

N/Réf. : 6 442 308 0 / 6 462 791 6

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DES MEDICAMENTS
DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie
DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie
DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 31/05/2022, recevable le 20/06/2022, complétée le 19/08/2022

Nom du demandeur : SANOFI AVENTIS FRANCE

Dénomination des médicaments (nom, dosage et forme pharmaceutique) :

DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie

DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie

DCI/nom de code : Dupilumab

Indication thérapeutique revendiquée :

Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique.

Avis de l'ANSM :

- o **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie et DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie dans l'indication thérapeutique :**

Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique.

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Fait à Saint-Denis,

Date :

Signature :

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

DUPIXENT (dupilumab) bénéficie d'une AMM centralisée dans les indications thérapeutiques suivantes : dermatite atopique, asthme et polyposse naso-sinusienne (PNS) ainsi que d'une autorisation d'accès précoce (AAP) dans le prurigo nodulaire.

Dans ce contexte, les données pharmaceutiques et toxicologiques/précliniques sont d'ores et déjà validées dans le cadre de l'AMM.

Dans le cadre de la présente demande d'AAP, le laboratoire a donc déposé uniquement une documentation clinique à l'appui de sa demande d'AAP ; documentation identique à celle déposée dans le cadre de la demande d'extension de l'AMM visant à ajouter la même indication à l'AMM précitée pour laquelle le CHMP a rendu un avis favorable le 11 octobre 2022.

La documentation repose sur les résultats de 3 études cliniques :

- une étude pivot de phase 3 (terminée) R668-AD 1539-Partie B,
- deux études supportives R668-AD 1539-Partie A (phase 2 terminée) et R668-AD-1434 (étude d'extension ouverte en cours).

Les études ciblent les patients âgés de ≥ 6 mois à ≤ 6 ans atteints de DA modérée à sévère dont la maladie n'a pas été contrôlée de manière adéquate par un traitement topique.

Il résulte de l'évaluation des données cliniques déposées par le demandeur, que la supériorité du dupilumab associé aux corticostéroïdes topiques (CST) par rapport au placebo associé aux CST dans l'indication revendiquée a été montrée sur la base des résultats suivants :

- Etude R668-AD 1539 - Partie B

La supériorité du dupilumab + CST par rapport au placebo + CST a été montrée à S 16

- pour l'ensemble de la population de l'étude (DA modérée à sévère) :
 - o % de patients ayant un score IGA 0 ou 1 : 27.7% (dupilumab) versus 3.9% (placebo)
 - o % de patients ayant un score EASI 75 : 53.0% (dupilumab) versus 10.7% (placebo)
- pour le sous-groupe de DA sévère :
 - o % de patients ayant un score IGA 0 ou 1 : 14.3% (dupilumab) versus 1.7% (placebo)
 - o % de patients ayant un score EASI 75 : 46.0% (dupilumab) versus 7.2% (placebo)

Il est à noter que cette étude n'ayant pas été planifiée et analysée en fonction de l'indication revendiquée (DA sévère), les résultats d'efficacité primaire fournis pour l'ensemble des données analysées (DA modérée à sévère) ont pu être influencés par les patients atteints de DA modérée.

- Etude R668-AD-1539 - Partie A

Les résultats de cette étude indiquant un certain bénéfice clinique dès la 3ème semaine doivent être considérés comme supportifs étant donné qu'il s'agit d'une étude de cohorte séquentielle ouverte n'évaluant qu'une dose unique de dupilumab (3 ou 6 mg/kg), chez des patients pédiatriques atteints de DA sévère.

- Etude OLE R668-AD-1434

Les résultats des principaux paramètres d'efficacité montrent une amélioration régulière et persistante des symptômes de la DA chez tous les patients issus des deux parties de l'étude R668-AD-1539, mais les données sur l'efficacité à plus long terme sont limitées :

- 180 patients âgés de ≥ 6 mois à < 6 ans, dont 30 ont reçu du dupilumab jusqu'à la semaine 52 et 27 jusqu'à la semaine 104 ;
- 19 patients âgés de moins de 2 ans, dont 10 ont reçu du dupilumab jusqu'à la semaine 52.

Aucun nouveau risque par rapport aux autres indications du dupilumab autorisées dans le cadre de l'AMM n'a été identifié.

Au total, les données cliniques sont estimées suffisantes pour présumer de l'efficacité et garantir la sécurité des patients dans le cadre d'un accès précoce.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie et DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie dans l'indication thérapeutique : Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique.

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.

Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice