

## **Décision n 2022.0510/DP/SEM du 7 septembre 2022 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité DUPIXENT**

La présidente, par délégation du collège de la Haute Autorité de santé,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;  
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;  
Vu le règlement intérieur du collège ;  
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;  
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire SANOFI AVENTIS pour la spécialité DUPIXENT, reçue le 31 mai 2022 ;  
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;  
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 9 juin 2022 au demandeur ;  
Vu les éléments reçus les 13, 14 et 16 juin 2022 ;  
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 20 juin 2022 au demandeur ;  
Vu la décision de délégation n°2022.0276 du 21 juillet 2022 du collège de la HAS à sa présidente ;  
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 24 août 2022 ;  
Vu l'avis de la commission de la transparence du 31 août 2022 ;

DÉCIDE :

### Article 1<sup>er</sup>

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament DUPIXENT, dans l'indication « Traitement du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique ».

Le laboratoire SANOFI AVENTIS a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées.

Par ailleurs, conformément à l'avis de la commission de la transparence :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. Le prurigo nodulaire (PN) se caractérise par un prurit sévère qui entraîne un frottement et un grattage répétitifs prolongés et souvent incontrôlables aboutissant à des nodules hyperkératosiques sur la peau. Diverses comorbidités associées au PN ont été identifiées dans des séries de cas et des études épidémiologiques, notamment des maladies psychiques, l'obésité, des pathologies endocriniennes/métaboliques, des pathologies auto-immunes/auto-inflammatoires, des troubles cardiovasculaires, des troubles rénaux, le VIH, des tumeurs malignes et l'atopie. Cette maladie altère de façon importante le sommeil et la qualité de vie avec un fort impact physique, fonctionnel, psychologique ou psychiatrique (tels que dépression, anxiété chronique), et peut conduire à de l'absentéisme au travail et des comportements obsessionnels compulsifs. Les données sur l'épidémiologie du PN sont limitées. Néanmoins, des études européennes menées récemment évaluent l'incidence et la prévalence et rapportent une prévalence de 0,008 % dans une population française monocentrique hospitalière.

- Il n'existe pas de traitement approprié. Compte tenu de l'absence d'autorisation de mise sur le marché des comparateurs cliniquement pertinents, de leur efficacité insuffisante, du faible niveau de preuve de leur efficacité au regard des données disponibles pour DUPIXENT, de leur toxicité importante les comparateurs cliniquement pertinents ne peuvent pas être retenus comme des traitements appropriés.
- Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.
- Ce médicament est présumé innovant. Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel en termes d'efficacité (y compris la qualité de vie) et de tolérance ;
- Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert.

Les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique étant ainsi remplis l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

**Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie**

du laboratoire SANOFI AVENTIS

dans l'indication « Traitement du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription réservée aux spécialistes en dermatologie, en allergologie et en médecine interne.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 7 septembre 2022.

*La présidente de la Haute Autorité de santé,*  
P<sup>r</sup> Dominique LE GULUDEC  
*Signé*

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

dupilumab

**DUPIXENT 300 mg**

Solution injectable en seringue préremplie

Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication ne disposant pas d'une AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 31 août 2022

- Dermatite atopique
- Secteur : ville et hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

**L'essentiel**

**Avis favorable** à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : traitement du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>3</b>
<b>2. Indication(s)</b>	<b>3</b>
<b>3. Posologie et mode d'administration</b>	<b>4</b>
<b>4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique</b>	<b>4</b>
4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2 Existence de traitements appropriés	5
4.3 Mise en œuvre du traitement	7
4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	7
4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
<b>5. Conclusions de la Commission</b>	<b>13</b>
<b>6. Recommandation de la Commission</b>	<b>14</b>
<b>7. Informations administratives et réglementaires</b>	<b>14</b>
<b>8. Liste des Annexes</b>	<b>14</b>

## 1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM pour DUPIXENT 300 mg (dupilumab), solution injectable en seringue préremplie, dans l'indication « **traitement du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique** », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

DUPIXENT 300 mg (dupilumab) ne bénéficie pas actuellement d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce mais le laboratoire a déposé une demande d'extension de l'AMM dans cette indication le 4 avril 2022.

Le laboratoire s'est engagé à déposer une demande d'inscription sur les listes mentionnées au premier alinéa de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et à l'article L.162-17 du code de la sécurité sociale dans un délai n'excédant pas 1 mois après l'octroi de l'AMM par décision de la Commission Européenne.

## 2. Indication(s)

### → Indication(s) concernée(s) par la demande d'autorisation d'accès précoce

#### Prurigo nodulaire

**DUPIXENT est indiqué pour le traitement du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.**

### → Autre(s) indication(s) ayant l'AMM non concernée(s) par la demande d'autorisation d'accès précoce

#### Dermatite atopique

- *Adultes et adolescents*

DUPIXENT 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.

- *Enfants âgés de 6 à 11 ans*

DUPIXENT est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique.

#### Asthme

- *Adultes et adolescents*

DUPIXENT est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, voir rubrique 5.1, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.

- *Enfants âgés de 6 à 11 ans*

DUPIXENT est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, voir rubrique 5.1, chez les enfants âgés de 6 à 11 ans qui sont

insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose moyenne à élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.

### **Polypose naso-sinusienne (PNS)**

DUPIXENT est indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie.

## **3. Posologie et mode d'administration**

La dose recommandée de dupilumab pour les patients adultes est une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.

## **4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique**

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de DUPIXENT (dupilumab) dans l'indication concernée.

### **4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter**

Le prurigo nodulaire (PN) est un sous-type de prurigo chronique, c'est-à-dire un prurit chronique d'au moins 6 semaines s'accompagnant de multiples lésions cutanées prurigineuses localisées ou généralisées<sup>1</sup>. Certains mécanismes du prurigo chronique sont bien connus dont la sensibilisation neuronale au prurit et le développement d'un cycle prurit-grattage<sup>1,2,3</sup>, ainsi que l'activation de la voie inflammatoire de type 2<sup>4</sup>.

Le PN se caractérise par un prurit sévère qui entraîne un frottement et un grattage répétitifs<sup>2,3,5</sup>, prolongés et souvent incontrôlables, aboutissant à des nodules hyperkératosiques sur la peau. Les lésions peuvent être groupées, leur nombre peut varier d'une lésion à des centaines<sup>6</sup>. Diverses comorbidités associées au PN ont été identifiées dans des séries de cas et des études épidémiologiques,

<sup>1</sup> Pereira MP, Ständer S. How to define chronic prurigo? *Exp Dermatol.* 2019;28:1455-60

<sup>2</sup> Zeidler C, Athanasios T, Pereira M, Stander H, Yosipovitch G, Stander S. Chronic prurigo of nodular type: A Review. *Acta Derm Venereol.* 2018;98:173-9.

<sup>3</sup> Zeidler C, Yosipovitch G, Ständer S. Prurigo Nodularis and Its Management. *Dermatol Clin.* 2018;36:189-97

<sup>4</sup> Garcovich S, Maurelli M, Gisondi P, Peris K, Yosipovitch G, Girolomoni G. Pruritus as a Distinctive Feature of Type 2 Inflammation. *Vaccines (Basel).* 2021;9:303.

<sup>5</sup> Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, Forner C, Riepe C, Augustin M, et al. European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:1059-65.

<sup>6</sup> Gwillim EC, Nattkemper L, Yosipovitch G. Impact of itch on sleep disturbance in patients with prurigo nodularis. *Acta Derm Venereol.* 2021;101:1-3.

notamment des maladies psychiques, l'obésité, des pathologies endocriniennes/métaboliques, des pathologies auto-immunes/auto-inflammatoires, des troubles cardiovasculaires, des troubles rénaux, le VIH, des tumeurs malignes et l'atopie<sup>3,6,7,8,9</sup>.

La maladie, dont le prurit intense et constant est la manifestation centrale, associé à des sensations de brûlures, de piqûres et de douleurs constantes au niveau des zones affectées<sup>10,11</sup>, altère de façon importante le sommeil et la qualité de vie avec un fort impact physique, fonctionnel, psychologique ou psychiatrique (tels que dépression, anxiété chronique), et peut conduire à de l'absentéisme au travail et des comportements obsessionnels compulsifs<sup>5,10</sup>.

Par ailleurs, le cercle vicieux prurit-grattage exacerbe les lésions et favorise les complications infectieuses<sup>12</sup>.

Les données sur l'épidémiologie du PN sont limitées. Néanmoins, des études européennes ont été menées récemment ayant évalué l'incidence et la prévalence et rapportant :

- un taux d'incidence de 111 pour 100 000 personnes/an en Allemagne<sup>13</sup>.
- une prévalence en Pologne estimée à 6,52 cas pour 100 000 individus en population générale<sup>14</sup>.
- une prévalence de 0,008 % dans une population française monocentrique hospitalière<sup>15</sup>.

**La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.**

## 4.2 Existence de traitements appropriés

### 4.2.1 Stratégie thérapeutique<sup>16</sup>.

Les objectifs de la prise en charge du PN associent le contrôle du prurit et des lésions nodulaires et le traitement de l'étiologie associée, le cas échéant.

**A ce jour, aucun traitement ne dispose d'AMM dans le traitement du prurigo nodulaire.**

La prise en charge repose actuellement sur les recommandations internationales de l'IFSI (*International Forum for the Study of Itch*) qui portent sur la prise en charge du prurit chronique<sup>16</sup>.

L'identification et le traitement d'une étiologie sous-jacente, sont essentiels dans un premier temps dans la prise en charge du patient, bien qu'ils ne suffisent pas au contrôle du PN dans la majorité des cas.

<sup>7</sup> Zeidler C, Ständer S. The pathogenesis of prurigo nodularis-'Super-Itch' in exploration. *Eur J Pain*. 2016;20:37-40.

<sup>8</sup> Belzberg M, Alphonse MP, Brown I, Williams KA, Khanna R, Ho B, et al. Prurigo nodularis is characterized by systemic and cutaneous T helper 22 immune polarization. *J Invest Dermatol*. 2021; 141:2208-18e14 (25 p).

<sup>9</sup> Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006:411-7.

<sup>10</sup> Boozalis E, Tang O, Patel S, Semenov YR, Pereira MP, Stander S, et al. Ethnic differences and comorbidities of 909 prurigo nodularis patients. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:714-9e3 (9 p).

<sup>11</sup> Brenaut E, Halvorsen JA, Dalgard J, Lien L, Balieva F, Sampogna F. The self-assessed psychological comorbidities of prurigo in European patients: a multicentre study in 13 countries. *JEADV*.2019;33:157-62.

<sup>12</sup> 18. Mullins TB, Sharma P, Riley CA, Sonthalia S. Prurigo Nodularis. [Updated 2020 Sep 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.National Institutes of health. 2020;1-14.

<sup>13</sup> Ständer S, Ketz M, Kossack N, Akumo D, Pignot M, Gabriel S, et al. Epidemiology of Prurigo Nodularis compared with Psoriasis in Germany: A Claims Database Analysis. *Acta Derm Venereol*. 2020;100: adv00309p1-6.

<sup>14</sup> Ryczek A, Reich A. Prevalence of Prurigo Nodularis in Poland. *Acta Derm Venereol*. 2020;100: adv00155p1-4.

<sup>15</sup> L.Misery, E.Brenaut, E.Torretton, J.Bonte, S.Bouée Prevalence and management of chronic nodular prurigo (CNPG) in Brittany (France) : estimation by matching two databases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35: e602-e604

<sup>16</sup> Ständer S, Pereira MP, Berger T, Zeidler C, Augustin M, Bobko S, et al. IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. *Itch*. 2020;5: e42 (13 p).

Les recommandations ont déterminé quatre lignes de traitement, avec une association possible de traitements topiques et systémiques **Erreur ! Signet non défini.**

- **Première ligne** : traitements locaux, dont les corticoïdes et les inhibiteurs de la calcineurine topiques et les antihistaminiques.
- **Deuxième ligne** : capsaïcine topique, injection intra-lésionnelle de corticoïdes ou photothérapie, reposant sur un faible niveau de preuve et ayant une utilisation limitée.
- **Troisième ligne** : traitements systémiques hors AMM, tels que des immunosuppresseurs systémiques (méthotrexate et ciclosporine), des gabapentinoïdes et des antidépresseurs. Ces traitements disposent d'un faible niveau de preuve, l'efficacité est souvent faible et les effets indésirables importants, ne permettant pas une utilisation prolongée.
- **Quatrième ligne** : en cas d'échec des traitements précédents, on a recours à différentes molécules en cours de développement telles que **le dupilumab**, le nemolizumab, les antagonistes des récepteurs  $\mu$ -opioïdes, les antagonistes des récepteurs NK1 et la thalidomide (utilisation exceptionnelle dans les cas réfractaires aux autres thérapies mieux tolérées).

Les émoullients sont utilisés en traitement d'appoint à tous les stades de la stratégie.

## 4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de DUPIXENT (dupilumab) sont les traitements systémiques utilisés après échec des traitements topiques, des antihistaminiques ou de la photothérapie.

### 4.2.2.1 Médicaments

Il s'agit des traitements systémiques utilisés en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement (méthotrexate, ciclosporine, gabapentinides et antidépresseurs).

Les médicaments utilisés en 4<sup>ème</sup> ligne (antagonistes des récepteurs  $\mu$ -opioïdes, les antagonistes des récepteurs NK1 et la thalidomide) ne peuvent être considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où il s'agit de médicaments en cours de développement.

### 4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

## ➔ Conclusion

**Il existe pour DUPIXENT (dupilumab) des comparateurs cliniquement pertinents au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce : méthotrexate, ciclosporine, gabapentinoïdes et antidépresseurs.**

## 4.2.3 Traitements appropriés

La ciclosporine et le méthotrexate sont des traitements systémiques qui peuvent être considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents. Compte tenu de l'absence d'autorisation de mise sur le marché des comparateurs cliniquement pertinents, de leur efficacité insuffisante, du faible niveau de preuve de leur efficacité au regard des données disponibles pour DUPIXENT (dupilumab), de leur toxicité importante les comparateurs cliniquement pertinents ne peuvent pas être retenus comme des traitements appropriés.



## → Conclusion

Il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

### 4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.

### 4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

L'ANSM a considéré dans son avis du 09/08/2022 que l'efficacité et la sécurité de DUPIXENT (dupilumab), sont fortement présumées dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

### 4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

#### 4.5.1 Modalité de prise en charge

DUPIXENT (dupilumab) est une nouvelle modalité de prise en charge pour les patients atteints de prurigo nodulaire qui nécessite un traitement systémique :

- le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation des interleukines 4 (IL-4) et 13 (IL-13), deux cytokines majeures impliquées dans la pathogénèse du prurigo nodulaire ;
- c'est le premier traitement systémique biologique pour lequel une demande d'AMM a été déposée dans cette indication.

#### 4.5.2 Données disponibles

##### 4.5.2.1 Efficacité

Le développement clinique de DUPIXENT (dupilumab) dans le traitement du prurigo nodulaire repose sur deux études cliniques de phase III de protocole similaire, EFC 16459 (LIBERTY-PN-PRIME) et EFC 16460 (LIBERTY-PN-PRIME2), d'une durée de 24 semaines, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du dupilumab par rapport au placebo en termes d'efficacité chez des patients adultes atteints de PN **insuffisamment contrôlé par des traitements topiques ou quand ces derniers n'étaient pas recommandés**.

#### Méthode :

Il s'agit d'études randomisées, en double-aveugle, en groupes parallèles, multicentriques, internationales, stratifiées selon les antécédents documentés d'atopie, l'utilisation stable de corticostéroïdes topiques/inhibiteur topique de la calcineurine (CST/ITC) (oui ou non) et la zone géographique.

Les patients inclus ont été randomisés pour recevoir le dupilumab ou le placebo pendant 24 semaines.

#### Critères d'inclusion :

- patients âgés de 18 à 80 ans
- diagnostic de PN réalisé par un dermatologue au moins 3 mois avant la visite de sélection ;
- score moyen de prurit maximal sur l'échelle WI-NRS  $\geq 7$  dans les 7 jours précédant le J1 ;

- minimum de 20 lésions nodulaires sur les deux jambes et/ou les deux bras et/ou le tronc lors de la visite de sélection et au J1 ;
- antécédents d'échec d'un cycle de 2 semaines de corticostéroïdes topiques (DC) de puissance moyenne à forte ou lorsque les DC n'étaient pas médicalement recommandés ;
- application d'une dose stable d'émollient topique (crème hydratante) une ou deux fois par jour durant au moins 5 jours consécutifs sur les 7 jours précédant l'inclusion.

### Groupes de traitements :

- **Groupe dupilumab** : dupilumab 600 mg par voie SC en dose de charge le premier jour, 300 mg toutes les 2 semaines en dose d'entretien.
- **Groupe placebo** : administration selon les mêmes modalités que le dupilumab.

### Critère de jugement principal :

Pourcentage de patients ayant une réduction du score de prurit maximal WI-NRS<sup>17</sup>  $\geq 4$  entre l'inclusion et la semaine 12 (étude LIBERTY PN-PRIME2) ou la semaine 24 (étude LIBERTY PN-PRIME). Dans l'étude LIBERTY PN-PRIME, le critère de jugement principal a été évalué à la semaine 24 compte tenu des résultats de l'étude LIBERTY-PN-PRIME2.

Une réduction moyenne hebdomadaire du score WI-NRS de 4 points représente la différence minimale cliniquement pertinente de ce score.

Les résultats sur le critère de jugement principal ont été analysés dans la population en ITT et ajustés en fonction des antécédents documentés d'atopie, de l'utilisation stable de DC/ICT, de la zone géographique et de l'utilisation initiale d'antidépresseurs.

### Critères de jugement secondaires :

#### LIBERTY PN-PRIME :

Critères de jugement secondaires évalués à la S24 selon l'ordre hiérarchique suivant :

1. Pourcentage de patients ayant présenté un score IGA PN-S<sup>18</sup> de 0 ou 1 ;
2. Pourcentage de variation moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion du score WI-NRS ;
3. Variation moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion de la qualité de vie mesurée le score DLQI<sup>19</sup> ;
4. Variation moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion du score Skin Pain-NRS<sup>20</sup> ;

<sup>17</sup> **WI-NRS (worst-itch numeric rating scale)** : échelle d'évaluation numérique validée de la sévérité des démangeaisons. Le score est compris entre 0 (pas de démangeaison) et 10 (pire démangeaison imaginable).

0 = absence de prurit

1-3 = intensité faible

4-6 = intensité modérée

7-8 = intensité forte

9-10 = intensité très forte

Une variation de 3 à 4 est considérée comme cliniquement significative (MCID).

<sup>18</sup> **IGA PN-S (investigator's global assessment for prurigo nodularis – Severity)** : évaluation globale par l'investigateur du stade du prurigo nodulaire. Le score est compris entre 0 (« clair », 0 nodule) et 4 (« sévère », plus de 100 nodules).

<sup>19</sup> **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.

0-1 = aucun effet sur la vie du patient

2-5 = faible effet sur la vie du patient

6-10 = effet modéré sur la vie du patient

11-20 = effet important sur la vie du patient

21-30 = effet extrêmement important sur la vie du patient

Une variation de 4 est considérée comme cliniquement significative.

<sup>20</sup> **SkinPain-NRS (Skin pain numeric rating scales)** : score mesurant l'intensité de la douleur cutanée. Le score est compris entre 0 (pas de douleur) et 10 (pire douleur possible).

5. Variation moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion du score HADS.

## LIBERTY-PN PRIME2 :

Critères de jugement secondaires évalués à S12 ou S24 selon l'ordre hiérarchique suivant :

1. Pourcentage de patients ayant présenté une réduction du score WI-NRS  $\geq 4$  à S24 ;
2. Pourcentage de patients ayant présenté un score IGA PN-S de 0 ou 1 à S24 ;
3. Pourcentage de variation moyenne du score WI-NRS entre l'inclusion et S24 ;
4. Pourcentage de patients ayant présenté un score IGA PN-S de 0 ou 1 à S12 ;
5. Variation moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion de la qualité de vie mesurée par le score DLQI à S24 ;
6. Variation moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion du score Skin Pain-NRS à S24 ;
7. Variation moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion du score Sleep-NRS<sup>21</sup> à S24 ;
8. Variation moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion du score HADS<sup>22</sup> à S24.

## Résultats :

### ➔ LIBERTY PN-PRIME

Au total, 151 patients ont été randomisés dans l'étude, dont 75 dans le groupe dupilumab et 76 dans le groupe placebo, et 133 (88,1 %) des patients ont terminé l'étude.

Les patients inclus avaient un score de prurit WI-NRS moyen de 8,5 ; 70 % des patients avaient entre 20 et 100 nodules et 30 % avaient plus de 100 nodules. Le DLQI moyen étaient de 16,7 traduisant un fort impact sur la qualité de vie.

Traitements antérieurs : dermocorticoïdes (98,7 %), antihistaminiques systémiques (58,9 %), corticostéroïdes systémiques (19,9 %), immunosuppresseurs systémiques non stéroïdiens (17,2 % : ciclosporine, méthotrexate et thalidomide), gabapentinoïdes (4,6 %) et antidépresseurs (2 %).

**Le dupilumab a été supérieur au placebo sur le critère de jugement principal et l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés (voir Tableau 1).**

Tableau 1 : Résultats sur le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés (ITT) - étude LIBERTY PN-PRIME

Evaluation à la semaine 24 par rapport à l'inclusion	Dupilumab (N = 76)	Placebo (N = 75)	Différence moyenne des moindres carrés [IC <sub>95</sub> %]	p
<b>Critère de jugement principal</b>				
Pourcentage de patients ayant eu une réduction du score WI-NRS $\geq 4$ points à la semaine 24, n (%)	45 (60,0)	14 (18,4)	42,7 [27,76 ; 57,72]	< 0,0001
<b>Critères de jugements secondaires hiérarchisés</b>				
Pourcentage de patients avec un score IGA PN-S de 0 ou 1, n (%)	36 (48,0)	14 (18,4)	28,3 [13,41 ; 43,16]	0,0004

<sup>21</sup> **Sleep-NRS (Numeric Rating Scale)** : échelle de mesure de l'impact sur le sommeil de 0 à 10. Un seuil optimal de sommeil NRS pour un sommeil suffisant est > 5.

<sup>22</sup> **HADS (-A, -D) : Hospital Anxiety and Depression Scale** : échelles validées allant de 0 à 42 mesurant les symptômes d'anxiété et de dépression rapportés par le patient. Chacune des échelles, HADS-A (mesure les symptômes de l'anxiété) et le HADS-D (mesure les symptômes de la dépression) varie de 0 à 21, les valeurs plus élevées indiquant une plus grande anxiété ou une plus grande dépression.

Le seuil recommandé de ce score pour identifier les patients atteints d'anxiété ou de dépression est de 8.

Variation moyenne du score WI-NRS en pourcentage	-48,89 (5,61)	-22,22 (5,74)	-26,67 [-38,44 ; -14,90]	< 0,0001
Variation moyenne du score DLQI	-11,97 (1,02)	-5,77 (1,05)	-6,19 [-8,34 ; -4,05]	< 0,0001
Variation moyenne du score Skin Pain-NRS moyen hebdomadaire	-4,33 (0,43)	-2,16 (0,44)	-2,17 [-3,07 ; -1,28]	< 0,0001
Variation moyenne du score total HADS	-4,62 (0,93)	-2,02 (0,94)	-2,60 [-4,52 ; -0,67]	0,0082

## ➔ LIBERTY-PN PRIME2

Au total, 160 patients ont été randomisés dans l'étude, dont 78 dans le groupe dupilumab et 82 dans le groupe placebo, et 133 (82,5 %) des patients ont terminé l'étude.

Les patients inclus avaient un score de prurit WI-NRS moyen de 8,5 ; 62 % des patients avaient entre 20 et 100 nodules et 38 % avaient plus de 100 nodules. Le DLQI moyen était de 18,2 traduisant un fort impact sur la qualité de vie.

Traitements antérieurs respectivement dans les groupes dupilumab et placebo : dermocorticoïdes (98,7 % et 97,6 %), antihistaminiques systémiques (46,2 % et 48,8 %), corticostéroïdes systémiques (11,5 % et 18,3 %), immunosuppresseurs systémiques non stéroïdiens (23,8 % : ciclosporine, méthotrexate), antidépresseurs (14 %), antagonistes des récepteurs opioïdes (1,9 %) et gabapentinoïdes (0,6 %).

**Le dupilumab a été supérieur au placebo sur le critère de jugement principal et l'ensemble des critères de jugement principaux (Tableau 2).**

Tableau 2 : Résultats sur le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés (ITT) - étude LIBERTY-PN PRIME2

Evaluation à la semaine 12 ou 24 par rapport à l'inclusion	Dupilumab (N = 78)	Placebo (N = 82)	Différence moyenne des moindres carrés [IC95 %]	p
<b>Critère de jugement principal</b>				
Pourcentage de patients ayant eu une réduction du score WI-NRS ≥ 4 points à S12, n (%)	29 (37,2)	18 (22,0)	16,8 [2,34 ; 31,16]	< 0,0216
<b>Critères de jugements secondaires hiérarchisés</b>				
Pourcentage de patients ayant eu une réduction du score WI-NRS ≥ 4 points à S24, n (%)	45 (57,7)	16 (19,5)	42,6 % [29,06 %, 56,08 %]	< 0,0001
Pourcentage de patients avec un score IGA PN-S de 0 ou 1 à S24	35 (44,9)	13 (15,9)	30,8 % [16,37 %, 45,22 %]	< 0,0001
Variation en pourcentage du score WI-NRS à S24	-59,34 (6,39)	-36,18 (6,21)	-23,16 [-33,81, -12,51]	< 0,0001
Pourcentage de patients avec un score IGA PN-S de 0 ou 1 à S12	20 (25,6%)	10 (12,2%)	14,8 % [2,64 %, 26,99 %]	0,0194
Variation du score DLQI à S24	-13,16 (1,21)	-6,77 (1,18)	-6,39 [-8,42, -4,36]	< 0,0001

Variation du score Skin Pain-NRS moyen hebdomadaire à S24	-4,35 (0,53)	-2,74 (0,51)	-1,61 [-2,49, -0,73]	0,0003
Variation du score Sleep-NRS à S24	1,30 (0,46)	0,76 (0,45)	0,54 [-0,22, 1,30]	0,1658
Variation du score total HADS à S24	-5,55 (1,06)	-2,59 (1,03)	-2,96 [-4,73, -1,19]	0,0010

#### 4.5.2.2 Tolérance

##### → LIBERTY PN-PRIME

Le pourcentage de patients ayant eu  $\geq 1$  événement indésirable (EI) a été de 70,7 % dans le groupe dupilumab et de 62,7 % dans le groupe placebo et le pourcentage de patients ayant eu  $\geq 1$  EI considéré lié au traitement a été de 14,7 % dans le groupe dupilumab et de 13,3 % dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés (sans analyse d'imputabilité) ont été des infections et infestations (24,0 % avec le dupilumab et 29,3 % avec le placebo), principalement des affections ORL + voies aériennes supérieures dans le groupe dupilumab (rhinopharyngite : 5,3 % avec le dupilumab versus 4,0 % avec le placebo ; pharyngite : 2,7 % versus 0 % ; conjonctivite : 2,7 % versus 1,3 % ; infections des voies aériennes supérieures : 2,7 % versus 0 %) et des infections des voies urinaires (2,7 % versus 0 %).

Par ailleurs, des céphalées ont été rapportées chez 5,3 % des patients dans les 2 groupes et un eczéma chez 4,0 % avec le dupilumab versus 0 % avec le placebo.

Des réactions au site d'injection ont été observées chez 4,0 % des patients sous dupilumab et chez 1,3 % des patients sous placebo.

Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés (chez  $\geq 2$  % des patients) ont été une névrodermite (1 patient dans le groupe dupilumab versus 3 patients dans le groupe placebo), une douleur au site d'injection (0 patient versus 3 patients), et une réaction au point d'injection (3 patients versus 1 patient).

Aucun EI d'intérêt particulier n'a été rapporté avec le dupilumab ou le placebo tel que : réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité systémique, infection à helminthe, conjonctivite sévère de tout type, blépharite sévère de tout type, de kératite, éosinophilie cliniquement symptomatique, grossesse (ni chez la partenaire d'un patient traité), élévation significative de l'ALT ou de surdosage médicamenteux symptomatique.

##### → LIBERTY PN-PRIME

Le pourcentage de patients ayant eu  $\geq 1$  EI a été de 57,1 % dans le groupe dupilumab et de 51,2 % dans le groupe placebo et le pourcentage de patients ayant eu  $\geq 1$  EI considéré lié au traitement a été de 19,5 % dans le groupe dupilumab et de 13,4 % dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés (sans analyse d'imputabilité) ont été des infections et infestations (24,7 % avec le dupilumab et 18,3 % avec le placebo), et principalement dans le groupe dupilumab : rhinopharyngite (2,6 % versus 0 % avec le placebo), herpes buccal (2,6 % versus 0 %) et pityriasis versicolor (2,6 % versus 0 %).

Les autres EI fréquents dans le groupe dupilumab ont été des céphalées (5,2 % versus 6,1 %) et une diarrhée (3,9 % versus 0 %).

Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés (chez  $\geq 2$  % des patients) ont été des céphalées (0 patient dans le groupe dupilumab versus 3 patients dans le groupe placebo),

une douleur au site d'injection (1 patient versus 2 patients), un herpès buccal (2 patients versus 0), une conjonctivite allergique (2 patients contre 0), et une augmentation de la créatine phosphokinase sanguine (2 patients contre 0).

Seul un patient (1,2 %), traité par le placebo et un patient (1,3 %) traité par dupilumab, ont eu un EI d'intérêt particulier : une réaction d'hypersensibilité systémique. Ces EI ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur.

Aucun cas de réaction anaphylactique, d'infection à helminthe, de conjonctivite sévère de tout type, de blépharite sévère de tout type, de kératite, d'éosinophilie cliniquement symptomatique, d'élévation significative de l'ALT ou de surdosage médicamenteux symptomatique n'ont été signalés dans les deux groupes de traitement.

### 4.5.3 Conclusion

Compte tenu :

- de la nouvelle classe pharmacothérapeutique à laquelle appartient le dupilumab, un anticorps monoclonal recombinant humain anti-interleukines 4 (IL-4) et 13 (IL-13) dans la prise en charge du prurigo nodulaire de l'adulte, le dupilumab étant le premier médicament biologique pour lequel une demande AMM a été déposée dans cette indication (demande d'AMM en date du 4 avril 2022) ;
- de la démonstration dans deux études cliniques de phase III, comparatives, randomisées, en double-aveugle, de la supériorité, avec une quantité d'effet importante, du dupilumab par rapport au placebo, dans l'indication sollicitée pour la demande d'accès précoce (adultes ayant un prurigo nodulaire qui nécessite un traitement systémique), sur des critères cliniquement pertinents tels que les scores évaluant le prurit, la douleur cutanée, l'impact sur le sommeil et la qualité de vie ;
- d'un profil de tolérance chez les patients ayant un prurigo nodulaire qui n'apportent pas d'éléments nouveaux par rapport au profil connu du dupilumab dans ses autres indications, principalement marqué par une rhinopharyngite, des infections des voies aériennes supérieures, des troubles oculaires (conjonctivite, kératite, kératoconjonctivite) et des réactions au site d'injection et sans alerte supplémentaire sur les réactions d'hypersensibilité systémique, seul risque important identifié dans le PGR ;
- malgré l'absence de comparaison aux traitements systémiques immunosuppresseurs.

DUPIXENT (dupilumab) répond aux critères suivants :

#### Critères présumant le caractère innovant

- Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes : d'efficacité (y compris la qualité de vie) et de tolérance chez des patients en échec des traitements topiques ;
- Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
- Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert

**Au regard des critères satisfaits, DUPIXENT 300 mg (dupilumab) est susceptible d'être innovant.**

## 5. Conclusions de la Commission

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors qu'il s'agit :
  - de formes sévères de prurigo nodulaire en échec des traitements topiques, des antihistaminiques ou de la photothérapie et qui nécessite la mise sous traitement systémique,
  - d'une maladie chronique caractérisée par l'apparition de lésions cutanées (nodules hyperkératosiques) multiples localisées ou généralisées, un prurit intense et une douleur cutanée exacerbés par un cycle prurit-grattage, avec une altération importante du sommeil et de la qualité de vie (fort impact physique, fonctionnel, psychologique ou psychiatrique, affectif et socio-professionnel),
  - la prévalence du prurigo nodulaire ayant été estimée à 0,008 % dans une étude française.
  
- ➔ Il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où les traitements systémiques actuellement disponibles (notamment les immunosuppresseurs méthotrexate et ciclosporine) n'ont pas d'AMM dans le prurigo nodulaire et ont une toxicité ne permet pas une utilisation au long cours.
  
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée compte tenu du caractère très invalidant de la maladie, notamment dans les formes sévères ne répondant pas aux traitements topiques ou la photothérapie.
  
- ➔ DUPIXENT 300 mg (dupilumab) est susceptible d'être innovant dans l'indication concernée dans la mesure où :
  - Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité (y compris la qualité de vie) et de tolérance chez des patients en échec des traitements topiques :
    - deux études cliniques de phase III, comparatives versus placebo, randomisées en double-aveugle, multicentriques, réalisées chez des adultes atteints de prurigo nodulaire qui nécessite un traitement systémique (indication sollicitée pour la demande d'AMM et d'accès précoce au remboursement), ont montré la supériorité du dupilumab par rapport au placebo, avec une quantité d'effet cliniquement pertinente, notamment sur les symptômes principaux de la maladie (prurit et douleur cutanée) et sur la qualité de vie (échelle généraliste et échelles spécifiques de l'anxiété et de la dépression) fortement impactée dans cette maladie, notamment dans les formes sévères en échec des traitements topiques.
  - Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
  - Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de DUPIXENT 300 mg (dupilumab) dans l'indication « traitement du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

## 6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

## 7. Informations administratives et réglementaires

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'accusé réception de dossier complet : 20/06/2022 Date de l'avis de l'ANSM : 31/08/2022 Date d'examen et d'adoption : 31/08/2022
<b>Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Association France prurigo nodulaire (contribution écrite)
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentations concernées</b>	<b>DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue prérempli</b> Boîte de 2 seringues préremplies (CIP : 34009 301 166 4 7)
<b>Demandeur</b>	SANOFI-AVENTIS FRANCE
<b>Classification ATC</b>	D Médicaments dermatologiques D11 Autres préparations dermatologiques D11A Autres préparations dermatologiques D11AH Agents pour dermatite, excluant les corticostéroïdes D11AH05 dupilumab

## 8. Liste des Annexes

- Avis de l'ANSM
- Projet de PUT-RD revu par l'ANSM



---

**DUPIXENT 300 mg, 31 août 2022**

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)



Développer la qualité dans le champ  
sanitaire, social et médico-social