

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Sommaire du rapport d'examen clinique

DUPIBUMAB (DUPIXENT)

(Sanofi-Aventis Canada)

Indication : Dermatite atopique modérée à grave

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	Finale (passages caviardés)
Date de publication :	Juillet 2018
Longueur du rapport :	14 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Médicament	Dupilumab (Dupixent)
Indication	Le traitement des patients adultes atteints de dermatite atopique modérée à grave chez qui la maladie n'est pas adéquatement maîtrisée par des traitements topiques sur ordonnance ou quand ces traitements ne sont pas appropriés. Dupixent peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques.
Demande de remboursement	Conformément à l'indication
Forme pharmaceutique	Solution pour injection sous-cutanée
Date de l'avis de conformité	30-11-17
Fabricant	Sanofi-Aventis Canada

Sommaire

Introduction

La dermatite atopique est une forme héréditaire courante d'exéma caractérisée par une démangeaison grave de la peau (prurit) qui entraîne de la rougeur et de l'enflure¹. La dermatite atopique touche habituellement le creux poplité (peau repliée derrière les genoux) et la fosse cubitale (face antérieure des coudes), mais peut aussi se retrouver sur le visage, le cou et les mains. La dermatite atopique est une maladie de la peau inflammatoire, récurrente et chronique qui nuit souvent à la qualité de vie. L'Association canadienne de dermatologie indique que la prévalence de la dermatite atopique au cours de la vie est de 17 % chez la population canadienne, et des données probantes donnent à penser que la prévalence a augmenté au cours des 30 dernières années¹⁻³.

La dermatite atopique entraîne une altération de la fonction de barrière de la peau et une réduction de la capacité de rétention d'eau de la peau; cela occasionne la sécheresse de la peau, qui doit être traitée au moyen de pratiques particulières d'hydratation, de bains et de nettoyage. Même s'il n'est pas possible de guérir de la dermatite atopique, il existe de nombreuses options thérapeutiques pour aider les patients à prendre en charge leur maladie. La majorité des patients traitent la dermatite atopique en ayant recours à des méthodes de soins de la peau générales, en évitant les irritants cutanés et en appliquant des traitements topiques anti-inflammatoires. La prise en charge de la maladie varie selon la gravité et la réponse de la personne aux traitements courants comme les corticostéroïdes topiques (CST) et les inhibiteurs topiques de la calcineurine (ITC). La dermatite atopique est couramment associée à des infections secondaires de la peau et aux médicaments anti-infectieux couramment utilisés pour les traiter. Si les traitements de première intention courants ne parviennent pas à atténuer la dermatite atopique, les patients peuvent avoir recours à la photothérapie, à un traitement systémique utilisé hors indication comme un traitement immunosuppresseur, ou à un traitement d'usage autorisé dans d'autres maladies cutanées (comme le psoriasis).

Dupixent (dupilumab) est un anticorps monoclonal entièrement humain offert en solution administrée par injection sous-cutanée. Le dupilumab inhibe la signalisation de

l'interleukine-4 (IL-4) et de l'interleukine-13 (IL-13) en se liant spécifiquement à la sous-unité IL-4R α . L'IL-4 et l'IL-13 sont des cytokines importantes qui interviennent dans la libération de cytokines pro-inflammatoires. Dupixent est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de dermatite atopique modérée à grave chez qui la maladie n'est pas adéquatement maîtrisée par des traitements topiques sur ordonnance ou quand ces traitements ne sont pas appropriés. Dupixent peut être utilisé avec ou sans CST.

L'objectif de cet examen est d'effectuer une revue systématique des effets bénéfiques et néfastes du dupilumab (Dupixent) dans le traitement des patients adultes atteints de dermatite atopique modérée à grave chez qui la maladie n'est pas adéquatement maîtrisée par des traitements topiques sur ordonnance ou quand ces traitements ne sont pas appropriés.

Résultats et interprétation

Études retenues

La revue systématique porte sur trois essais contrôlés randomisés (ECR) de phase III considérés comme des essais pivots par le fabricant (SOLO 1⁴, SOLO 2⁵ et LIBERTY AD CHRONOS⁶). Un ECR additionnel commandité par le fabricant a également satisfait aux critères d'inclusion de la revue systématique (LIBERTY AD CAFÉ⁷).

SOLO 1 et SOLO 2 sont des essais randomisés à groupes parallèles, contrôlés par placebo et menés en double insu sur une durée de 16 semaines. Les patients des essais SOLO ont été recrutés mondialement et répartis aléatoirement pour recevoir 600 mg de dupilumab au jour 1 suivis de 300 mg par semaine par injection sous-cutanée pendant 16 semaines, 600 mg de dupilumab au jour 1 suivis d'une injection de 300 mg aux deux semaines pendant 16 semaines ou une injection sous-cutanée de placebo chaque semaine. La revue systématique se concentre sur la posologie recommandée par Santé Canada, qui est de 300 mg de dupilumab aux deux semaines. Dans les essais SOLO 1 et SOLO 2, 671 patients et 708 patients ont été répartis aléatoirement. À la fin des 16 semaines de l'essai, les patients étaient soit suivis pendant 12 semaines additionnelles ou transférés vers un essai ouvert ou une étude sur le traitement d'entretien. L'essai LIBERTY AD CHRONOS est similaire aux essais SOLO, mais d'une durée de 52 semaines et, peu importe le groupe de traitement, les patients sont traités en concomitance par un CST modérément puissant quotidiennement sur les surfaces de la peau comportant des lésions actives. Cet essai compte 740 patients d'Amérique du Nord, d'Europe et d'Asie qui ont été répartis aléatoirement. Au moment où le rapport de l'étude clinique a été publié, les données de 623 patients étaient disponibles. Les patients inscrits à l'essai ont été traités durant 52 semaines et ont soit été suivis pendant 12 semaines supplémentaires ou ont été transférés vers une étude de prolongation ouverte. LIBERTY AD CAFÉ est un essai de 16 semaines similaire à LIBERTY AD CHRONOS dans le cadre duquel 325 patients ont été répartis aléatoirement dans l'un des trois groupes de traitement tout en recevant également un CST. Les patients de LIBERTY AD CAFÉ ont été recrutés en Europe et devaient avoir été traités par la cyclosporine A (CSA) et avoir manifesté une réponse inadéquate, une intolérance ou une toxicité inacceptable à la CSA, ou n'avoir jamais reçu de traitement par la CSA et ne pas y être admissibles en raison de contraindications médicales ou autres.

Généralement, les études sont dotées d'une méthodologie rigoureuse et diverses mesures ont été prises pour éviter les biais. Or, la validité interne est potentiellement compromise par l'absence de certaines données; en effet, il manque jusqu'à 50 % des données pour

certaines critères d'évaluation secondaires. De plus, plusieurs critères d'évaluation secondaires ne comportent pas de valeurs de différence minimale importante sur le plan clinique (DMIC), limitant ainsi la capacité à tirer des conclusions quantitatives concernant l'importance clinique. De plus, la validité externe des études est limitée par l'utilisation de groupes placebo; par conséquent, aucune information sur l'efficacité relative du dupilumab par rapport à un traitement de référence n'a pu être obtenue de ces essais. Au moment de la préparation de cet examen, il n'était possible d'évaluer aucune des études de suivi prolongées.

Efficacité

La gravité de la dermatite atopique est évaluée au moyen de la proportion de patients présentant une amélioration d'au moins 75 % depuis le début de l'étude à l'Eczema Area and Severity Index (EASI-75) (Indice d'étendue et de gravité de l'exéma), de l'évaluation globale réalisée par l'investigateur (IGA) et de l'outil d'évaluation de la gravité de la dermatite atopique (SCORAD). L'EASI-75 à la semaine 16 est le critère d'évaluation principal de l'efficacité (ou l'un des principaux) dans toutes les études. Cette proportion s'est avérée constamment plus grande dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo; la différence de proportion varie parmi les essais de 32,3 % (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 24,75 à 39,94) à 45,7 % (IC à 95 %, 35,72 à 55,66). On note que chaque essai a produit des résultats statistiquement significatifs ($P < 0,0001$). La proportion de patients ayant un score à l'IGA de 0 ou de 1 et une réduction d'au moins deux points entre le début de l'étude et la semaine 16 est un deuxième critère d'évaluation principal dans SOLO 1, SOLO 2 et LIBERTY AD CHRONOS, et un critère d'évaluation secondaire dans LIBERTY AD CAFÉ. Cette proportion s'est avérée constamment plus grande dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo; la différence de proportion varie de 26,3 % (IC à 95 %, 14,95 à 37,65) à 27,7 % (IC à 95 %, 20,18 à 35,17). On note que chaque essai a produit des résultats statistiquement significatifs ($P < 0,0001$). Même si aucune DMIC pertinente n'a été trouvée dans la recherche documentaire pour l'IGA chez les patients atteints de dermatite atopique, le clinicien expert consulté dans le cadre de cet examen a indiqué que les résultats sont pertinents sur le plan clinique. La variation en pourcentage du SCORAD entre le début de l'étude et la semaine 16 est un critère d'évaluation secondaire dans les quatre essais. La variation en pourcentage de la moyenne des moindres carrés (MC) à partir du début de l'étude est plus importante dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo. Dans tous les essais, la différence entre les moyennes des MC au SCORAD entre les groupes dupilumab et placebo varie de -27,7 (IC à 95 %, -33,46 à -21,90) à -32,9 (IC à 95 %, -39,70 à -26,06) et est statistiquement significative ($P < 0,0001$) à la semaine 16. L'essai LIBERTY AD CHRONOS prévoit une évaluation additionnelle à la semaine 52 où tous les résultats en matière d'efficacité demeurent constants et statistiquement significatifs ($P < 0,0001$). Les analyses de sensibilité montrent des différences numériques mineures, mais l'importance statistique demeure constante. L'analyse des sous-groupes pour la dermatite atopique modérée et la dermatite atopique grave révèle une plus grande efficacité dans les groupes dupilumab que dans les groupes placebo à la fois pour l'EASI-75 et l'IGA.

Les symptômes de la dermatite atopique ont été évalués au moyen d'une échelle d'évaluation numérique du prurit (NRS) et d'une échelle de l'exéma du point de vue du patient (POEM). La proportion de patients présentant une amélioration (réduction) d'au moins quatre points de la moyenne hebdomadaire des scores quotidiens les plus élevés à l'échelle NRS du prurit entre le début de l'étude et la semaine 16 est l'un des critères d'évaluation secondaires de toutes les études. Comparativement au placebo, la proportion

de patients dans le groupe dupilumab était statistiquement plus grande ($P < 0,0001$) dans tous les essais; la différence entre les groupes varie de 26,5 % (IC à 95 %, 19,13 % à 33,87 %) à 39,1 % (IC à 95 %, 28,53 % à 49,65 %). Des résultats similaires ont été observés eu égard à la proportion de patients présentant une amélioration (réduction) d'au moins trois points de la moyenne hebdomadaire des scores quotidiens les plus élevés à l'échelle NRS du prurit entre le début de l'étude et la semaine 16. L'essai LIBERTY AD CHRONOS prévoit une évaluation additionnelle à la semaine 52 pour l'échelle NRS du prurit, et les résultats se sont avérés constants et statistiquement significatifs ($P < 0,0001$). La variation en pourcentage du score de l'échelle POEM entre le début de l'étude et la semaine 16 est un critère d'évaluation secondaire additionnel dans les quatre essais. La variation de la moyenne des MC à partir du début de l'étude est plus importante dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo. Dans tous les essais, la différence entre les moyennes des MC du score à l'échelle POEM entre les groupes dupilumab et placebo varie de -6,5 (IC à 95 %, -8,02 à -5,01) à -7,6 (IC à 95 %, -9,29 à -5,97) et est significative sur les plans statistique ($P < 0,0001$) et clinique (DMIC = 3,4⁸). Même si le score à l'échelle NRS du prurit est statistiquement significatif, aucune information sur la validité ou la DMIC propre à la dermatite atopique n'a été trouvée dans la recherche documentaire, mais le clinicien expert a indiqué que les résultats sont pertinents sur le plan clinique.

La qualité de vie liée la santé est évaluée en tant que critère d'évaluation secondaire dans tous les essais au moyen de la variation du score de l'échelle de qualité de vie DLQI (Dermatology Life Quality Index) et du questionnaire EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D) entre le début de l'étude et la semaine 16. La variation de la moyenne des MC à partir du début de l'étude est plus importante dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo. Dans tous les essais, la différence de variation de la moyenne des MC à partir du début de l'étude du score de l'échelle DLQI entre les groupes dupilumab et placebo varie de -4,0 (IC à 95 %, -5,16 à -2,80) à -5,7 (IC à 95 %, -6,86 à -4,47) et est statistiquement significative ($P < 0,0001$) et potentiellement pertinente sur le plan clinique selon la fourchette de DMIC allant de 2,2 à 6,9. L'essai LIBERTY AD CHRONOS prévoit une évaluation additionnelle à la semaine 52 pour l'échelle DLQI, et les résultats se sont avérés constants et statistiquement significatifs ($P < 0,0001$). En ce qui concerne le score d'utilité de l'EQ-5D, la variation de la moyenne des MC à partir du début de l'étude est numériquement plus importante dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo dans les essais SOLO et LIBERTY AD CHRONOS. Dans ces trois essais, la différence de variation de la moyenne des MC à partir du début de l'étude au score d'utilité du questionnaire EuroQol 5-Dimensions 3-Levels (EQ-5D-3L) entre les groupes dupilumab et placebo varie de 0,060 (IC à 95 %, 0,02 à 0,10) à 0,167 (IC à 95 %, 0,12 à 0,21). La différence entre les moyennes des MC est statistiquement significative ($P < 0,0001$) dans SOLO 1 et SOLO 2, et bien qu'aucune DMIC propre à la dermatite atopique n'existe, les résultats des essais sont pertinents sur le plan clinique selon la DMIC générale pour l'EQ-5D, qui varie de 0,033 à 0,074. La variation du score à l'échelle visuelle analogique EQ-5D entre le début de l'étude et la semaine 16 est statistiquement significative ($P < 0,0001$) dans SOLO 1, SOLO 2 et LIBERTY AD CHRONOS.

Effets néfastes

Des événements indésirables (EI) ont été rapportés chez de 65,3 % à 73,6 % des patients du groupe dupilumab et chez de 65,3 % à 71,8 % des patients du groupe placebo. Les EI les plus courants sont ceux de la catégorie des infections et des infestations, et ont touché de 27,5 % à 45,8 % des patients du groupe dupilumab et de 28,4 % à 40,7 % des patients

du groupe placebo. Dans toutes les études, la rhinopharyngite est l'infection/l'infestation la plus courante et a touché de 8,5 % à 20,6 % des patients du groupe dupilumab, et de 7,7 % à 16,7 % des patients du groupe placebo. Les patients inscrits à l'essai LIBERTY AD CAFÉ ont la prévalence la plus élevée d'infections et d'infestations et de rhinopharyngite. Des EI graves ont été rapportés chez de 1,7 % à 4,7 % des patients du groupe dupilumab et chez de 3,5 % à 9,3 % des patients du groupe placebo. [REDACTED]

[REDACTED]. Le retrait en raison d'un EI a été rapporté chez de 0 % à 1,7 % des patients du groupe dupilumab et chez de 0,9 % à 4,7 % des patients du groupe placebo. [REDACTED]

Les EI les plus courants ont trait à une poussée, à une détérioration ou à une aggravation de la dermatite atopique ayant exigé ou prolongé une hospitalisation et se sont produits chez de 7,5 % à 14 % des patients du groupe dupilumab et chez de 14,8 % à 35 % des patients du groupe placebo dans les essais SOLO 1, SOLO 2 et LIBERTY AD CAFÉ^{9,10}. Dans LIBERTY AD CHRONOS, à la semaine 52, 46 % des patients du groupe placebo et 18 % des patients du groupe dupilumab avaient présenté des EI liés à une poussée de la dermatite atopique¹¹. Les essais dans lesquels aucun CST n'était administré (SOLO 1 et SOLO 2) [REDACTED]

Dans les essais SOLO, 21,0 % et 16,1 % des patients du groupe dupilumab et 51,8 % et 52,1 % des patients du groupe placebo ont eu recours à un traitement de secours. Dans les essais LIBERTY AD CHRONOS et LIBERTY AD CAFÉ, 10,9 % et 3,7 % des patients du groupe dupilumab et 34,6 % et 14,8 % des patients du groupe placebo ont eu recours à un traitement de secours. Dans tous les essais, la forme la plus courante de traitement de secours était un CST puissant (groupe III). Dans les essais SOLO, 8,5 % et 13,1 % des patients du groupe dupilumab et 29,1 % et 34,2 % des patients du groupe placebo ont eu recours à un CST puissant. Dans les essais LIBERTY AD CHRONOS et LIBERTY AD CAFÉ, 8,2 % et 2,8 % des patients du groupe dupilumab et 28,3 % et 10,2 % des patients du groupe placebo ont eu recours à un CST puissant. De manière constante dans tous les essais, les troubles oculaires généraux ont touché plus de patients du groupe dupilumab que du groupe placebo, les pourcentages étant respectivement de 3,8 % à 15,0 % et de 0,4 % à 6,5 %.

Place du médicament dans le traitement¹

Le dupilumab, un antagoniste de l'IL-4 et de l'IL-3 qui limite l'activité inflammatoire de type 2 des lymphocytes T auxiliaires, est le premier médicament biologique d'usage autorisé dans le traitement de la dermatite atopique modérée à grave au Canada.

Dans des essais de phase III, le dupilumab s'est avéré efficace dans le traitement de la dermatite atopique pendant 52 semaines⁶. Des données probantes montrent que le dupilumab est efficace chez les patients qui n'ont pas bien répondu à la cyclosporine⁷. Les analyses d'innocuité menées sur 52 semaines n'ont pas révélé de problèmes graves.

Actuellement, les patients dont la maîtrise de la maladie est sous-optimale malgré la prise de mesures appropriées de soins de la peau propres à la maladie (éviter des irritants,

¹Il s'agit ici de l'information communiquée par le clinicien expert consulté par les examinateurs du PCEM dans le cadre de la revue systématique.

émollients, bains à l'eau de Javel, etc.), l'utilisation de CST ou d'ITC, et la photothérapie utilisant les ultraviolets B à bande étroite, se font proposer des médicaments immunosuppresseurs hors indication. Au Canada, le médicament immunosuppresseur le plus souvent choisi est le méthotrexate, suivi de la cyclosporine, de l'azathioprine et du mycophénolate mofétil. En raison de leur toxicité potentielle, ces médicaments sont généralement prescrits en traitement intermittent de la dermatite atopique. Chez certains patients, une partie ou l'ensemble de ces médicaments sont contreindiqués ou présentent des toxicités qui limitent leur utilisation. Également, certains patients ne répondent pas à ces médicaments.

Dans la pratique, le dupilumab sera probablement une option utile pour ces patients qui présentent des contreindications aux médicaments immunosuppresseurs, qui présentent des effets indésirables liés à ces derniers ou qui n'y répondent pas. Il sera également utile pour les patients qui répondent aux médicaments immunosuppresseurs, mais qui nécessitent un traitement systémique continu à long terme.

Conclusion

La revue systématique porte sur quatre essais randomisés et contrôlés par placebo de phase III. Ces derniers incluent des essais de 16 semaines (SOLO 1, SOLO 2 et LIBERTY AD CAFÉ) et un essai de 52 semaines (LIBERTY AD CHRONOS)⁴⁻⁷. SOLO 1, SOLO 2 et LIBERTY AD CHRONOS sont considérés comme des essais pivots par le fabricant et Santé Canada.

De façon constante dans tous les essais, on a observé un pourcentage plus élevé de patients présentant une amélioration (réduction) de la gravité de la dermatite atopique dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo, et ce, de manière statistiquement significative ($P < 0,0001$). Le clinicien expert consulté dans le cadre de cet examen a indiqué que les seuils des critères d'évaluation principaux de l'efficacité (c'est-à-dire la proportion de patients ayant une IGA de 0 ou de 1 [sur une échelle de cinq points] et une réduction d'au moins deux points entre le début de l'étude et la semaine 16, et la proportion de patients ayant un EASI-75) utilisés dans ces études sont pertinents sur le plan clinique. On a également observé des améliorations statistiquement significatives ($P < 0,0001$) dans les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité (dont la réduction des symptômes de la dermatite atopique et la qualité de vie) dans tous les essais.

Les EI les plus courants font partie de la catégorie des infections et des infestations et ont touché de façon similaire les groupes placebo et dupilumab. La prévalence des poussées, de la détérioration ou de l'aggravation de la dermatite atopique ayant exigé ou prolongé une hospitalisation (rapportées comme étant la « dermatite atopique ») est plus importante dans le groupe placebo, dans lequel de 14,8 % à 35 % des patients en ont subies comparativement à de 7,5 % à 14 % des patients du groupe dupilumab dans les essais SOLO 1, SOLO 2 et LIBERTY AD CAFÉ^{9,10}. Dans l'essai LIBERTY AD CHRONOS, à la semaine 52, 46 % des patients du groupe placebo et 18 % des patients du groupe dupilumab avaient subi des EI liés à une poussée de la dermatite atopique¹¹. Les essais où aucun CST n'a été utilisé (SOLO 1 et SOLO 2) [REDACTED]

[REDACTED]. Dans tous les essais, les patients du groupe dupilumab ont présenté plus de cas de troubles oculaires (dont la conjonctivite), de réactions au site d'injection et d'infections par le virus de l'herpès que les patients du groupe placebo.

Il n'y a pas de données probantes permettant d'évaluer les effets à long terme du dupilumab en monothérapie au-delà de 16 semaines de traitement et en polythérapie avec un CST au-delà de 52 semaines. De plus, la revue systématique du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS n'a pas recensé d'essais le comparant à un traitement de référence pour en évaluer l'efficacité et l'innocuité comparativement aux médicaments couramment utilisés en pratique clinique.

Tableau 1 : Résumé des résultats

	SOLO 1		SOLO 2		LIBERTY AD CHRONOS (suivi à la semaine 16)		LIBERTY AD CHRONOS (suivi à la semaine 52)		LIBERTY AD CAFÉ	
	Placébo N = 224	Dupilumab 300 mg aux 2 sem. N = 224	Placébo N = 236	Dupilumab 300 mg aux 2 sem. N = 233	Placébo N = 315	Dupilumab 300 mg aux 2 sem. + CST N = 106	Placébo N = 264	Dupilumab 300 mg aux 2 sem. + CST N = 89	Placébo + CST N = 108	Dupilumab 300 mg aux 2 sem. + CST N = 107
Score IGA de 0 ou 1 et réduction de ≥ 2 points à partir du début de l'étude										
N (%)	23 (10,3)	85 (37,9)	20 (8,5)	84 (36,1)	39 (12,4)	41 (38,7)	33 (12,5)	32 (36,0)	15 (13,9)	43 (40,2)
Différence (%) (IC à 95 %)ª		27,7 (20,2 à 35,2)		27,6 (20,5 à 34,7)		26,3 (16,3 à 36,3)		23,5 (12,7 à 34,2)		26,3 (15,0 à 37,6)
Valeur de pª		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001
EASI-75										
N (%)	33 (14,7)	115 (51,3)	28 (11,9)	103 (44,2)	73 (23,2)	73 (68,9)	57 (21,6)	58 (65,2)	32 (29,6)	67 (62,6)
Différence (%) (IC à 95 %)ª		36,6 (28,6 à 44,6)		32,3 (24,8 à 39,9)		45,7 (35,7 à 55,7)		43,6 (32,5 à 54,6)		33,0 (20,4 à 45,6)
Valeur de pª		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001
SCORAD										
Moyenne au début de l'étude (ÉT)	68,3 (13,9)	66,9 (13,9)	69,2 (14,8)	67,2 (13,4)	66,0 (13,5)	69,3 (15,2)	65,7 (13,3)	69,9 (15,1)	67,0 (12,2)	68,6 (11,9)
N observés/N imputés	97/127	172/52	105/131	193/40	188/127	92/14	101/163	71/18	89/19	103/4
Variation de la moyenne des MC (ET)	-29,0 (3,2)	-57,7 (2,1)	-19,7 (2,5)	-51,1 (2,0)	-36,2 (1,7)	-63,9 (2,5)	-47,3 (2,2)	-69,7 (3,1)	-29,5 (2,6)	-62,4 (2,5)
Différence entre les moyennes des MC (IC à 95 %)ᶜ		-28,7 (-35,8 à -21,5)		-31,4 (-37,4 à -25,4)		-27,7 (-33,5 à -21,9)		-22,4 (-29,4 à -15,3)		-32,9 (-39,7 à -26,1)
Valeur de pᶜ		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001
Réduction de ≥ 4 du score quotidien le plus élevé à l'échelle NRS du prurit										

	SOLO 1		SOLO 2		LIBERTY AD CHRONOS (suivi à la semaine 16)		LIBERTY AD CHRONOS (suivi à la semaine 52)		LIBERTY AD CAFÉ	
	Placébo N = 224	Dupilumab 300 mg aux 2 sem. N = 224	Placébo N = 236	Dupilumab 300 mg aux 2 sem. N = 233	Placébo N = 315	Dupilumab 300 mg aux 2 sem. + CST N = 106	Placébo N = 264	Dupilumab 300 mg aux 2 sem. + CST N = 89	Placébo + CST N = 108	Dupilumab 300 mg aux 2 sem. + CST N = 107
N/N1 (%)	26/212 (12,3)	87/213 (40,8)	21/221 (9,5)	81/225 (36,0)	59/299 (19,7)	60/102 (58,8)	32/249 (12,9)	44/86 (51,2)	13/91 (14,3)	43/94 (45,7)
Différence (%) (IC à 95 %)ª		28,6 (20,6 à 36,5)		26,5 (19,1 à 33,9)		39,1 (28,5 à 49,6)		38,3 (27,0 à 49,7)		31,5 (19,1 à 43,8)
Valeur de pª		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001
Réduction de ≥ 3 du score quotidien le plus élevé à l'échelle NRS du prurit										
N/N1 (%)	38/221 (17,2)	103/220 (46,8)	29/226 (12,8)	117/231 (50,6)	85/306 (27,8)	69/105 (65,7)	40/256 (15,6)	49/88 (55,7)	20/98 (20,4)	57/99 (57,6)
Différence (%) (IC à 95 %)ª		29,6 (21,4 à 37,9)		37,8 (30,0 à 45,6)		37,9 (27,6 à 48,3)		40,1 (28,8 à 51,4)		37,2 (24,6 à 49,8)
Valeur de pª		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001
POEM										
Moyenne au début de l'étude (ÉT)	20,3 (5,89)	19,8 (6,37)	21,0 (5,94)	20,8 (5,49)	20,0 (5,98)	20,3 (5,68)	20,1 (6,03)	20,6 (5,66)	19,1 (5,96)	19,3 (6,21)
N observés/N imputés	96/128	173/51	104/132	196/37	187/128	92/14	99/165	71/18	88/20	103/4
Variation de la moyenne des MC (ET)	-5,1 (0,7)	-11,6 (0,5)	-3,3 (0,6)	-10,2 (0,5)	-5,3 (0,41)	-12,7 (0,6)	-7,0 (0,57)	-14,2 (0,78)	-4,3 (0,62)	-11,9 (0,60)
Différence entre les moyennes des MC (IC à 95 %)ª		-6,5 (-8,0 à -5,0)		-7,0 (-8,4 à -5,6)		-7,4 (-8,8 à -5,9)		-7,2 (-9,0 à -5,4)		-7,6 (-9,3 à -6,0)
Valeur de pª		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001
Score d'utilité à l'EQ-5D										
Moyenne au début de l'étude (ÉT)	0,6 (0,3)	0,6 (0,3)	0,6 (0,3)	0,6 (0,3)	0,6 (0,3)	0,6 (0,3)	S. O.	S. O.	0,7 (0,3)	0,7 (0,3)

	SOLO 1		SOLO 2		LIBERTY AD CHRONOS (suivi à la semaine 16)		LIBERTY AD CHRONOS (suivi à la semaine 52)		LIBERTY AD CAFÉ	
	Placébo N = 224	Dupilumab 300 mg aux 2 sem. N = 224	Placébo N = 236	Dupilumab 300 mg aux 2 sem. N = 233	Placébo N = 315	Dupilumab 300 mg aux 2 sem. + CST N = 106	Placébo N = 264	Dupilumab 300 mg aux 2 sem. + CST N = 89	Placébo + CST N = 108	Dupilumab 300 mg aux 2 sem. + CST N = 107
N observés/N imputés	96/128	173/51	105/131	197/36	188/127	92/14	NR	NR	89/19	103/4
Variation de la moyenne des MC (ET)	0,1 (0,0)	0,2 (0,0)	0,1 (0,0)	0,2 (0,0)	0,2 (0,0)	0,2 (0,0)	NR	NR	-90,0 (79,0)	-8,2 (79,2)
Valeur de $p^{c, d}$		< 0,0001		< 0,0001		0,0058		NR		0,4577
Différence entre les moyennes des MC (IC à 95 %) ^{c, e}		0,1 08 (0,06 à 0,15)		0,17 (0,12 à 0,21)		0,06 (0,02 à 0,10)		NR		81,8 (-134,0 à 297,6)
DLQI										
Moyenne au début de l'étude (ÉT)	14,8 (7,21)	13,9 (7,37)	15,4 (7,69)	15,4 (7,07)	14,7 (7,37)	14,5 (7,31)	15,2 (7,35)	15,0 (7,32)	13,2 (7,60)	14,5 (7,63)
N observés/N imputés	97/127	173/51	105/131	197/36	187/128	92/14	101/163	71/18	89/19	103/4
Variation de la moyenne des MC (ET)	-5,3 (0,5)	-9,3 (0,4)	-3,6 (0,5)	-9,3 (0,4)	-5,8 (0,3)	-10,0 (0,5)	-7,2 (0,4)	-11,4 (0,6)	-4,5 (0,5)	-9,5 (0,5)
Différence entre les moyennes des MC (IC à 95 %) ^c		-4,0 (-5,2 à -2,8)		-5,7 (-6,9 à -4,5)		-4,2 (-5,3 à -3,0)		-4,2 (-5,5 à -2,9)		-5,0 (-6,3 à -3,7)
Valeur de p^c		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001
Abandons										
N (%)	40 (17,9)	16 (7,1)	46 (19,5)	13 (5,6)			52 (16,5)	9 (8,5)	5 (4,6)	0
EIG										
N (%)	11 (5,0)	7 (3,1)	17 (7,3)	4 (1,7)			11 (3,5)	4 (3,6)	10 (9,3)	5 (4,7)

	SOLO 1		SOLO 2		LIBERTY AD CHRONOS (suivi à la semaine 16)		LIBERTY AD CHRONOS (suivi à la semaine 52)		LIBERTY AD CAFÉ	
	Placébo N = 224	Dupilumab 300 mg aux 2 sem. N = 224	Placébo N = 236	Dupilumab 300 mg aux 2 sem. N = 233	Placébo N = 315	Dupilumab 300 mg aux 2 sem. + CST N = 106	Placébo N = 264	Dupilumab 300 mg aux 2 sem. + CST N = 89	Placébo + CST N = 108	Dupilumab 300 mg aux 2 sem. + CST N = 107
RREI										
N (%)	2 (0,9)	4 (1,7)	5 (2,1)	2 (0,8)			15 (4,8)	1 (0,9)	1 (0,9)	0
Effets néfastes notables, N (%)										
Dermatite atopique ^f	67 (30)	30 (13)	81 (35)	32 (14)					16 (14,8)	8 (7,5)
Recours à un traitement de secours										
N (%)	115 (51,8)	48 (21,0)	122 (52,1)	38 (16,1)			120 (38,1)	12 (10,9)	19 (17,6)	4 (3,7)

ANCOVA = analyse de la covariance; CSA = cyclosporine A; CST = corticostéroïdes topiques; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI-75 = amélioration de 75 % au score de l'Eczema Area and Severity Index (EASI) à partir du début de l'étude; EIG = évènement indésirable grave; EQ-5D = questionnaire EuroQol 5-Dimensions; ET = erreur type; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; IGA = évaluation globale réalisée par l'investigateur; MC = moindres carrés; NR = non rapporté; NRS = échelle d'évaluation numérique; POEM = échelle de l'exéma du point de vue du patient; RREI = retrait en raison d'un évènement indésirable; SCORAD = évaluation de la gravité de la dermatite atopique; S. O. = sans objet.

^a La différence est le dupilumab moins le placebo. IC calculé au moyen d'une approximation normale.

^b Les valeurs de *P* proviennent du test de Cochran–Mantel–Haenszel stratifié par région et par gravité de la maladie au début de l'étude (IGA = 3 vs IGA = 4).

^c L'IC avec la valeur de *P* est fondé sur la différence de variation de la moyenne des MC entre les traitements (groupe dupilumab vs groupe placebo) en utilisant un modèle ANCOVA avec la mesure au début de l'étude comme covariable et le traitement, la région et les strates de l'IGA au début de l'étude comme facteurs fixes.

^d La valeur de *P* n'est pas ajustée pour la multiplicité et est présentée à des fins descriptives seulement.

^e La différence/variation en pourcentage entre les moyennes des MC dans LIBERTY AD CAFÉ.

^f Rapportées comme étant une poussée, une détérioration ou une aggravation qui requiert ou prolonge une hospitalisation.

Sources : Simpson, 2016⁹; Blauvelt, 2017¹¹; De Bruin-Weller, 2017¹⁰; les rapports d'études cliniques pour SOLO 1⁴, SOLO 2⁵; LIBERTY AD CHRONOS⁶ et LIBERTY AD CA

