalisation de l'IL-31 par la voie du récepteur alpha de l'IL-31 (IL-31 RA). Il s'agit du 1 ^{er} médicament anti-IL31 ayant une AMM dans le traitement de la dermatite atopique.
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>Le médicament est en cours d'évaluation en Europe.</p> <p>Aux Etats-Unis, NEMLUVIO (nemolizumab) dispose d'une AMM avec un libellé similaire : « NEMLUVIO is indicated for the treatment of adults and adolescents aged of 12 or above with moderate to severe atopic dermatitis who are candidates for systemic therapy.».</p>
Autres indications de l'AMM	NEMLUVIO (nemolizumab) est également indiqué dans le prurigo nodulaire (cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 25 juin 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite de l'Association française de l'eczéma) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La dermatite (ou eczéma) atopique (DA) est une dermatose inflammatoire chronique et fréquente, d'origine multifactorielle, souvent associée à d'autres maladies atopiques telles que l'asthme ou la rhinite allergique. Elle débute généralement dans l'enfance avant l'âge de 2 ans, et évolue par poussées pour s'atténuer avant l'adolescence. Elle peut néanmoins persister, récidiver ou apparaître chez l'adulte¹. On estime qu'environ 10 % des patients continuent d'avoir des manifestations d'eczéma à l'âge adulte.

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

La DA se manifeste, dans sa forme chronique, par des lésions cutanées érythémateuses d'étendue et d'intensité variables, caractérisées par des plaques d'eczéma rouges, épaisses, lichénifiées et une hyperpigmentation cutanée. Les lésions cutanées sont toujours associées à un prurit intense et parfois à des papules isolées de prurigo. Les excoriations dues au grattage sont très fréquentes². Les mains, le visage et le cou sont le plus souvent atteints ainsi que les grands plis. L'évolution de la DA est caractérisée par une succession de poussées et de rémissions. Les poussées aiguës se traduisent par des vésicules suintantes et croûteuses et, dans certains cas, les poussées sont subintrales aboutissant à un état chronique de peau lichénifiée et constamment prurigineuse. L'érythrodermie est une poussée inflammatoire généralisée, grave, qui évolue pendant plus de 6 semaines et atteint la totalité de la peau. L'érythrodermie peut se compliquer d'infections et de troubles métaboliques et justifie d'une hospitalisation. Les surinfections cutanées bactériennes ou virales sont les complications les plus communes (une colonisation cutanée par *staphylococcus aureus* est retrouvée dans 90 % des cas)³.

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

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

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

Chez les adolescents, le prurit est le symptôme le plus évocateur de la DA, et la principale plainte rapportée par les patients. Il peut être invalidant et influencer sur les activités et le comportement le jour mais également la nuit et conduire à des insomnies⁴.

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

Épidémiologie

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

2.2 Prise en charge actuelle

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

Chez l'adulte :

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

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

⁵ **SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)** : Score composite d'évaluation par l'investigateur de l'étendue et de la sévérité de l'eczéma ainsi que de l'intensité du prurit et des troubles du sommeil évalués par le patient selon une échelle validée spécifique de la DA allant de 0 à 103 (état le plus sévère). Une variation de 8,7 est considérée comme cliniquement significative.

⁶ **Score EASI (Eczema Area and Severity Index)** : Score composite évalué par l'investigateur d'étendue et de sévérité de l'eczéma selon une échelle validée de 0 à 72 (état le plus altéré). Une variation de 6,6 est considérée comme la différence minimale cliniquement importante.

⁷ Karimkhani C. et al. Global burden of skin disease as reflected in Cochrane Database of Systematic Reviews. *JAMA Dermatol* 2014;150:945-51.

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

⁹ Wollenberg A. et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2016;30:729-47

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

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

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

¹³ Sidbury R. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:327-49

¹⁴ Wollenberg A et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:2717-44.

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

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

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

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

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

On dispose également de traitements biologiques anti-interleukines administrés par voie sous-cutanée, deux anti-IL4 et anti-IL13, le dupilumab (2017) et le lébrikizumab (2023) et un anti-IL13, le tralokinumab (juin 2021), ainsi que de trois inhibiteurs de janus kinase administrés par voie orale, le baricitinib (anti JAK 1 et 2, en 2020), l'upadacitinib (anti JAK 1 et JAK 1/3, en 2021) et l'abrocitinib (anti JAK1, en 2022). Ces traitements sont recommandés par la Commission de la Transparence dans une population restreinte par rapport à celle de l'AMM, à savoir en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine, en l'absence de données comparatives versus ciclosporine.

Depuis 2022, les recommandations européennes¹² préconisent l'ensemble des traitements systémiques au même stade de la stratégie après échec des traitements topiques et de la photothérapie avec une recommandation de haut grade pour la ciclosporine, les anti-IL et les anti-JAK, et une recommandation de faible grade pour l'azathioprine, le méthotrexate et en traitement de secours.

Les recommandations américaines (2023)¹³, placent les anti-JAK après les anti-IL chez les patients ayant une DA modérée à sévère en échec des traitements topiques. Le panel d'experts suggère de ne pas utiliser l'azathioprine, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil et les corticoïdes systémiques.

L'actualisation des recommandations françaises de la SFD viennent d'être publiées (20/06/2025)¹⁵, elles placent la ciclosporine, les anti-interleukines et les anti-JAK en traitements systémiques de première intention après échec des traitements topiques, toutefois, ces recommandations précisent que la ciclosporine doit être utilisée en traitement de courte durée.

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

Chez l'adolescent :

La prise en charge des poussées aiguës repose dans un premier temps, comme chez l'adulte, sur l'utilisation de dermocorticoïdes, très efficaces à court terme et bien tolérés, bien que l'adhésion au traitement soit perfectible compte tenu de la corticophobie des patients. Eventuellement, on peut avoir recours à la technique du « wet wrapping ».

En cas d'échec des dermocorticoïdes, l'arsenal thérapeutique disponible chez l'adolescent est plus restreint que celui chez l'adulte. Chez l'enfant et l'adolescent, le tacrolimus topique a une AMM, comme

¹⁵ Sigg N, Leducq S, Barbarot et al. French guidelines for the management of atopic dermatitis. JEA VD 2025: <https://doi.org/10.1111/jdv.20782>

chez l'adulte, dans le traitement des poussées et le traitement d'entretien de la DA modérée à sévère en cas d'échec ou de contre-indication des dermocorticoïdes et il est proposé dans les recommandations¹⁴ à ce stade de la stratégie. Toutefois, son remboursement en France est pris en charge uniquement à partir de 16 ans dans la DA sévère pour le traitement des poussées en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, y compris les dermocorticoïdes¹⁶.

La photothérapie est utilisée de façon très marginale dans la population pédiatrique en raison du peu de données disponibles chez ces patients, des conditions d'administration qui nécessitent des visites pluri-hebdomadaires chez un dermatologue équipé et la toxicité cumulative grave (risque mutagène/carcinogène notamment).

En cas d'échec du traitement topique, on dispose, depuis peu, de traitements systémiques validés chez l'adolescent : deux inhibiteurs des interleukines 4 et 13 (anti-IL4 et 13), le dupilumab (≥ 6 mois) et le lébrikizumab (≥ 12 ans), un inhibiteur de l'interleukine 13 (anti-IL13), le tralokinumab (≥ 12 ans), et deux inhibiteurs de janus kinase (anti-JAK), l'upadacitinib (≥ 12 ans) et l'abrocitinib (≥ 12 ans). Un traitement par ciclosporine peut être envisagé, selon son AMM, uniquement à partir de 16 ans. Auparavant, seuls des traitements systémiques immunosuppresseurs, de faible niveau de preuve et dont la toxicité limite leur utilisation dans le temps, étaient recommandés dans la population pédiatrique mais utilisés en dehors de leur AMM, tels que le méthotrexate et l'azathioprine.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Chez l'adulte

Chez l'adulte, les traitements systémiques disposant actuellement d'une AMM dans la DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique sont :

- la ciclosporine,
- 3 anti-interleukines par voies sous-cutanée : le dupilumab (anti-IL4/13), le lébrikizumab (anti-IL4/13), le tralokinumab (anti-IL13) et,
- 3 anti-JAK par voie orale : le baricitinib, l'upadacitinib et l'abrocitinib.

Tous ces médicaments sont retenus comme comparateurs cliniquement pertinents. Les conclusions des évaluations de la Commission relatives à ces médicaments sont rappelées dans le Tableau 1.

Les autres immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM dans la DA mais recommandés chez l'adulte^{13,14,17,18} sont le méthotrexate (très nombreuses spécialités et génériques par voie orale et injectable) et l'azathioprine (IMUREL, laboratoire HAC PHARMA et génériques des laboratoires EG, MYLAN et TEVA). Ils sont utilisés dans la DA réfractaire aux autres traitements systémiques, notamment en cas d'échec de la ciclosporine (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication). De ce fait, ils sont retenus comme comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation.

Chez l'adolescent

Chez l'adolescent, les traitements disposant d'une AMM dans la DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique sont :

- la ciclosporine à partir de 16 ans,

¹⁶ Voir l'avis de la Commission de la transparence de réévaluation de PROTOPIC (tacrolimus) du 20 juillet 2022.

¹⁷ SANDIMMUN n'est plus commercialisé en France à ce jour.

¹⁸ L'ensemble des spécialités SANDIMMUN ont été radiées en 2017.

- 3 anti-interleukine par voie sous-cutanée : le dupilumab (anti-IL4/13), le lébrikizumab (anti-IL4/13), le tralokinumab (anti-IL13) et
- 2 anti-JAK : l'upadacitinib et l'abrocitinib.

Les conclusions de la Commission pour les médicaments ayant une AMM chez l'adolescent dans la DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique sont présentées dans le Tableau 2.

Les autres immunosuppresseurs systémiques utilisés hors AMM dans la DA mais recommandés chez l'adolescent¹⁴ sont le méthotrexate (très nombreuses spécialités et génériques par voie orale et injectable) et l'azathioprine (IMUREL, laboratoire HAC PHARMA et génériques des laboratoires EG, MYLAN et TEVA). Ils sont utilisés dans la DA réfractaire aux autres traitements systémiques, notamment la ciclosporine. De ce fait, ils sont retenus comme comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation.

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Agent immunosuppresseur				
NEORAL (ciclosporine) Novartis Pharma	Patients atteints de dermatite atopique sévère nécessitant un traitement systémique. (contre-indication chez les moins de 16 ans)	03/12/2014 (modification de l'indication) 21/06/2017 (renouvellement)	Important	-
	Indication initiale : Formes sévères de DA de l'adulte, en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques (photothérapie et/ou chimiothérapie).	08/04/1998 (extension d'indication)	Important	ASMR II , comparable à SANDIMMUN ¹⁷ , dans la dermatite atopique de l'adulte.
Anti-interleukines				
DUPIXENT (dupilumab) Sanofi-Aventis	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique.	28/02/2024 (réévaluation)	Important uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Insuffisant dans les autres cas.	ASMR III dans la stratégie de prise en charge des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.
ADTRALZA (tralokinumab) Leo Pharma	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	27/10/2021 Inscription)	Important uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Insuffisant dans les autres cas.	ASMR V par rapport à la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.
EBGLYSS (lébrikizumab) Amirall France	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg, qui nécessitent un traitement systémique	16/11/2023 (Inscription)	Important uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Insuffisant dans les autres cas.	ASMR V dans la prise en charge des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine, celle-ci comportant d'autres anti-interleukines (dupilumab,

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

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

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Agent immunosuppresseur				
NEORAL (ciclosporine) <i>Novartis Pharma</i>	Patients atteints de dermatite atopique sévère nécessitant un traitement systémique. NB : uniquement à partir de 16 ans selon le RCP	21/06/2017 (renouvellement)	Important	-
Anti-interleukines				
DUPIXENT (dupilumab) <i>Sanofi-Aventis</i>	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique.	11/03/2020 (extension d'indication)	Important	ASMR III dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 et plus qui nécessite un traitement systémique.
ADTRALZA (tralokinumab) <i>Leo Pharma</i>	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans qui nécessitent un traitement systémique.	30/08/2023 (extension d'indication)	Important	ASMR III dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 et plus qui nécessite un traitement systémique, comme DUPIXENT (dupilumab).
EBGLYSS (lébrikizumab) <i>Almirall France</i>	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg, qui nécessitent un traitement systémique.	16/11/2023 (Inscription)	Important	ASMR V dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus (poids ≥ 40 kg) qui nécessite un traitement systémique, celle-ci comportant

				deux anti-interleukines (dupilumab et tralokinumab) et un anti-JAK (upadacitinib).
Anti-JAK				
RINVOQ (upadacitinib) <i>Abbvie</i>	RINVOQ est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique.	25/10/2023 (réévaluation)	Important , chez les patients adolescents âgés de 12 ans et plus et qui nécessite un traitement systémique.	ASMR V dans la prise en charge de la dermatite atopique de l' adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique, celle-ci comportant DUPIXENT (dupilumab) et ADTRALZA (tralokinumab).
CIBINQO (abrocitinib) <i>Pfizer</i>	Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique.	17/07/2024 (extension d'indication)	Important	ASMR V dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique, celle-ci comportant trois anti-interleukines (dupilumab, tralokinumab et lébrikizumab) et un anti-JAK (upadacitinib).

➔ Traitements non-médicamenteux

Néant.

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

2.3 Couverture du besoin médical

Chez l'adulte :

Chez l'adulte, la prise en charge actuellement de la DA en échec des traitements topiques repose sur la ciclosporine, 3 anti-interleukines (médicaments biologiques par voie sous-cutanée) et 3 anti-JAK (voie orale, toutefois, compte tenu du pourcentage important de patients non répondeurs à ces traitements, de leurs effets indésirables et de leurs contre-indications, le besoin médical est considéré comme partiellement couvert.

Chez l'adolescent :

Chez l'adolescent, la prise en charge actuelle de la DA en échec des traitements topiques repose sur la ciclosporine (à partir de 16 ans), 3 anti-interleukines (médicaments biologiques par voie sous-cutanée) et 2 anti-JAK (voie orale), toutefois, compte tenu du pourcentage important de patients non répondeurs à ces traitements, de leurs effets indésirables et de leurs contre-indications, le besoin médical est considéré comme partiellement couvert.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du némolizumab dans le traitement de la DA modérée à sévère de l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus nécessitant un traitement systémique repose sur 4 études de phase III ayant inclus des patients traités par NEMLUVIO (némolizumab) en association aux dermocorticoïdes (DC) :

- les études **ARCADIA 1** (NCT03985943) et **ARCADIA 2** (NCT03989349), de méthodologie similaire, sont deux études d'une durée de 48 semaines ayant comparé le némolizumab en association aux dermocorticoïdes (DC), à la posologie de 30 mg toutes les 4 semaines (après une dose de charge) pendant 16 semaines puis toutes les 8 semaines au-delà, au placebo associé aux DC, chez des adultes et adolescents ≥ 12 ans atteints de DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique,
- l'étude **ARCADIA CYCLO** (NCT05056779), est une étude de 28 semaines ayant évalué le némolizumab à la posologie de 30 mg toutes les 4 semaines (après une dose de charge), en association aux DC, par rapport à l'association placebo plus DC, chez des patients adultes atteints de DA modérée à sévère **insuffisamment contrôlés ou ayant des contre-indications à la ciclosporine**,
- l'étude **ARCADIA LTE** (NCT03989206), est une étude d'extension des études ARCADIA 1, ARCADIA 2 et ARCADIA CYCLO de 200 semaines (4 ans), en cours, pour laquelle on dispose des résultats intermédiaires avec un gel des données au 30 septembre 2022, et au cours de laquelle tous les patients inclus ont été traités par némolizumab 30 mg toutes les 4 semaines.

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une méta-analyse bayésienne en réseau (NMA) ayant pour objectifs de comparer l'efficacité du némolizumab à celle des autres traitements systémiques ciblés disponibles pour la prise en charge de la DA modérée à sévère. Toutefois compte tenu de ses limites méthodologiques (hypothèses de transitivité et de cohérence sujettes à caution, hétérogénéité des populations comparées et suivi pour la NMA, aucun enregistrement a priori du protocole), les résultats de la NMA ne seront pas détaillés dans cet avis.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Protocole des études ARCADIA 1 et 2 (en association aux DC chez l'adulte et l'adolescent ≥ 12 ans)

Objectif et schéma des études

Il s'agit d'études de phase III comparatives, randomisées, en double aveugle, multicentriques, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du némolizumab en association aux DC par rapport à une association placebo plus DC sur les réponses IGA 0 ou 1 (avec amélioration ≥ 2 points par rapport à l'inclusion) et EASI-75 chez des adultes et adolescents ≥ 12 ans atteints de DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle de l'étude était de 48 semaines, avec une évaluation des critères de jugement principaux à la semaine 16 (S16).

La randomisation a été stratifiée selon la sévérité de la DA (IGA 3 vs 4) et selon le score de prurit PP-NRS (≥ 7 versus < 7).

Dans les deux études, afin d'évaluer le maintien de la réponse, les patients répondeurs au score IGA 0 ou 1, ou ayant eu une réduction d'au moins 75 % du score EASI durant la phase d'induction de 16 semaines, sans avoir reçu de traitement de secours, ont été à nouveau randomisés en aveugle (ratio 1 : 1 : 1) en trois groupes pour recevoir jusqu'à S48 du némolizumab 30 mg toutes les 4 semaines (Q4S) ou du némolizumab 30 mg toutes les 8 semaines (Q8S) ou un placebo toutes les quatre semaines (retrait du némolizumab ou patient répondeur au placebo durant la période d'induction).

Les patients non-répondeurs à la semaine 16, les patients présentant une perte de réponse clinique pendant la période d'entretien (entre S16 et S48) et les patients ayant terminé la période d'entretien

ont eu la possibilité d'être inclus dans l'étude d'extension ouverte (ARCADIA LTE) et de recevoir un traitement par némolizumab 30 mg toutes les 4 semaines pendant au maximum 200 semaines.

L'étude ARCADIA 1 a débuté le 09/08/2019 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 15/11/2022.

L'étude ARCADIA 2 a débuté le 13/08/2019 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 06/12/2022.

Critères d'inclusion

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- adultes ou adolescents âgés de 12 ans ou plus,
- diagnostic de DA depuis au moins 2 ans lors de la visite de sélection selon les critères de l'*American Academy of Dermatology* (AAD)¹⁹,
- score EASI²⁰ ≥ 16 et score IGA²¹ ≥ 3 à l'inclusion,
- score moyen d'intensité du prurit PP-NRS²² ≥ 4 à l'inclusion,
- étendue de l'atteinte cutanée de la DA supérieure à 10 % de la surface corporelle à la visite d'inclusion,
- antécédent récent (6 mois précédant la visite de sélection) de réponse insuffisante aux traitements topiques (DC avec ou sans inhibiteurs de la calcineurine) ou de contre-indication à ces traitements,
- application d'émollients pendant toute la durée de l'étude à partir de la visite de sélection.

Traitements reçus

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

- **Groupe némolizumab Q4S** : némolizumab 30 mg administré par voie sous-cutanée (SC) toutes les 4 semaines, après une dose initiale de charge de 60 mg (deux injections de 30 mg) à J1, en addition aux DC,
- **Groupe placebo Q4S** : placebo en SC toutes les deux semaines, après une dose initiale de charge (deux injections) à J1, en addition aux DC.

Des DC et/ou inhibiteurs de la calcineurine de puissance faible (pour les zones sensibles) et/ou moyenne (pour le corps) ont été administrés de façon concomitante dans les groupes némolizumab et placebo pendant au moins 14 jours avant l'entrée dans l'étude et ont été poursuivis pendant l'étude. En fonction de l'activité de la maladie, ces traitements concomitants pouvaient être diminués progressivement et/ou arrêtés à la discrétion de l'investigateur.

¹⁹ diagnostic basé sur la présence d'un prurit et d'un eczéma (aigu, subaigu ou chronique) de forme typique évoluant de façon chronique ou avec un antécédent de rechute.

²⁰ **Score EASI (Eczema Area and Severity Index)** : outil de mesure par le médecin de l'étendue et de la sévérité de l'eczéma). Il s'agit d'une échelle validée qui varie de 0 à 72 selon les localisations, l'étendue et la sévérité des lésions (en termes d'érythèmes, d'épaississements [induration, papule, œdème], excoriation et de lichénifications). Une variation de 6,6 est considérée comme la différence minimale cliniquement importante.

²¹ **Score IGA (Investigator's Global Assessment)** : outil de mesure de la sévérité de l'atteinte de la dermatite atopique des patients utilisés dans les études cliniques et relevant de l'interprétation des praticiens. Il est noté sur 5 points allant de 0 (aucune atteinte de la dermatite atopique, patient blanchi) à 4 (atteinte sévère), avec une description morphologique de chaque grade de sévérité de la maladie comprenant des critères cliniquement pertinents.

²² **Score de prurit PP-NRS (Peak Pruritus Numérical Rating Scale pruritus)** : Score d'évaluation par les patients de l'intensité maximale des démangeaisons dans les 24 h précédentes selon une échelle visuelle de 0 (absence de prurit) à 10 (intensité très forte). Une variation de 3 à 4 points est considérée comme cliniquement significative.

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

Méthode d'analyse des résultats

Le protocole prévoyait de tester les critères de jugement principaux et les critères de jugement secondaires hiérarchisés dans deux populations : la population ITT et la sous-population de patients ayant un score PP-NRS à l'inclusion ≥ 7 (environ 60 à 65 % de la population ITT selon les études).

La multiplicité des tests liée aux deux critères de jugement principaux et secondaires hiérarchisés et aux deux populations d'analyse (ITT et PP-NRS à l'inclusion ≥ 7) a été prise en compte en utilisant une procédure fermée de réalisation des tests (« *gatekeeping* ») permettant d'assurer un contrôle de l'erreur de type 1. Le seuil de significativité a été fixé 2,5 % pour chaque population pour les critères de jugement principaux. Si les deux critères de jugement principaux étaient statistiquement significatifs à 2,5 %, les critères de jugement secondaires hiérarchisés pouvaient être testés séquentiellement selon l'ordre pré-spécifié ci-dessous.

Les plans d'analyses statistiques des études ARCADIA 1 et 2 n'ont pas fait l'objet d'amendement au protocole et ont été finalisés avant le verrouillage de la base de données.

Critères de jugement

Les critères de jugement principaux dans les deux études étaient :

- la réponse IGA 0/1²¹ à S16 avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion,
- la réponse EASI-75²⁰ à S16.

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

1. Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score moyen de prurit PP-NRS (0 à 10) entre l'inclusion et S16,
2. Pourcentage de patients ayant un score PP-NRS < 2 à S16,
3. Pourcentage de patients avec une amélioration ≥ 4 points du score de perturbation du sommeil SD-NRS²³ (0 à 10) à S16,
4. Pourcentage de patients avec une amélioration du score PP-NRS ≥ 4 à S4,
5. Pourcentage de patients ayant un score PP-NRS < 2 à S4,
6. Pourcentage de patients avec une amélioration du score PP-NRS ≥ 4 à S2,
7. Pourcentage de patients avec une amélioration du score PP-NRS ≥ 4 à S1,
8. Pourcentage de patients répondeurs EASI-75 et ayant une amélioration du score PP-NRS ≥ 4 à S16 ;
9. Pourcentage de patients répondeurs IGA 0/1 et ayant une amélioration du score PP-NRS ≥ 4 à S16

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

²³ **SD-NRS (Sleep disturbance numeric rating scale)** : score d'évaluation par les patients de la qualité du sommeil selon une échelle visuelle allant de 0 (aucune perte de sommeil) à 10 (je n'ai pas dormi du tout).

Les analyses ont été réalisées dans la population en intention de traiter (ITT²⁴) et dans la sous population de patients ayant un score PP-NRS à l'inclusion ≥ 7 .

3.2.2 Résultats de l'étude ARCADIA 1

Population de l'étude

Un total de 941 patients a été randomisé, dont 620 patients dans le groupe némolizumab et 321 patients dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients étaient comparables entre les 2 groupes. L'âge moyen était de 33,4 ans, 14,2 % des patients inclus étaient des adolescents et 53,1 % des patients étaient de sexe masculin.

Les caractéristiques de la DA à l'inclusion étaient :

- une affection modérée (score IGA = 3) pour 71,6 % des patients et sévère (IGA = 4) pour 28,4 % des patients ;
- un score EASI moyen de 27,53 ;
- un score de prurit maximal moyen NRS hebdomadaire de 7,16 ;
- un score moyen DLQI²⁵ de 15,5 ;
- une étendue de l'atteinte cutanée de la DA de 44,5 % de la surface corporelle.

La quasi-totalité des patients du groupe némolizumab (99,7 %) et placebo (99,4 %) avaient reçu des traitements topiques pour la DA avant inclusion dans l'étude. Il s'agissait principalement du furoate de mometasone (DC de groupe III) : respectivement 51,8 % et 52,0 % ; et du tacrolimus monohydrate (inhibiteur de la calcineurine) : respectivement 26,8 % et 25,2 %. A noter que 66,5 % des patients avaient déjà reçu un traitement systémique pour la DA avant l'inclusion.

A la semaine 16 :

- 272 patients traités par némolizumab et considérés comme répondeurs ont été re-randomisés pour recevoir : némolizumab Q4W (n = 90), Q8W (n = 91) ou un placebo (n = 91) pendant la période de d'entretien (population ITT). Parmi les 272 patients randomisés, 224 (82,4 %) ont terminé la période d'entretien.
- 100 patients traités par placebo, qui avaient répondu au placebo à la semaine 16, ont continué à recevoir le placebo en période d'entretien (réaffectés au placebo).

Résultats sur les critères de jugement principaux (ITT et PP-NRS initial ≥ 7)

Dans la population ITT, le némolizumab a été supérieur au placebo à la semaine 16 :

- **sur la réponse IGA 0/1 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion** : 35,6 % dans le groupe némolizumab vs 24,6 % dans le groupe placebo, soit une différence ajustée de 11,5 % entre les deux groupes (IC_{97,5%} = [4,7 ; 18,3] ; p = 0,0003).
- **sur la réponse EASI 75** : 43,5 % dans le groupe némolizumab vs 29 % dans le groupe placebo, soit une différence ajustée de 14,9 % entre les deux groupes (IC_{97,5%} = [7,8 ; 22,0] ; p < 0,0001).

Les résultats observés dans la population atteinte de prurit sévère (score PP-NRS initial ≥ 7) ont été cohérents avec ceux observés dans la population ITT :

²⁴ **Population ITT** : correspond à l'ensemble des patients randomisés et pour la période d'entretien comprend les patients qui ont été re-randomisés.

²⁵ **DLQI (dermatology life quality index)** : échelle de qualité de vie en dermatologie. Il permet d'évaluer l'impact d'une maladie de la peau sur la qualité de vie des patients au cours de la semaine écoulée. Le score total est compris entre 0 et 30. La différence minimale jugée cliniquement pertinente est ≥ 4 points.

- sur la réponse IGA 0/1 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion : 35,5 % dans le groupe némolizumab vs 21,4 % dans le groupe placebo, soit une différence ajustée de 14,3 % entre les deux groupes (IC_{97,5 %} = [7,1 ; 22,5] ; p = 0,0002).
- sur la réponse EASI-75 : 41,6 % dans le groupe némolizumab vs 23,8 % dans le groupe placebo, soit une différence ajustée de 18,1 % entre les deux groupes (IC_{97,5 %} = [9,6 ; 26,6] ; p < 0,0001).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (ITT et PP-NRS initial ≥ 7)

Le némolizumab a été supérieur au placebo sur l'ensemble des 9 critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués dans la population ITT et dans la population avec un prurit sévère à l'inclusion (PP-NRS ≥ 7). Les résultats dans la population ITT sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés (population ITT) - étude ARCADIA 1

Critères de jugement secondaires hiérarchisés lors de la phase d'induction	Némolizumab 30 mg Q4W (n = 620)	Placebo (n = 321)	Différence ajustée (%) [IC95%]	Valeur de p
Critère n°1 : Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score PP-NRS entre l'inclusion et S16				
n (%)	265 (42,7)	57 (17,8)	24,9 [18,4 ; 31,5]	< 0,0001
Critère n°2 : Pourcentage de patients ayant un score PP-NRS < 2 à la semaine 16				
n (%)	190 (30,6)	36 (11,2)	19,5 [13,7 ; 25,2]	< 0,0001
Critère n°3 : Pourcentage de patients avec une amélioration de ≥ 4 du score SD-NRS à S16				
n (%)	235 (37,9)	64 (19,9)	17,9 [11,3 ; 24,5]	< 0,0001
Critère n°4 : Pourcentage de patients avec une amélioration du score PP-NRS ≥ 4 à S4				
n (%)	170 (27,4)	21 (6,5)	20,9 [15,8 ; 26,0]	< 0,0001
Critère n°5 : Pourcentage de patients ayant un score PP-NRS < 2 à la semaine 4				
n (%)	99 (16,0)	12 (3,7)	12,2 [8,2 ; 16,3]	< 0,0001
Critère n°6 : Pourcentage de patients avec une amélioration du score PP-NRS ≥ 4 à S2				
n (%)	110 (17,7)	10 (3,1)	14,6 [10,6 ; 18,7]	< 0,0001
Critère n°7 : Pourcentage de patients avec une amélioration du score PP-NRS ≥ 4 à S1				
n (%)	28 (4,5)	4 (1,2)	3,4 [1,1 ; 5,8]	= 0,0064
Critère n°8 : Pourcentage de patients répondeurs EASI-75 et ayant une amélioration du score PP-NRS ≥ 4 à S16				
n (%)	147 (23,7)	36 (11,2)	12,6 [7,1 ; 18,1]	< 0,0001
Critère n°9 : Pourcentage de patients répondeurs IGA et ayant une amélioration du score PP-NRS ≥ 4 à S16				
n (%)	122 (19,7)	30 (9,3)	10,5 [5,4 ; 15,6]	< 0,0001

Les résultats observés dans la population atteinte de prurit sévère (score PP-NRS initial ≥ 7) ont été cohérents avec ceux observés dans la population ITT. Les résultats dans la population atteinte de prurit sévère sont présentés dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés (population PP-NRS initial ≥ 7) - étude ARCADIA 1

Critères de jugement secondaires hiérarchisés lors de la phase d'induction	Némolizumab 30 mg Q4W (n = 406)	Placebo (n = 210)	Différence ajustée (%) [IC95%]	Valeur de p
Critère n°1 : Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score PP-NRS entre l'inclusion et S16				
n (%)	187 (46,1)	39 (18,6)	27,5 [19,4 ; 35,7]	< 0,0001
Critère n°2 : Pourcentage de patients ayant un score PP-NRS < 2 à la semaine 16				
n (%)	113 (27,8)	16 (7,6)	20,3 [13,8 ; 26,8]	< 0,0001
Critère n°3 : Pourcentage de patients avec une amélioration de ≥ 4 du score SD-NRS à S16				
n (%)	171 (42,5)	47 (22,4)	19,7 [11,2 ; 28,2]	< 0,0001
Critère n°4 : Pourcentage de patients avec une amélioration du score PP-NRS ≥ 4 à S4				
n (%)	115 (28,3)	15 (7,1)	21,2 [14,8 ; 27,6]	< 0,0001
Critère n°5 : Pourcentage de patients ayant un score PP-NRS < 2 à la semaine 4				
n (%)	51 (12,6)	6 (2,9)	9,7 [5,2 ; 14,2]	< 0,0001
Critère n°6 : Pourcentage de patients avec une amélioration du score PP-NRS ≥ 4 à S2				
n (%)	84 (20,7)	8 (3,8)	16,9 [11,5 ; 22,3]	< 0,0001
Critère n°7 : Pourcentage de patients avec une amélioration du score PP-NRS ≥ 4 à S1				
n (%)	25 (6,2)	4 (1,9)	4,3 [0,9 ; 7,7]	= 0,0177
Critère n°8 : Pourcentage de patients répondeurs EASI-75 et ayant une amélioration du score PP-NRS ≥ 4 à S16				
n (%)	105 (25,9)	24 (11,4)	14,5 [7,6 ; 21,5]	< 0,0001
Critère n°9 : Pourcentage de patients répondeurs IGA et ayant une amélioration du score PP-NRS ≥ 4 à S16				
n (%)	88 (21,7)	21 (10,0)	11,8 [5,3 ; 18,3]	= 0,0003

Résultats exploratoires de la période d'entretien (S16 à S48)

À titre indicatif, à la semaine 48, les pourcentages de répondeurs IGA 0 ou 1 et EASI-75 ont été dans les différents groupes :

- groupe de patients traités par némolizumab 30 mg Q4S répondeurs à S16 et randomisés dans le groupe traité par némolizumab 30 mg Q4S lors de la période d'entretien (némolizumab Q4S → némolizumab Q4S) (n = 90) :
 - répondeurs IGA 0/1 : 69,3 %,
 - répondeurs EASI-75 : 70,1 %,
- groupe de patients traités par némolizumab 30 mg Q4S répondeurs à S16 et randomisés dans le groupe traité par némolizumab 30 mg Q8S lors de la période d'entretien (némolizumab Q4S → némolizumab Q8S) (n = 91) :
 - répondeurs IGA 0/1 : 60,5 %,
 - répondeurs EASI-75 : 65,8 %,
- groupe de patients traités par némolizumab 30 mg Q4S répondeurs à S16 et randomisés dans le groupe traité par placebo lors de la période d'entretien (némolizumab Q4S → placebo) (n = 91) :
 - répondeurs IGA 0/1 : 55,9 %,
 - répondeurs EASI-75 : 55,2 %,

- groupe de patients traités par placebo, qui avaient répondu au placebo à S16, et qui ont continué à recevoir le placebo en période d'entretien (placebo → placebo) (n = 100) :
 - répondeurs IGA 0/1 : 60,2 %,
 - répondeurs EASI-75 : 53,9 %.

3.2.3 Résultats de l'étude ARCADIA 2

Population de l'étude

Un total de 787 patients a été randomisé, dont 522 patients dans le groupe némolizumab et 265 patients dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients étaient comparables entre les 2 groupes. L'âge moyen était de 35,0 ans, 16,8 % des patients inclus étaient des adolescents et 51,6 % des patients étaient de sexe féminin.

Les caractéristiques de la DA à l'inclusion étaient

- une affection modérée (score IGA = 3) pour 68,2 % des patients et sévère (IGA = 4) pour 31,8 % des patients ;
- un score EASI moyen de 27,48 ;
- un score de prurit maximal moyen NRS hebdomadaire de 7,08 ;
- un score moyen DLQI de 14,4 ;
- une étendue de l'atteinte cutanée de la DA de 44,73 % de la surface corporelle.

La quasi-totalité des patients du groupe némolizumab (98,1 %) et placebo (98,5 %) avaient reçu des traitements topiques pour la DA avant inclusion dans l'étude. Il s'agissait principalement du furoate de mometasone (DC de groupe III) : respectivement 56,9 % et 59,6 % ; et du tacrolimus monohydrate (inhibiteur de la calcineurine) : respectivement 26,6 % et 27,9 %. A noter que 59,3 % avaient déjà reçu un traitement systémique pour la DA avant l'inclusion.

À la semaine 16 :

- 235 patients traités par némolizumab et considérés comme répondeurs ont été randomisés pour recevoir du némolizumab Q4W (n = 79), Q8W (n = 78) ou un placebo (n = 78) pendant la période de d'entretien (population ITT). Parmi les 235 patients randomisés, 198 (84,3 %) ont terminé la période d'entretien,
- 85 patients traités par placebo, qui avaient répondu au placebo à la semaine 16, ont continué à recevoir le placebo en période d'entretien (réaffectés au placebo).

Résultats sur les critères de jugement principaux (ITT et PP-NRS initial ≥ 7)

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

- **sur la réponse IGA 0/1 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion** : 37,7 % dans le groupe némolizumab vs 26,0 % dans le groupe placebo, soit une différence ajustée de 12,2 % entre les deux groupes (IC_{97,5%} = [4,6 ; 19,8] ; p = 0,0006).
- **sur la réponse EASI 75** : 42,1 % dans le groupe némolizumab vs 30,2 % dans le groupe placebo, soit une différence ajustée de 12,5 % entre les deux groupes (IC_{97,5%} = [4,6 ; 20,3] ; p = 0,0006).

Les résultats observés dans la population atteinte de prurit sévère (score PP-NRS initial ≥ 7) ont été cohérents avec ceux observés dans la population ITT :

- sur la réponse IGA 0/1 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion : 36,7 % dans le groupe némolizumab vs 22,0 % dans le groupe placebo, soit une différence ajustée de 14,9 % entre les deux groupes (IC_{97,5 %} = [5,6 ; 24,3] ; p = 0,0008).
- sur la réponse EASI-75 : 41,1 % dans le groupe némolizumab vs 25,0 % dans le groupe placebo, soit une différence ajustée de 16,3 % entre les deux groupes (IC_{97,5 %} = [6,6 ; 26,0] ; p = 0,0004).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (ITT et PP-NRS initial ≥ 7)

Le némolizumab a été supérieur au placebo sur l'ensemble des 9 critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués dans la population ITT et dans la population avec un prurit sévère à l'inclusion (PP-NRS ≥ 7). Les résultats dans la population ITT sont présentés dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés (population ITT) - étude ARCADIA 2

Critères de jugement secondaires hiérarchisés lors de la phase d'induction	Némolizumab 30 mg Q4W (n = 522)	Placebo (n = 265)	Différence ajustée (%) [IC95%]	Valeur de p
Critère n°1 : Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score PP-NRS entre l'inclusion et S16				
n (%)	214 (41,0)	48 (18,1)	23,2 [16,1 ; 30,3]	< 0,0001
Critère n°2 : Pourcentage de patients ayant un score PP-NRS < 2 à la semaine 16				
n (%)	148 (28,4)	30 (11,3)	17,1 [10,9 ; 23,3]	< 0,0001
Critère n°3 : Pourcentage de patients avec une amélioration de ≥ 4 du score SD-NRS à S16				
n (%)	175 (33,5)	43 (16,2)	17,5 [10,8 ; 24,3]	< 0,0001
Critère n°4 : Pourcentage de patients avec une amélioration du score PP-NRS ≥ 4 à S4				
n (%)	136 (26,1)	14 (5,3)	20,9 [15,6 ; 26,1]	< 0,0001
Critère n°5 : Pourcentage de patients ayant un score PP-NRS < 2 à la semaine 4				
n (%)	83 (15,9)	7 (2,6)	13,2 [9,0 ; 17,4]	< 0,0001
Critère n°6 : Pourcentage de patients avec une amélioration du score PP-NRS ≥ 4 à S2				
n (%)	88 (16,9)	5 (1,9)	15,1 [11,0 ; 19,2]	< 0,0001
Critère n°7 : Pourcentage de patients avec une amélioration du score PP-NRS ≥ 4 à S1				
n (%)	35 (6,7)	1 (0,4)	6,4 [3,8 ; 9,1]	< 0,0001
Critère n°8 : Pourcentage de patients répondeurs EASI-75 et ayant une amélioration du score PP-NRS ≥ 4 à S16				
n (%)	120 (23,0)	26 (9,8)	13,4 [7,6 ; 19,2]	< 0,0001
Critère n°9 : Pourcentage de patients répondeurs IGA et ayant une amélioration du score PP-NRS ≥ 4 à S16				
n (%)	107 (20,5)	23 (8,7)	12,1 [6,6 ; 17,6]	< 0,0001

Les résultats observés dans la population atteinte de prurit sévère (score PP-NRS initial ≥ 7) ont été cohérents avec ceux observés dans la population ITT. Les résultats dans la population atteinte de prurit sévère sont présentés dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 : Résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés (population PP-NRS initial ≥ 7) - étude ARCADIA 2

Critères de jugement secondaires hiérarchisés lors de la phase d'induction	Némolizumab 30 mg Q4W (n = 316)	Placebo (n = 164)	Différence ajustée (%) [IC95%]	Valeur de p
Critère n°1 : Pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score PP-NRS entre l'inclusion et S16				
n (%)	153 (48,4)	35 (21,3)	27,1 [17,5 ; 36,6]	< 0,0001
Critère n°2 : Pourcentage de patients ayant un score PP-NRS < 2 à la semaine 16				
n (%)	85 (26,9)	14 (8,5)	18,4 [11,0 ; 25,8]	< 0,0001
Critère n°3 : Pourcentage de patients avec une amélioration de ≥ 4 du score SD-NRS à S16				
n (%)	135 (42,7)	34 (20,7)	21,9 [12,5 ; 31,4]	< 0,0001
Critère n°4 : Pourcentage de patients avec une amélioration du score PP-NRS ≥ 4 à S4				
n (%)	96 (30,4)	13 (7,9)	22,5 [15,0 ; 29,9]	< 0,0001
Critère n°5 : Pourcentage de patients ayant un score PP-NRS < 2 à la semaine 4				
n (%)	35 (11,1)	2 (1,2)	9,9 [5,5 ; 14,3]	< 0,0001
Critère n°6 : Pourcentage de patients avec une amélioration du score PP-NRS ≥ 4 à S2				
n (%)	61 (19,3)	5 (3,0)	16,3 [10,5 ; 22,1]	< 0,0001
Critère n°7 : Pourcentage de patients avec une amélioration du score PP-NRS ≥ 4 à S1				
n (%)	27 (8,5)	1 (0,6)	8,0 [4,2 ; 11,8]	= 0,0004
Critère n°8 : Pourcentage de patients répondeurs EASI-75 et ayant une amélioration du score PP-NRS ≥ 4 à S16				
n (%)	85 (26,9)	17 (10,4)	16,6 [8,9 ; 24,3]	< 0,0001
Critère n°9 : Pourcentage de patients répondeurs IGA et ayant une amélioration du score PP-NRS ≥ 4 à S16				
n (%)	75 (23,7)	17 (10,4)	13,4 [5,9 ; 21,0]	= 0,0004

Résultats exploratoires de la période d'entretien (S16 à S48)

À titre indicatif, à la semaine 48, les pourcentages de répondeurs IGA 0 ou 1 et EASI-75 ont été dans les différents groupes :

- groupe de patients traités par némolizumab 30 mg Q4S répondeurs à S16 et randomisés dans le groupe traité par némolizumab 30 mg Q4S lors de la période d'entretien (némolizumab Q4S → némolizumab Q4S) (n = 65) :
 - répondeurs IGA 0/1 : 43,6 %,
 - répondeurs EASI-75 : 71,4 %,
- groupe de patients traités par némolizumab 30 mg Q4S répondeurs à S16 et randomisés dans le groupe traité par némolizumab 30 mg Q8S lors de la période d'entretien (némolizumab Q4S → némolizumab Q8S) (n = 69) :
 - répondeurs IGA 0/1 : 52,5 %,
 - répondeurs EASI-75 : 74,2 %,
- groupe de patients traités par némolizumab 30 mg Q4S répondeurs à S16 et randomisés dans le groupe traité par placebo lors de la période d'entretien (némolizumab Q4S → placebo) (n = 63) :
 - répondeurs IGA 0/1 : 43,6 %,
 - répondeurs EASI-75 : 64,9 %,

- groupe de patients traités par placebo, qui avaient répondu au placebo à S16, et qui ont continué à recevoir le placebo en période d'entretien (placebo → placebo) (n = 68) :
 - répondeurs IGA 0/1 : 52,5 %,
 - répondeurs EASI-75 : 74,6 %.

3.2.4 Etude ARCADIA CYCLO (en association aux DC, patients adultes en échec de la ciclosporine)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III de 24 semaines, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal est de démontrer la supériorité du némolizumab en association aux DC, par rapport au placebo associé aux DC, chez des adultes atteints de DA modérée à sévère **insuffisamment contrôlés ou ayant des contre-indications à la ciclosporine**.

L'étude comprenait une période de traitement de 16 semaines en double aveugle, au cours de laquelle les patients recevaient le némolizumab 30 mg Q4S (après une dose de charge de 60 mg reçue à J1) ou le placebo. Une période de suivi sans traitement de 8 semaines (jusqu'à la semaine 24) était prévue uniquement pour les patients qui n'entraient pas dans l'étude d'extension ARCADIA LTE.

Les patients ont continué à utiliser un traitement topique de fond, qui devait être ajustée en fonction de l'activité de la maladie et de la tolérance, tout au long de l'étude.

L'étude a débuté le 18/02/2022 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 14/04/2023.

Critères d'inclusion

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- adulte au moment de l'inclusion,
- diagnostic de DA depuis au moins 2 ans lors de la visite de sélection selon les critères de l'« American Academy of Dermatology » (AAD),
- score EASI ≥ 16 et score IGA ≥ 3 à l'inclusion,
- étendue de l'atteinte cutanée de la DA supérieure à 10 % de la surface corporelle à la visite d'inclusion,
- score moyen d'intensité du prurit PP NRS ≥ 4 à l'inclusion,
- réponse insuffisante aux traitements topiques ou utilisation de thérapies systémiques pour le contrôle de la DA dans les 6 mois précédant la visite de sélection
- en échec de la ciclosporine selon critères suivants :
 - réponse inadéquate à un traitement par ciclosporine définie par l'échec de contrôle de la maladie au cours d'un traitement de 6 semaines à une dose allant de 2,5 à 5 mg/kg/jour ou nécessitant une dose supérieure à 5 mg/kg/jour ou une durée supérieure à la durée de prescription (> 1 an),
 - antécédent d'intolérance ou de toxicité non acceptable,
 - contre-indication à un traitement par ciclosporine.

Traitements reçus

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

- **Groupe némolizumab Q4S** : némolizumab 30 mg administré par voie SC toutes les 4 semaines, après une dose initiale de charge de 60 mg (deux injections de 30 mg) à J1, en addition aux DC.
- **Groupe placebo Q4S** : placebo en SC toutes les 2 semaines, après une dose initiale de charge (deux injections) à J1, en addition aux DC.

Des DC et/ou inhibiteurs de la calcineurine de puissance faible et/ou moyenne ont été administrés de façon concomitante dans les groupes némolizumab et placebo pendant au moins 14 jours avant l'entrée dans l'étude et ont été poursuivis pendant l'étude. En fonction de l'activité de la maladie, ces traitements concomitants pouvaient être diminués progressivement et/ou arrêtés à la discrétion de l'investigateur.

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

Critères de jugement

Les critères de jugement principaux dans les deux études étaient :

- la réponse EASI-75 à S16,
- le pourcentage de patients atteignant une réduction ≥ 4 points sur le score moyen de prurit maximal PP-NRS entre l'inclusion et S16.

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

Les analyses ont été réalisées dans la population en intention de traiter (ITT).

Méthode d'analyse des résultats

La multiplicité des tests liée aux deux critères de jugement principaux a été prise en compte en utilisant une méthode de hiérarchisation des critères, dans laquelle la réponse EASI-75 a été testée en 1^{er} critère au seuil de significativité de 5 % puis la réponse PP-NRS ≥ 4 .

Population de l'étude

Un total de 276 patients a été randomisé, dont 138 patients dans le groupe némolizumab et 138 patients dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. L'âge moyen était de 37,2 ans et 52,2 % des patients étaient de sexe masculin.

Les caractéristiques de la DA à l'inclusion étaient :

- une affection modérée (score IGA = 3) pour 73,6 % des patients et sévère (IGA = 4) pour 26,4 % des patients ;
- un score EASI moyen de 30,43 ;
- un score de prurit maximal moyen NRS hebdomadaire de 7,44 ;
- un score moyen DLQI de 15,6.

Le pourcentage de patients ayant eu recours à au moins 1 immunosuppresseur pour la DA a été de 89,1 %. Il s'agissait principalement de ciclosporine (75,35 %), de corticoïdes systémiques (48,2 %) et d'anti-JAK (7,95 %). Les raisons les plus fréquemment évoquées pour l'arrêt du traitement par

ciclosporine comprenaient l'intolérance ou la toxicité liée à l'exposition (72,0 %), une réponse inadéquate ou une perte de réponse (17,8 %).

Résultats sur les critères de jugement principaux (population ITT)

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

- **sur la réponse EASI 75** : 47,1 % dans le groupe némolizumab vs 34,8 % dans le groupe placebo, soit une différence ajustée de 12,2 % entre les deux groupes ($IC_{95\%} = [0,7 ; 23,6]$; $p = 0,040$),
- **sur la réponse PP-NRS avec une réduction d'au moins 4 points par rapport à l'inclusion** : 39,1 % dans le groupe némolizumab vs 17,4 % dans le groupe placebo, soit une différence ajustée de 21,7 % entre les deux groupes ($IC_{95\%} = [11,4 ; 32,0]$; $p < 0,001$).

3.2.5 Etude ARCADIA LTE

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude d'extension (en cours), non comparative, de 200 semaines (4 ans) des études de phases III ARCADIA 1, ARCADIA 2 et ARCADIA CYCLO (ainsi que les patients issus des phases II – non décrites dans l'avis), dont l'objectif est d'évaluer la tolérance (objectif principal) et le maintien de l'efficacité à long terme chez des adultes et adolescents atteints de DA modérée à sévère.

L'étude a débuté le 19/12/2019 (1^{er} patient inclus) et à ce jour, on dispose uniquement des résultats avec un gel des données au 30/09/2022 (soit à 56 semaines de traitement). La date prévue de publication du rapport de l'étude est prévue pour début 2027.

Les nouveaux patients recevaient une dose de charge en 2 injections SC de 30 mg administrées le jour 1 (placebo si besoin de manière à maintenir l'aveugle) puis tous recevaient 30 mg toutes les 4 semaines (Q4S) pendant une durée maximale de 196 semaines, avec la dernière dose administrée à la semaine 196.

L'étude d'extension a distingué les populations suivantes selon les traitements reçus dans les études initiales :

- Population précédemment traitée par némolizumab (tous patients ayant reçu avant l'inclusion dans la LTE au moins une dose de némolizumab) :
 - némolizumab en continu ($n = 792$) : patients avec un intervalle < 12 semaines entre la dernière dose de némolizumab dans l'étude initiale et la première dose dans l'étude LTE,
 - re-traitement ($n = 170$) : intervalle ≥ 12 semaines entre la dernière dose de némolizumab dans l'étude initiale et la première dose dans l'étude LTE.
- Population naïve de némolizumab ($n = 536$) (patients issus des groupes placebo).
- Etude en aveugle en cours ($n = 242$), incluant les patients provenant d'une étude en aveugle en cours.

Le critère de jugement principal était un critère de tolérance, dont les résultats sont présentés en partie 3.3.

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

Données exploratoires à la semaine 56 (incluant la période initiale des études ARCADIA 1 et 2 et de l'étude ARCADIA CYCLO)

A noter que sur les 1751 patients inclus, 422 (24,1 %) ont interrompu le traitement. Dans l'ensemble, les raisons les plus fréquentes de l'arrêt du traitement étaient la demande du patient (n = 233, 13,3 %) et la survenue d'EI (n = 67, 3,8 %).

A titre indicatif, à la semaine 56, les pourcentages de répondeurs IGA 0 ou 1 et EASI-75 ont été dans les différents groupes :

- dans la population totale (patients naïfs et non naïfs de némolizumab, n = 1740) :
 - répondeurs IGA 0 ou 1 : 23,9 % à la semaine 0 de l'étude LTE et 48,9 % à la semaine 56,
 - répondeurs EASI-75 : 33,7 % à la semaine 0 de l'étude LTE et 75,6 % à la semaine 56,
- dans la population naïve de némolizumab (n = 536) :
 - répondeurs IGA 0 ou 1 : 17,7 % à la semaine 0 de l'étude LTE et 49,0 % à la semaine 56,
 - répondeurs EASI-75 : 24,0 % à la semaine 0 de l'étude LTE et 78,7 % à la semaine 56,
- dans la population précédemment traitée par némolizumab (n = 962) :
 - répondeurs IGA 0 ou 1 : 28,5 % à la semaine 0 de l'étude LTE et 47,1 % à la semaine 56,
 - répondeurs EASI-75 : 38,1 % à la semaine 0 de l'étude LTE et 73,0 % à la semaine 56.

3.2.6 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études ARCADIA 1, ARCADIA 2 et ARCADIA CYCLO dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire DLQI. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

Etudes cliniques

- ➔ **Etudes ARCADIA 1 et 2 (en association aux DC chez l'adulte et l'adolescent ≥ 12 ans)**
 - **Période d'induction de 16 semaines**

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

- 49,7 % dans le groupe némolizumab 30 mg Q4S et 45,5 % dans le groupe placebo dans l'étude ARCADIA 1,
- 41,4 % dans le groupe némolizumab 30 mg Q4S et 44,5 % dans le groupe placebo dans l'étude ARCADIA 2.

Les EI les plus fréquemment rapportés (fréquence ≥ 5 %) dans le groupe némolizumab 30 mg Q4S versus placebo ont été :

- aggravation de la DA : 12,2 % versus 10,6 % dans l'étude ARCADIA 1 et 7,1 % versus 5,7 % dans l'étude ARCADIA 2,
- de l'asthme : 5,4 % versus 4,0 % dans l'étude ARCADIA 1.

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

- 20,0 % (123/616) dans le groupe némolizumab 30 mg Q4S et 13,1 % (42/321) dans le groupe placebo, dans l'étude ARCADIA 1,
- 12,9 % (67/519) dans le groupe némolizumab 30 mg Q4S et 11,0 % (29/263) dans le groupe placebo, dans l'étude ARCADIA 2.

Les EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur les plus fréquemment rapportés (ont été dans le groupe némolizumab 30 mg Q4W versus placebo :

- urticaire : 1,2 % versus 0,0 % dans l'étude ARCADIA 2,
- asthme : 1,0 % versus 0,8 % dans l'étude ARCADIA 2 et 2,4 % versus 2,5 % dans l'étude ARCADIA 1,
- œdème périphérique : 0,8 % versus 0,4 % dans l'étude ARCADIA 2.

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

- ARCADIA 1 : 1,0 % (n = 6 ; un léiomyome utérin, un cancer des glandes salivaires, une radiculopathie lombaire, une colique néphrétique, deux DA) dans le groupe némolizumab 30 mg Q4S et 1,2 % (n = 4, une pneumonie post COVID-19 et trois DA) dans le groupe placebo,
- ARCADIA 2 : 2,5 % (n = 13 ; dont 3 DA) dans le groupe némolizumab 30 mg Q4S et 1,1 % (n = 3 ; une maladie coronarienne, une hernie inguinale, une appendicite et une sinusite chronique) dans le groupe placebo.

• Période d'entretien (semaine 16 à 48) et période de suivi (jusqu'à 56 semaines)

Les données présentées sont issues d'une analyse groupée ayant combiné les données des études ARCADIA 1 et ARCADIA 2 durant la phase d'entretien (semaine 16 à 48) et la période de suivi (jusqu'à 56 semaines).

Pour rappel, les 507 patients qui étaient répondeurs à la semaine 16 dans les études ARCADIA 1 et 2 ont été re-randomisés (1 : 1 : 1) dans les 3 groupes de traitements : némolizumab Q4S (n = 169), némolizumab Q8S (n = 169) et placebo (n = 169).

A la semaine 48 (période d'entretien en double-aveugle), le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI, respectivement dans les groupes némolizumab Q4S, némolizumab Q8S et placebo a été de 53,5 %, 53,9 % et de 58,3 %.

Les EI les plus fréquemment rapportés (fréquence ≥ 5 %) dans les différents groupes ont été :

- dans le groupe némolizumab Q4S : la COVID-19 (7,6 %), l'aggravation de la DA (7,6 %), une rhinopharyngite (8,2 %),
- dans le groupe némolizumab Q8S : la COVID-19 (7,8 %), l'aggravation de la DA (6,6 %), une rhinopharyngite (4,8 %),
- dans le groupe placebo : la COVID-19 (11,3 %), l'aggravation de la DA (10,7 %), une rhinopharyngite (7,1 %), une infection des voies respiratoires supérieures (6,0 %).

Les EI considérés comme liés au traitement par l'investigateur ont été observé respectivement chez 10,6 %, 12,0 % et 10,7 % des patients.

Les EI considérés comme liés au traitement par l'investigateur les plus fréquemment rapportés dans les différents groupes ont été :

- dans le groupe némolizumab Q4S : l'asthme (1,8 %), l'aggravation de la DA (2,9 %), une dyspnée (1,2 %),
- dans le groupe némolizumab Q8S : l'asthme (1,2 %), l'aggravation de la DA (1,8 %), l'acné (1,2 %),
- dans le groupe placebo : l'asthme (1,2 %), l'aggravation de la DA (1,8 %), l'acné (0,6 %).

Globalement, à la semaine 56 (fin de la période de suivi), les EI les plus fréquemment rapportés sous némolizumab ont été similaires à ceux observés à la semaine 16.

→ Etude ARCADIA CYCLO (en association aux DC chez des patients adultes en échec de la ciclosporine)

Au cours des 24 premières semaines de traitement (période d'induction en double-aveugle), le pourcentage de patients ayant rapporté un EI a été de 51,8 % dans le groupe némolizumab et de 51,1 % dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 5,0$ %) dans le groupe némolizumab versus placebo ont été :

- rhinopharyngite : 9,5 % versus 10,2 % ;
- l'aggravation de la DA : 7,3 % versus 4,4 % ;
- la COVID-19 : 5,1 % versus 2,9 %.

Un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur a été observé chez 9,5 % (13/137) dans le groupe némolizumab et 10,9 % (15/137) dans le groupe placebo.

Les EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur les plus fréquemment rapportés ($\geq 1,0$ %) dans le groupe némolizumab versus placebo ont été :

- l'aggravation de la DA : 2,2 % versus 2,2 % ;
- une amygdalite : 0,0 % versus 1,5 % ;
- l'asthme : 0,0 % versus 1,5 % ;
- une asthénie : 0,0 % versus 1,5 %.

Durant la même période, le pourcentage de patients ayant eu un EIG a été de 2,2 % dans le groupe némolizumab (n = 3/137 patients) et 1,5 % dans le groupe placebo (n = 2/137 patients).

RCP

Les effets indésirables les plus fréquents dans la dermatite atopique et le prurigo nodulaire sont l'hypersensibilité de type I (1,1 % ; comprend l'urticaire 1,0 % et l'angioedème 0,1 %) et les réactions au site d'injection (1,2 %). D'autres effets indésirables, tels que céphalées (7,0 %), dermatite atopique (4,6 %), eczéma (3,8 %) et eczéma nummulaire (3,5 %), ont été rapportés dans le prurigo nodulaire.

PGR

Le résumé des risques du PGR de NEMLUVIO (némolizumab) (version 2.0, 18/12/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Aucun
Risques importants potentiels	- Aucun
Informations manquantes	- Utilisation pendant la grossesse - Tolérance à long terme au-delà d'une année de traitement

3.4 Modification du parcours de soins

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

NEMLUVIO (némolizumab) n'est pas susceptible de modifier le parcours de soins.

3.5 Programme d'études

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

→ **Dans l'indication évaluée**

Sans objet.

→ **Dans d'autres indications**

Une étude est en cours dans le prurit associé à la maladie rénale chronique (CKD-aP).

4. Discussion

Le laboratoire sollicite le remboursement de NEMLUVIO (némolizumab) dans l'indication de l'AMM chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus dans le traitement de la DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique.

Le némolizumab (NEMLUVIO) a été évalué comparativement au placebo et en association aux DC, dans 3 études cliniques de phase III, randomisées, en double-aveugle et multicentriques :

- les études **ARCADIA 1 et 2**, de protocoles similaires, ont été réalisées chez des **adultes ou adolescents âgés ≥ 12 ans** ayant une DA modérée à sévère **nécessitant un traitement systémique**, soit en traitement systémique de 1^{re} intention ;
- dans l'étude **ARCADIA CYCLO**, les patients étaient des **adultes en échec de la ciclosporine**, soit au stade de la stratégie actuellement recommandé par la Commission de la transparence pour les anti-interleukines et les anti-JAK.

Il convient, cependant, de noter que les recommandations françaises (2025)¹⁵ et européennes (2022)²² ont fait évoluer la place de la ciclosporine dans la stratégie thérapeutique en préconisant l'ensemble des traitements systémiques au même stade de la stratégie après échec des traitements topiques et de la photothérapie avec une recommandation de haut grade pour la ciclosporine, les anti-IL et les anti-JAK, et une recommandation de faible grade pour l'azathioprine, le méthotrexate et en traitement de secours.

La dose recommandée par l'AMM est de 60 mg (deux injections SC de 30 mg) de némolizumab à la semaine 0, suivie de 30 mg toutes les 4 semaines pour la phase d'induction. Une fois la réponse clinique obtenue, la dose d'entretien de némolizumab recommandée est de 30 mg toutes les 8 semaines. Dans les 3 études, les critères de jugement principaux et secondaires, pour lesquels le risque alpha a été contrôlé, ont été évalués après 16 semaines de traitement à la dose de 30 mg toutes les 4 semaines (après une dose de charge de 60 mg). Dans les ARCADIA 1 et 2, après la semaine 16, les patients ont été randomisés pour recevoir un traitement d'entretien à la dose de 30 mg toutes les 4 semaines ou toutes les 8 semaines ou pour recevoir le placebo jusqu'à la semaine 48. Par conséquent, les données concernant la dose d'entretien de 30 mg toutes les 4 semaines sont exploratoires.

Les études **ARCADIA 1 et 2 ont inclus respectivement 941 et 787 patients, dont 15 % d'adolescents environ**. A l'inclusion, la quasi-totalité des patients avait déjà reçu un traitement topique et plus de la moitié des patients (66,5 % dans ARCADIA 1 et 63,3 % dans ARCADIA 2) avait reçu un traitement systémique. Il s'agissait de la ciclosporine pour 14,1 % des patients dans l'étude ARCADIA 1 et de 14,0 % des patients dans l'étude ARCADIA 2.

Dans les deux études, les résultats ont été comparables avec la démonstration de la supériorité du némolizumab 30 mg toutes les 4 semaines par rapport au placebo sur les 2 critères de jugement principaux :

- **Réponse IGA 0/1²⁶ avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion :**
 - ARCADIA 1 : 35,6 % vs 24,6 % respectivement, soit une différence ajustée de 11,5 % (IC_{97,5%} = [4,7 ; 18,3] ; p = 0,0003).
 - ARCADIA 2 : 37,7 % vs 26,0 % , soit une différence ajustée de 12,2 % (IC_{97,5%} = [4,6 ; 19,8] ; p = 0,0006).
- **Réponse EASI-75 :**
 - ARCADIA 1 : 43,5 % vs 29 % respectivement, soit une différence ajustée de 14,9 % entre les deux groupes (IC_{97,5%} = [7,8 ; 22,0] ; p < 0,001).
 - ARCADIA 2 : 42,1 % dans le groupe némolizumab vs 30,2 % dans le groupe placebo, soit une différence ajustée de 12,5 % entre les deux groupes (IC_{97,5%} = [4,6 ; 20,3] ; p = 0,0006).

Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués à S16, la supériorité du némolizumab par rapport au placebo a été démontrée pour l'ensemble des 9 critères dans les deux études ARCADIA 1 et 2. Ces critères comprenaient notamment l'amélioration d'au moins 4 points du score de prurit PP-NRS et du score de sommeil SD-NRS à la semaine 16.

Dans l'ensemble, l'amplitude des réponses obtenues par rapport au placebo sur ces critères était de l'ordre de 18 % à 25 % de répondants dans l'étude ARCADIA 1 et de 18 % à 23 % de répondants dans l'étude ARCADIA 2.

Le protocole de ces 2 études prévoyait également l'évaluation d'autres critères de jugement secondaires lors de la phase d'entretien en double-aveugle (à S48). Néanmoins en l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, ils sont considérés comme exploratoires. Ces résultats suggèrent un maintien des réponses IGA 0/1 et EASI-75 observées à la semaine 16 jusqu'à la semaine 48.

L'étude **ARCADIA CYCLO** (n = 276) est une étude de 16 semaines qui a comparé, en association aux DC, le némolizumab au placebo, chez des adultes ayant une DA modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication) de la ciclosporine. La quasi-totalité des patients avait déjà reçu un traitement immunosuppresseur (89,1 %). Il s'agissait de la ciclosporine pour 75,4 % des patients. Les raisons les plus fréquemment évoquées pour l'arrêt du traitement par ciclosporine comprenaient l'intolérance ou la toxicité liée à l'exposition (72,0 %), une réponse inadéquate ou une perte de réponse (17,8 %).

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

- la réponse EASI-75, avec une différence ajustée de 12,2 % (47,1 % dans le groupe némolizumab versus 34,8 % dans le groupe placebo) ;
- la réponse PP-NRS avec une réduction ≥ 4 points à S16 par rapport à l'inclusion, avec une différence ajustée de 21,7 % (39,1 % dans le groupe némolizumab versus 17,4 % dans le groupe placebo).

Les résultats exploratoires d'une étude d'extension en cours (ARCADIA LTE) des études ARCADIA 1, ARCADIA 2 et ARCADIA CYCLO, suggèrent le maintien des réponses cliniques jusqu'à la semaine 56, avec une administration de 30 mg de némolizumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines.

Le profil de tolérance de NEMLUVIO (némolizumab) est principalement caractérisé par des EI d'aggravation de DA, de rhinopharyngite ou d'infections des voies aériennes supérieures ce qui est cohérent avec le profil des autres anti-interleukines (dupilumab, tralokinumab et lébrikizumab). On note également une aggravation de l'asthme et des réactions allergiques telles que l'urticaire et l'angioedème et des réactions au site d'injection. Les données de tolérance à long terme sont actuellement limitées à la semaine 56 de l'étude ARCADIA LTE ne montrant pas de modification du profil de

²⁶ Lésions blanchies ou presque blanchies.

tolérance observé à la semaine 16 des études ARCADIA 1, 2 ou ARCADIA CYCLO. La publication des résultats finaux de cette étude avec un recul de 200 semaines prévues est attendu pour début 2027.

Au total, les études sont de bonne qualité méthodologique avec une hiérarchisation des critères de jugement principaux et d'une série de critères de jugement secondaires, ce qui a permis la démonstration d'une supériorité par rapport au placebo après 16 semaines de traitement, sur des critères de sévérité (réponse IGA 0 ou 1 et réponse EASI-75) et d'évaluation du prurit (réduction du PP-NRS \geq 4) cliniquement pertinents, et avec des différences statistiquement significatives. Toutefois, dans les études ARCADIA 1 et 2, la quantité d'effet observée entre le némolizumab et le placebo a été modeste pour l'ensemble des critères de jugement, en particulier sur les critères de jugement principaux (réponse IGA 0 ou 1 avec une amélioration \geq 2 points par rapport à l'inclusion et réponse EASI-75) avec des différences de répondeurs versus placebo de l'ordre de 12 % à 15 % alors que les hypothèses de ces études prévoient des différences de l'ordre de 18 % à 30 %. Dans l'étude ARCADIA CYCLO, la même remarque peut être faite, avec des différences de répondeurs versus placebo sur les critères de jugement principaux (EASI-75 et réduction du PP-NRS \geq 4 points) de l'ordre de 12 % à 22 % alors que les hypothèses de cette étude prévoient des différences de l'ordre de 20 % à 40 %.

La qualité de vie des patients a été appréciée à l'aide d'une échelle validée et pertinente (DLQI) permettant l'appréciation globale de l'impact de la maladie sur la qualité de vie. Cependant, ces analyses effectuées sans contrôle de l'inflation du risque alpha sont exploratoires et ne permettent pas de conclure sur ce critère. Ceci est regrettable compte tenu de l'altération importante de la qualité de vie des patients atteints de DA modérée à sévère avec notamment un retentissement sur le bien être psychologique, émotionnel et les relations sociales.

Il est regrettable que la réponse EASI-90 n'ait pas été évaluée parmi les critères de jugement secondaires hiérarchisés, alors même qu'elle représente un standard de réponse attendue pour l'évaluation des médicaments dans la dermatite atopique, notamment au regard des résultats obtenus avec molécules les plus récentes.

Il convient de noter que l'efficacité du némolizumab en monothérapie n'a pas été étudiée.

On ne dispose pas de donnée versus ciclosporine ou anti-JAK ou anti-IL 4/13 (notamment le dupilumab), qui sont désormais recommandés en France et en Europe au même stade de la stratégie thérapeutique en tant que traitements systémiques de 1^{re} intention après échec des dermocorticoïdes. Cependant, les anti-interleukines et les anti-JAK n'ayant pas été comparés à la ciclosporine, la Commission avait considéré que leur place dans la stratégie restait après échec de la ciclosporine (périmètre de remboursement actuel) dans l'attente de la publication des nouvelles recommandations françaises en 2025.

Dans la mesure où le dupilumab était disponible chez l'adulte depuis septembre 2017 et l'adolescent âgés de 12 ans et depuis août 2019 (extension d'AMM chez l'adolescent), une comparaison au dupilumab était attendue. Compte tenu des différences de stratégie thérapeutique et de disponibilité du dupilumab chez l'adulte et l'adolescent, des études séparées pour ces deux populations auraient été plus appropriées. Il convient de noter par ailleurs que les adolescents représentaient seulement environ 15 % des effectifs des études ARCADIA 1 et 2, ce qui limite la transposabilité des résultats dans cette population.

Les résultats intermédiaires de l'étude d'extension ARCADIA LTE avec un suivi allant jusqu'à 56 semaines (sur les 200 semaines prévues), ont suggéré un maintien de l'efficacité par rapport à l'inclusion. Toutefois, compte tenu de la nature exploratoire des résultats, de l'absence de comparaison au placebo, du nombre important de patients (n = 422, 24,1 %) ayant interrompu le traitement, ce qui peut

conduire à un biais surestimant l'effet du traitement observé, il ne peut être tiré de conclusion sur le maintien de l'efficacité à long terme.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance versus placebo, mais des limites en termes de transposabilité des résultats (notamment chez les adolescents qui n'ont représenté que 14 à 17 % des effectifs des études) et en l'absence de données comparatives robustes par rapport à la ciclosporine (à partir de 16 ans) et aux traitements systémiques (anti-IL ou anti-JAK), notamment le dupilumab, il n'est pas démontré d'impact supplémentaire de NEMLUVIO (némolizumab) sur la morbidité et la qualité de vie au regard des alternatives disponibles.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

5.1.1 Chez l'adulte

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

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

Le némolizumab a été évalué uniquement en association aux dermocorticoïdes.

Toutefois, compte tenu des nouvelles recommandations françaises ou internationales qui ont modifié la place des traitements systémiques, en particulier celle de la ciclosporine, la Commission souhaite réévaluer la place de NEMLUVIO (némolizumab) et des autres traitements systémiques de la dermatite atopique dans la stratégie thérapeutique à la lumière des prochaines recommandations françaises sur la prise en charge de la dermatite atopique.

5.1.2 Chez l'adolescent

Compte tenu de la toxicité de la ciclosporine, contre-indiquée chez les moins de 16 ans, la Commission considère que NEMLUVIO (némolizumab), est un traitement systémique de **1^{ère} ligne à réserver aux formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent à partir de 12 ans, en échec des traitements topiques.**

En l'absence de comparaison aux autres interleukines (dupilumab, tralokinumab et lébrikizumab) et à aux anti-JAK (upadacitinib et abrocitinib) actuellement disponibles chez l'adolescent, la place du

némolizumab par rapport à ces médicaments ne peut être précisée. Comme chez l'adulte, le choix du traitement systémique de 1^{ère} ligne doit prendre en compte la sévérité de la maladie, les caractéristiques du patient, les antécédents de traitements, les risques d'intolérance et les contre-indications aux différents traitements disponibles.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

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

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

5.3 Service Médical Rendu

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

5.3.1 Chez l'adulte

- La dermatite atopique n'est habituellement pas une maladie grave mais dans ses formes modérées à sévères, elle a un impact important sur la qualité de vie des patients et un fort retentissement psycho-social.
- NEMLUVIO 30 mg (némolizumab), solution injectable en stylo prérempli, est un médicament à visée symptomatique suspensif.
- Faute de comparaison directe à la ciclosporine, son rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi chez les adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en échec des traitements topiques et naïfs de ciclosporine. Chez les patients en échec, intolérants ou ayant une contre-indication à la ciclosporine, son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Cette spécialité est un traitement systémique de 2^e ligne, à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine (cf. 5.1). Le némolizumab a été évalué uniquement en association aux dermocorticoïdes.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie dans ses formes sévères nécessitant un traitement systémique et de son impact important sur la qualité de vie des patients ;

- de la prévalence de la maladie (entre 2 et 5 % de la population) ;
- du besoin médical qui est partiellement couvert chez l'adulte et l'adolescent atteint de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique ;
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact démontré versus placebo à la semaine 16 chez l'adulte et l'adolescent âgés \geq 12 ans :
 - sur la morbidité (notamment sur les réponses IGA 0 ou 1, EASI-75 et prurit), en association aux dermocorticoïdes, chez des patients en échec, intolérants ou ayant une contre-indication à la ciclosporine ;
 - mais sans impact supplémentaire démontré sur la morbidité versus ciclosporine et les autres traitements systémiques ;
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ;
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins et le parcours de vie ou de soins du patient ;

NEMLUVIO (némolizumab) 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 NEMLUVIO 30 mg (némolizumab), solution injectable en stylo prérempli, est :

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

La Commission donne :

- **un avis favorable à l'inscription de NEMLUVIO 30 mg (némolizumab), solution injectable en stylo prérempli, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine et aux posologies de l'AMM,**
- **un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations cliniques couvertes par l'indication de l'AMM.**

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

5.3.2 Chez l'adolescent \geq 12 ans

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

- NEMLUVIO 30 mg (némolizumab), solution injectable en stylo prérempli, est un médicament à visée symptomatique suspensif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement systémique de 1^{ère} ligne à réserver aux formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent (à partir de 12 ans) en échec des traitements topiques (cf. 5.1). Le némolizumab a été évalué uniquement en association aux dermocorticoïdes.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie dans ses formes sévères nécessitant un traitement systémique et de son impact important sur la qualité de vie des patients ;
- de la prévalence importante de la maladie chez l'adolescent (14,3 %) ;
- du besoin médical qui est partiellement couvert chez l'adolescent atteint de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique ;
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact démontré versus placebo à la semaine 16 chez l'adolescent âgés ≥ 12 ans :
 - sur la morbidité (notamment sur les réponses IGA 0 ou 1, EASI-75 et prurit), en association aux dermocorticoïdes, chez des patients nécessitant un traitement systémique ;
 - mais sans impact supplémentaire démontré sur la morbidité versus les autres traitements systémiques ;
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ;
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins et le parcours de soins ou de vie du patient ;

NEMLUVIO (némolizumab) 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 NEMLUVIO 30 mg (némolizumab), solution injectable en stylo prérempli, est important dans l'indication de l'AMM chez l'adolescent à partir de 12 ans.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de NEMLUVIO 30 mg (némolizumab), solution injectable en stylo prérempli, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez l'adolescent à partir de 12 ans dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

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

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

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

5.4.1 Chez l'adulte

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

Compte tenu :

- de la démonstration dans des études de phase III de bonne qualité méthodologique, ayant inclus des adultes et des adolescents à partir de 12 ans (14 à 17 % des effectifs) atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en association aux dermocorticoïdes :
 - de la supériorité du némolizumab par rapport au placebo, sur les réponses IGA 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 points, EASI-75 et réduction du PP-NRS ≥ 4 (évaluation du prurit) après 16 semaines de traitement (critères de jugement hiérarchisés) (étude ARCADIA 1 et 2) ;
 - de la supériorité du némolizumab par rapport au placebo sur les réponses EASI-75 et réduction du PP-NRS ≥ 4 après 16 semaines de traitement chez des patients adultes insuffisamment contrôlés ou ayant des contre-indications à la ciclosporine (étude ARCADIA CYCLO) ;
 - de la supériorité du némolizumab par rapport au placebo sur la réduction du SD-NRS ≥ 4 points (évaluation de la qualité du sommeil), après 16 semaines de traitement dans les études ARCADIA 1 et 2 ;
- de la taille modeste des effets observés versus placebo ;
- des résultats exploratoires (non comparatifs) suggérant le maintien des réponses cliniques (IGA 0 ou 1 et EASI-75) jusqu'à 56 semaines de suivi chez les patients traité par némolizumab ;
- du profil de tolérance à moyen terme du némolizumab principalement marqué par des réactions d'hypersensibilité de type I et des réactions au site d'injection ;

mais :

- de l'absence de comparaison à la ciclosporine et aux autres traitements systémiques anti-interleukines, notamment le dupilumab (comparaison réalisable chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans), et anti-JAK actuellement disponibles ;
- de l'absence de données à long terme au-delà de 56 semaines compte tenu des risques de tolérance liés à l'immunosuppression (infections graves, cancer) ;

la Commission considère que NEMLUVIO 30 mg (némolizumab), solution injectable en stylo prérempli, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine, celle-ci comportant d'autres anti-interleukines (dupilumab, tralokinumab et lébrikizumab) et des anti-JAK (baricitinib, upadacitinib et abrocitinib).

→ Dans le périmètre non retenu pour le remboursement

Sans objet.

5.4.2 Chez l'adolescent ≥ 12 ans

Compte tenu :

- de la démonstration dans des études de phase III de bonne qualité méthodologique, ayant inclus des adultes et des adolescents à partir de 12 ans (14 à 17 % des effectifs) atteints de

dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en association aux dermocorticoïdes :

- de la supériorité du némolizumab par rapport au placebo, sur les réponses IGA 0 ou 1 avec une amélioration ≥ 2 points, EASI-75 et la réduction du PP-NRS ≥ 4 (évaluation du prurit) après 16 semaines de traitement (critères de jugement hiérarchisés) (étude ARCADIA 1 et 2) ;
- de la supériorité du némolizumab par rapport au placebo sur les réponses EASI-75 et réduction du PP-NRS ≥ 4 après 16 semaines de traitement chez des patients adultes insuffisamment contrôlés ou ayant des contre-indications à la ciclosporine (étude ARCADIA CYCLO) ;
- de la supériorité du némolizumab par rapport au placebo sur la réduction du SD-NRS ≥ 4 points (évaluation de la qualité du sommeil), après 16 semaines de traitement dans les études ARCADIA 1 et 2 ;
- de la taille modeste des effets observés versus placebo ;
- des résultats exploratoires (non comparatifs) suggérant le maintien des réponses cliniques (IGA 0 ou 1 et EASI-75) jusqu'à 56 semaines de suivi chez les patients traité par némolizumab, ;
- du profil de tolérance à moyen terme du némolizumab principalement marqué par des réactions d'hypersensibilité de type I et des réactions au site d'injection ;

mais :

- de l'absence de comparaison aux autres traitements systémiques anti-interleukines, notamment le dupilumab, et anti-JAK actuellement disponibles ;
- de l'absence de données à long terme au-delà de 56 semaines compte tenu des risques de tolérance liés à l'immunosuppression (infections graves, cancer) ;

la Commission considère que NEMLUVIO 30 mg (némolizumab), solution injectable en stylo prérempli, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des adolescents (≥ 12 ans) atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique celle-ci comportant d'autres anti-interleukines (dupilumab, tralokinumab et lébrikizumab) et des anti-JAK (upadacitinib et abrocitinib).

5.5 Population cible

5.5.1 Chez l'adulte

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

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

Une étude observationnelle transversale (EPI AWARE, avis DUPIXENT du 11 juillet 2018) a été réalisée en 2016 chez les adultes atteints de DA dans plusieurs pays, notamment en France (n = 9 964). Elle a permis d'estimer la prévalence de la DA chez l'adulte à 3,6 %. Cette estimation est cohérente avec les données de la littérature estimant la prévalence de la DA en Europe entre 2 et 5 % de la population adulte. Après extrapolation à la population adulte française, le nombre de patients adultes atteints de DA peut être estimé en France à 2,1 millions en 2021.

Dans une seconde étude transversale (Global AWARE²⁷, avis DUPIXENT du 11 juillet 2018) réalisée chez 764 patients atteints de DA vus en consultation par des médecins généralistes, dermatologues ou allergologues exerçant en ville ou à l'hôpital, le pourcentage des formes modérées et sévères a été estimé à 43 % (35,7 % de formes modérées et 7,2 % de formes sévères) selon le score IGA et 52 % (40,2 % de formes modérées et 12,5 % de formes sévères) selon le SCORAD, soit une population de patients atteints de DA modérée à sévère de l'ordre de 900 000 patients à 1,1 million de patients.

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

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

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

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

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

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

Sans objet.

5.5.2 Chez l'adolescent ≥ 12 ans

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

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

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

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

En l'absence de données disponibles spécifiques à l'adolescent, le nombre de patients atteints d'une DA sévère éligibles à un traitement systémique est approximé par celui observé chez l'adulte. Ainsi, dans l'étude Global AWARE-Census, 37,4 % des patients ayant une dermatite atopique sévère avaient reçu un traitement systémique dans les 12 mois précédant leur inclusion dans l'étude. Ainsi, 8 406 patients adolescents avec une forme sévère de DA seraient éligibles à un traitement systémique.

²⁷ L'étude Global AWARE-Census (« Adults With Atopic dermatitis Reporting on their Experience ») est une étude observationnelle, internationale, multicentrique dont l'objectif était de quantifier la population de patients adultes de 18 à 65 ans souffrant de dermatite atopique légère, modérée à sévère et la population de patients candidats à un traitement systémique en France, Allemagne, Italie, Espagne, au Royaume-Unis et au Canada. Deux cent quatre-vingt-cinq médecins ont participé à cette étude dont 85 en France ayant inclus 764 patients français.

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

La population cible est estimée à 10 500 patients.

5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude en cours ARCADIA LTE (résultats attendus pour 2027) dans un délai maximum de 5 ans.

Sur la base de ces résultats attendus dans un délai maximal de 5 ans, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

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

La Commission recommande le statut de médicament d'exception pour NEMLUVIO (némolizumab) dans cette indication.

→ Autres demandes

Compte tenu des nouvelles recommandations françaises et internationales qui ont modifié la place des traitements systémiques, en particulier celle de la ciclosporine, la Commission souhaite réévaluer la place de NEMLUVIO (némolizumab) et des autres traitements systémiques de la dermatite atopique dans la stratégie thérapeutique à la lumière de ces nouvelles recommandations sur la prise en charge de la dermatite atopique.