

Décision n°2023.0328/DC/SEM du 21 septembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité DUPIXENT

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 21 septembre 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0510 du 7 septembre 2022 ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité DUPIXENT le 6 juin 2023 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire SANOFI AVENTIS France reçue le 6 juin 2023 ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 16 et 28 juin 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 29 juin 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 29 juin 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 30 août 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 7 septembre 2022 à la spécialité DUPIXENT du laboratoire SANOFI AVENTIS France dans l'indication « Traitement du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

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 21 septembre 2023.

Pour le collège :
La présidente de séance,
P^r Anne-Claude CREMIEUX
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

dupilumab

DUPIXENT 300 mg,

Solution injectable

Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce

Projet d'avis - 30 août 2023

- Prurigo nodulaire
- Adulte

Synthèse

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de DUPIXENT 300 mg (dupilumab) dans l'indication suivante : « traitement du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique ».

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	4
3.1	Nouvelles données cliniques	4
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	4
4.	Discussion	6
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	6
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	6
5.2	Absence de traitement approprié	6
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	7
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
5.5	Recommandations	7

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce (AP) post-AMM
DCI (code ATC)	dupilumab (D11AH05)
Présentation concernée	DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue prérempli – Boîte de 2 seringues préremplies (CIP : 34009 301 166 4 7)
Laboratoire	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS le 07/09/2022 ¹ en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique dans l'indication : « Traitement du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique ». En date du 22 mars 2023, la CT a rendu un avis favorable ² au remboursement dans le périmètre identique à celui l'AP, et lui a octroyé un SMR important et une ASMR III dans la prise en charge du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 26/09/2017 (dermatite atopique chez les adultes) Dates des extensions de l'AMM : – 06/05/2019 : asthme chez les adultes et adolescents – 01/08/2019 : dermatite atopique chez les adolescents – 24/10/2019 : polypose naso-sinusienne chez les adultes – 25/11/2020 : dermatite atopique chez les enfants de 6 à 11 ans – 04/04/2022 : asthme chez les enfants de 6 à 11 ans – 12/12/2022 : prurigo nodulaire (PN) modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. DUPIXENT fait l'objet d'un PGR européen.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : en dermatologie, en médecine interne, en pédiatrie, en pneumologie, en oto-rhino-laryngologie ou en allergologie. – Renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé : en dermatologie, en médecine interne, en pédiatrie, en pneumologie, en oto-rhino-laryngologie ou en allergologie. Statut particulier – Médicament d'exception – Accès précoce pré-AMM (07/09/2022) – Continuité de prise en charge faisant suite à l'obtention de l'AMM.
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée du dupilumab pour les patients adultes est une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie de 300 mg administrés toutes les deux semaines. Le dupilumab peut être utilisé avec ou sans corticothérapie locale.

¹ Haute Autorité de Santé - DUPIXENT (dupilumab) - Prurigo nodulaire ([has-sante.fr](https://www.has-sante.fr))

² Haute Autorité de Santé - DUPIXENT (dupilumab) - Prurigo nodulaire (PN) ([has-sante.fr](https://www.has-sante.fr))

	Les données des essais cliniques dans le prurigo nodulaire (PN) sont disponibles pour des patients traités jusqu'à 24 semaines. L'interruption du traitement devra être envisagée chez les patients qui ne présentent aucune réponse après 24 semaines de traitement pour le PN. Pour plus de précisions, voir le RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation des interleukines 4 (IL-4) et 13 (IL-13).
Informations au niveau international	DUPIXENT (dupilumab) est pris en charge en Allemagne dans l'indication de l'AMM. La spécialité DUPIXENT (dupilumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans le traitement du prurigo nodulaire de l'adulte (« for the treatment of adult patients with prurigo nodularis »)
Autres indications de l'AMM	DUPIXENT (dupilumab) est également indiqué dans la dermatite atopique, l'asthme et la polypose naso-sinusienne (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 30 août 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la CT.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 09/11/2022 au 05/04/2023.

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	Traitement du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
Nombre de patients ayant complétés	– la fiche de demande : 60 patients – la fiche d'initiation : 21 patients ont été exposés au traitement – au moins une fiche de suivi : 5 patients
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	La durée médiane de suivi des patients exposés au traitement depuis la visite d'initiation était de 1 mois [min : 0,3 – max : 4,9]. Aucune fiche d'arrêt n'a été complétée sur la période.
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	21 patients.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient :

- le nombre total de patients ayant plus de 20 nodules au diagnostic,
- le stade IGA-PN-S³ des patients,
- le score de prurit WI-NRS⁴ des patients,
- le score de qualité de vie des patients évaluée par l'auto-questionnaire DLQI⁵,
- les traitements antérieurs,
- et les comorbidités,

Sur la période analysée, les caractéristiques des 60 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été complétée sont les suivantes : l'âge moyen était de 60 ans, 58,3 % étaient des femmes et 41,7 % des hommes et le poids moyen était de 75,6 kg. L'ensemble des patients avaient plus de 20 nodules lors du diagnostic.

Quant à l'histoire de la maladie, le délai moyen entre le diagnostic et la mise sous traitement était de 3,91 ans ($\pm$ 6,34). Les patients avaient tous précédemment reçu en 1^{ère} ligne des corticoïdes topiques de puissance élevée à très élevée pendant plus de 2 semaines ainsi qu'une dose stable d'émollient. Concernant les comorbidités, 8 patients (13,3 %) avaient des comorbidités (diabète de type 2 ou dermatite atopique). Le score moyen WI-NRS des patients était de 7,4 et le score médian du DLQI à l'inclusion était de 13. La majorité des patients étaient aux stades IGA-PN-S 3 (48,3 %) ou 4 (48,3 %).

Les prescripteurs étaient exclusivement des dermatologues. Les prescripteurs exerçaient majoritairement dans des centres hospitalo-universitaires (CHU).

Conditions d'utilisation du médicament

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient la posologie, la durée de traitement et les traitements concomitants.

La posologie du dupilumab était une injection sous-cutanée de 300 mg tous les 14 jours avec une dose de charge de 600 mg au jour 1 (2 injections de 300 mg), soit la posologie préconisée dans l'AMM.

A la date de gel de la base, la durée médiane de suivi des patients exposés au traitement a été de 1 mois [min : 0,3 – max : 4,9].

La majorité des patients (85 %) avaient des traitements concomitants (bétabloquants, biguanides ou des inhibiteurs d'HMG CoA reductase principalement) et/ou soins de support en cours à l'inclusion.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient :

- l'échelle analogique d'évaluation de l'intensité du prurit (Worst-Itch Numerical Rating Scale, WI-NRS),

³ 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).

⁴ 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).

⁵ 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 avec : 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.

- l'évaluation globale de l'investigateur du stade du PN (Investigator's Global Assessment, IGA PN-S),
- la qualité de vie grâce à l'auto-questionnaire DLQI,

Concernant les données d'efficacité sur le score WI-NRS et sur le stade IGA PN-S, le score moyen WI-NRS à 3 mois a été de 3,3 et le score moyen IGA-PN-S a été de 2,0.

La qualité de vie a été évaluée via l'auto-questionnaire DLQI, une échelle de qualité de vie en dermatologie, permettant d'évaluer l'impact d'une maladie de la peau sur la qualité de vie des patients. Pour rappel, le score total est compris en 0 et 30 (0-1 = aucun effet sur la vie du patient et 21-30 = effet extrêmement important sur la vie du patient) et une variation de 4 points est considérée comme cliniquement significative par les experts. Après 3 mois de traitement, le score DLQI a été en moyenne de 5,0 ($\pm$ 4,7).

Profil de tolérance

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

4. Discussion

Sans objet.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 07/09/2022).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

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.

5.2 Absence de traitement approprié

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 permettant pas une utilisation au long cours.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

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.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

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 :
 - démontré dans 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, ayant mis en évidence 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 non couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de 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.

- ➔ La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.