
Résumé du rapport de synthèse

Accès précoce Prurigo Nodulaire [DUPIXENT - dupilumab]

DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie

Rapport n°1 – Période du 09/11/2022 au 05/04/2023

1- Introduction

La Haute Autorité de santé (HAS) a délivré le 07/09/2022 une autorisation d'accès précoce (AP) pour le médicament DUPIXENT® (dupilumab) 300 mg, solution injectable en seringue préremplie, après avis de l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) concernant le rapport bénéfice/risque présumé, à Sanofi-aventis France. L'indication concernée par l'AP est le « *Traitement du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.* »

L'extension d'indication de DUPIXENT 300 mg, solution injectable dans le traitement du prurigo nodulaire modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique a été approuvée par la Commission Européenne en date du 12 décembre 2022.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Au cours de la période couverte par ce rapport de synthèse, des demandes d'accès au traitement ont été reçues pour 72 patients. Parmi ces 72 demandes, quatre demandes étaient en cours de saisie dans la plateforme électronique de l'AP à la date de clôture des données (DLP) et huit ont été annulées par les médecins demandeurs (5 doublons de patients, un patient présentant une dermatite atopique modérée à sévère coexistante et donc finalement traité dans le cadre de l'AMM, un patient présentant une amélioration du prurigo nodulaire avec des soins locaux et avant l'initiation du traitement par Dupixent® et enfin une demande non éligible à l'AP en raison de la présence de moins de 20 nodules). Au final, 60 patients ont été inclus conformément aux critères d'éligibilité du PUT-RD. Aucun refus de demande d'accès au traitement n'a eu lieu.

Parmi les 60 patients inclus, des données confirmant la première administration du traitement ont été renseignées pour 21 d'entre eux (soit 35 % des patients inclus). Ces 21 patients sont donc considérés comme patients exposés au traitement. Pour les 39 autres patients, aucune fiche d'initiation de traitement n'a été renseignée à la date de DLP.

La durée médiane de suivi des patients exposés dans l'AP depuis la visite d'initiation était de 1 mois [min : 0,3 – max : 4,9].

Caractéristiques générales des patients

Variable(s)		Total (N=60)
Age (ans)	N	60
	Moyenne $\pm$ ET	65.8 $\pm$ 17.8
	Médiane	71.0
	Min. ; Max.	19 ; 92
	Manquant	0
Sexe	Féminin	35 (58.3%)
	Masculin	25 (41.7%)
Poids (kg)	N	60
	Moyenne $\pm$ ET	75.6 $\pm$ 16.1
	Médiane	73.0
	Min. ; Max.	40 ; 120
	Manquant	0

Caractéristiques de la maladie

Variable(s)		Total (N=60)
Ancienneté du diagnostic (ans)	N	60
	Moyenne $\pm$ ET	3.91 $\pm$ 6.34
	Médiane	1.50
	Min. ; Max.	0 ; 38
	Manquant	0
Ancienneté du diagnostic en classes (ans)	< 10 ans	52 (86.7%)
	$\geq$ 10 ans	8 (13.3%)
Nombre nodules au diagnostic >20	Oui	60 (100%)
Nombre total de nodules au diagnostic	N	60
	Moyenne $\pm$ ET	53.3 $\pm$ 42.3
	Médiane	40.0
	Min. ; Max.	21 ; 250
	Manquant	0
Nombre de nodules au diagnostic par classe	]20 ; 30[	9 (15%)
	[30 ; 40[	17 (28.3%)
	[40 ; 50[	10 (16.7%)
	[50 ; 100[	14 (23.3%)
	$\geq$ 100	10 (16.7%)

L'évaluation globale de l'investigateur du stade du PN (Investigator's Global Assessment Prurigo Nodularis-Stage, IGA PN-S) est un instrument utilisé pour évaluer le nombre global et l'épaisseur des lésions PN à un moment donné, tel que déterminé par l'investigateur. Chez les 60 patients inclus, le stade IGA PN-S médian était 3 [min : 2 – max : 4] (2 données manquantes [DM]). Tous les patients à la DAT avaient un stade IGA 3 et 4 à l'exception de 2. L'IGA-PN-S pouvait être inférieur à 3 à la demande d'accès au traitement car le critère d'inclusion dans l'AP était le nombre de nodules au diagnostic et non pas à l'inclusion. Pour ces deux patients, le nombre de nodules au diagnostic était $>$ à 20.

L'échelle analogique d'évaluation de l'intensité du prurit (Worst-Itch Numerical Rating Scale, WI-NRS) est un instrument permettant la mesure de l'intensité des démangeaisons. Chez les 60 patients inclus, le score WI-NRS médian était 8 [min : 1 – max : 10] (2 DM). 75,9 % des patients présentaient un prurit sévère à très sévère.

Stade IGA-PN-S, score WI-NRS à l'inclusion

Variable(s)		Total (N=60)
Stade IGA-PN-S	N	58
	Moyenne $\pm$ ET	3.4 $\pm$ 0.6
	Médiane	3.0
	Min. ; Max.	2 ; 4
	Manquant	2
Stade IGA-PN-S en classe	IGA 2	2 (3.4%)
	IGA 3	28 (48.3%)
	IGA 4	28 (48.3%)
	Manquant	2
Score WI-NRS	N	58
	Moyenne $\pm$ ET	7.4 $\pm$ 2.0
	Médiane	8.0
	Min. ; Max.	1 ; 10
	Manquant	2
Score WI-NRS en classe	Prurit léger [1 ; 3[	3 (5.2%)
	Prurit modéré [3 ; 7[	11 (19%)
	Prurit sévère [7 ; 9[	21 (36.2%)
	Prurit très sévère ($\geq$ 9)	23 (39.7%)
	Manquant	2

Tous les patients avaient 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.

51 patients (85 %) recevaient des traitements concomitants et/ou soins de support en cours à l'inclusion.

8 patients (13,3 %) présentaient des comorbidités de type 2 / atopiques. Pour 5 d'entre eux, il s'agissait d'affections respiratoires de type asthme et rhinite allergique. 44 patients (73,3 %) présentaient au moins une autre comorbidité. Les principales comorbidités étaient les suivantes : hypertension (50 %), diabète (36,4 %), dyslipidémie / hypercholestérolémie (25 %), maladies rénales chroniques (9,1 %) et insuffisance rénale (6,8 %).

Caractéristiques des prescripteurs

Sur cette période, les 60 patients ont été inclus par 39 médecins dans 25 centres de régions différentes. L'ensemble des prescripteurs ayant participé à l'AP étaient dermatologues (2 DM).

Les régions les plus représentées en termes de médecins participants sont l'Île-de-France (6 médecins ; 15,4 %) et les Pays de la Loire (5 médecins ; 12,8 %).

La majorité des centres participants (86,8 %) était des centres hospitalo-universitaires (CHU).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Sur cette période, parmi les 21 patients pour lesquels une fiche d'initiation a été complétée avec une date de première administration, 6 patients sur 21 pouvaient bénéficier d'une visite de suivi à 3 mois au moment de la DLP du rapport. Une fiche de suivi médical à 3 mois (M3) a été collectée pour 5 patients exposés.

Aucune interruption ou arrêt temporaire de traitement ou modification de posologie n'a été rapporté. Parmi les 58 patients exposés, aucun arrêt définitif de traitement n'a été rapporté.

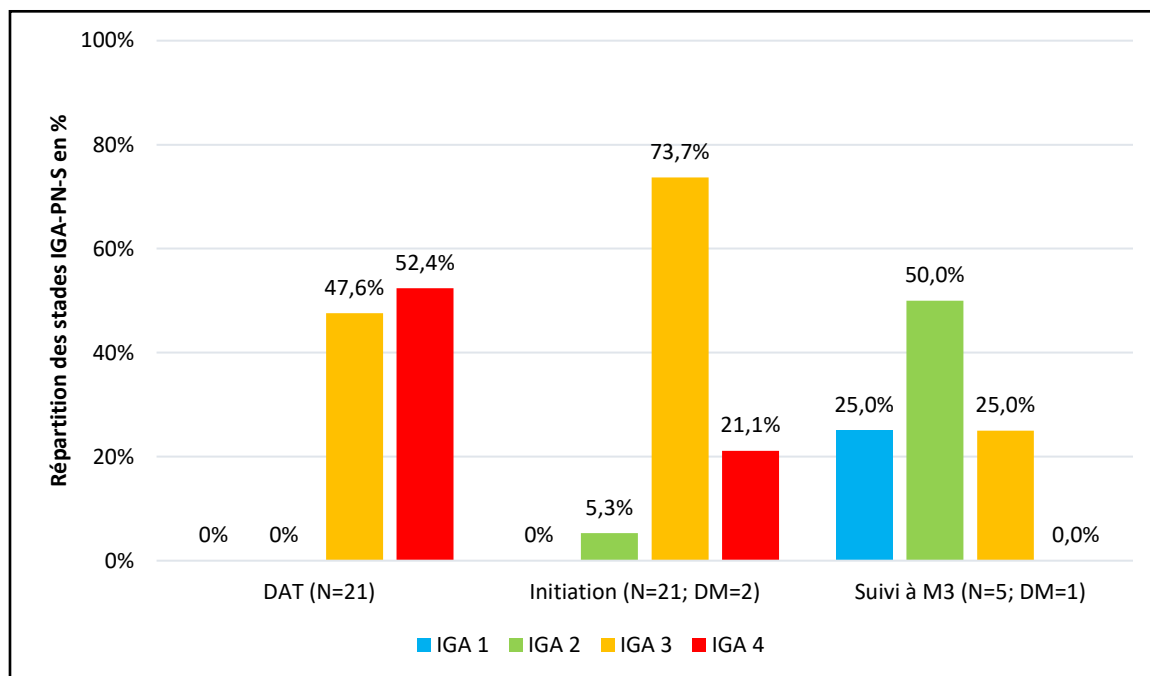
c. Données d'efficacité

Stade IGA-PN-S

Chez les 5 patients exposés pour lesquels un suivi à 3 mois de traitement (M3) a été réalisé, le stade médian était de 2 [min : 1 – max : 3] (1 DM). Une amélioration du stade IGA-PN-S, par rapport à la demande d'accès au traitement (DAT), a été observée avec une variation allant de -1 à -3 et une médiane à -1.

Variable(s)		Total (N=21)
Score IGA-PN-S au suivi M3	N	4
	Moyenne $\pm$ ET	2.0 $\pm$ 0.8
	Médiane	2.0
	Q1 ; Q3	1.5 ; 2.5
	Min. ; Max.	1 ; 3
	Manquant	1
Variation (score à M3 - score à la DAT)	N	4
	Moyenne $\pm$ ET	-1.5 $\pm$ 1.0
	IC95%	[-3.1 ; 0.1]
	Médiane	-1.0
	Q1 ; Q3	-2.0 ; -1.0
	Min. ; Max.	-3 ; -1
	Manquant	1 (20.0%)

Evolution des stades IGA-PN-S des patients exposés au traitement

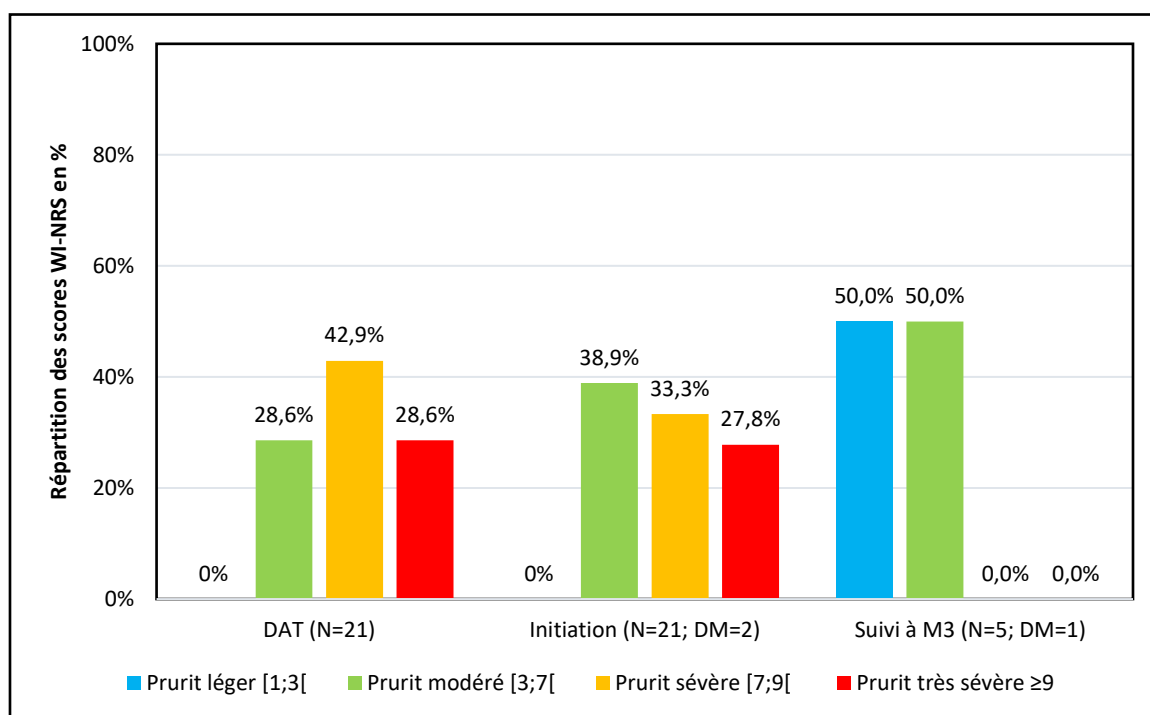


Score WI-NRS

Après 3 mois de traitement, le score WI-NRS médian des 5 patients exposés était de 2,5 [min : 2 – max : 6] (1 DM) et chez 3 d'entre eux une réduction du score ≥ 4 a été observée par rapport à la demande d'accès au traitement.

Variable(s)	Total (N=21)	
Score WI-NRS au suivi M3	N	4
	Moyenne $\pm$ ET	3.3 $\pm$ 1.9
	Médiane	2.5
	Q1 ; Q3	2.0 ; 4.5
	Min. ; Max.	2 ; 6
	Manquant	1 (20%)
Variation au suivi M3 (score au suivi M3 - score à la DAT)	N	4
	Moyenne $\pm$ ET	-4.3 $\pm$ 1.3
	IC95%	[-6.3 ; -2.2]
	Médiane	-4.0
	Q1 ; Q3	-5.0 ; -3.5
	Min. ; Max.	-6 ; -3
	Manquant	1 (20%)
Réduction du score WI-NRS au suivi M3 ≥ 4	Non	1 (20%)
	Oui [IC95%]	3 (60%) [19.41% ; 99.37%]
	Manquant	1 (20%)
Réduction ≥ 4 points du WI-NRS au moins une fois sur l'ensemble du suivi	Non	14 (66.7%)
	Oui [IC95%]	4 (19.0%) [6.41% ; 47.64%]
	Manquant	3 (14.3%)

Evolution des scores WI-NRS des patients exposés au traitement

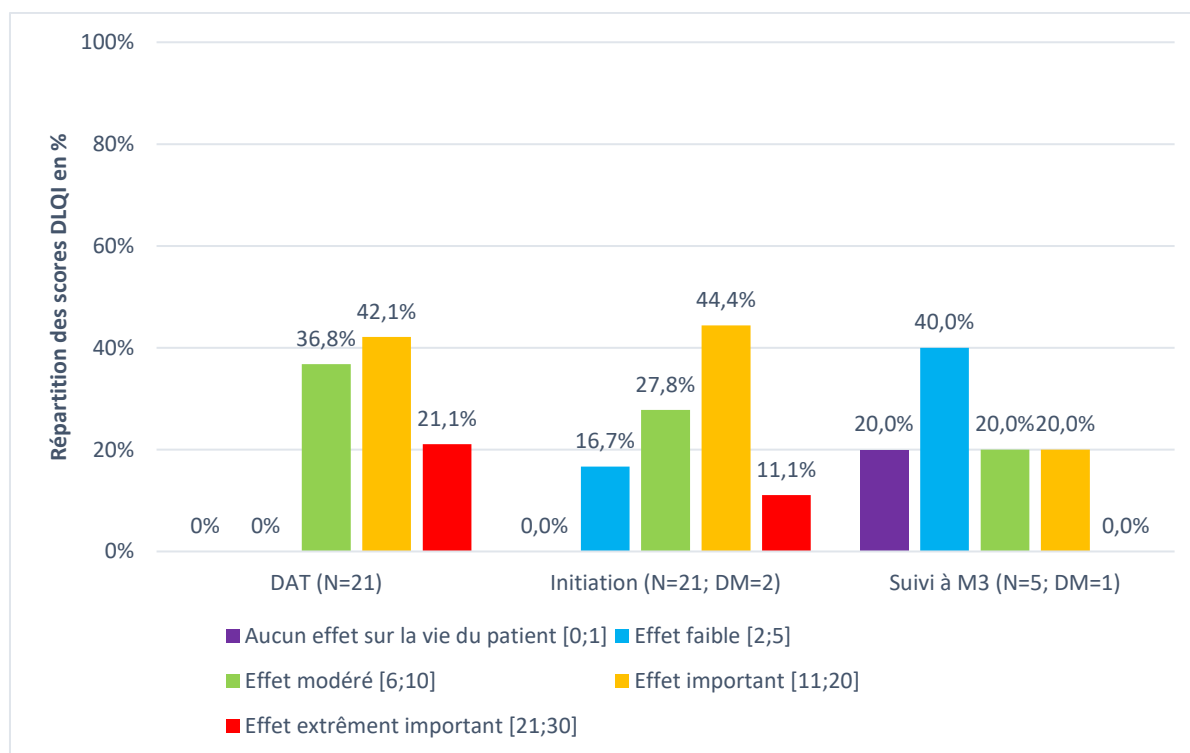


d. Données de qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée par le questionnaire DLQI. Après 3 mois de traitement, le score médian était de 3 [min : 0 – max : 11] chez les 5 patients exposés. Une réduction du score DLQI ≥ 4 a été observée chez 4 des 5 patients exposés.

Variable(s)		Total (N=21)
Score DLQI à la DAT	N	19
	Moyenne ± ET	14.8 ± 7.1
	Médiane	13.0
	Q1 ; Q3	9.0 ; 20.0
	Min. ; Max.	6 ; 30
	Manquant	2 (9.5%)
Score DLQI à l'initiation	N	18
	Moyenne ± ET	11.5 ± 6.8
	Médiane	11.0
	Q1 ; Q3	7.0 ; 16.0
	Min. ; Max.	2 ; 28
	Manquant	3 (14.3%)
Score DLQI au suivi M3	N	5
	Moyenne ± ET	5.0 ± 4.7
	Médiane	3.0
	Q1 ; Q3	2.0 ; 9.0
	Min. ; Max.	0 ; 11
	Manquant	0 (0%)
Réduction du score DLQI au suivi M3 ≥ 4	Non	1 (20%)
	Oui [IC95%]	4 (80%) [28.36% ; 99.49%]
	Manquant	0 (0%)

Evolution du score DLQI des patients exposés au traitement



e. Données nationales de pharmacovigilance

Aucun cas de pharmacovigilance dans le cadre de la mise en œuvre du PUT-RD de l'AP DUPIXENT® Prurigo Nodulaire, ni aucun cas issu de EudraVigilance n'a été rapporté sur la période considérée.

3- Conclusion

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. Le PN se caractérise par un prurit sévère qui entraîne des grattages compulsifs, prolongés et souvent incontrôlables, aboutissant à des nodules hyperkératosiques sur la peau. Les lésions peuvent être groupées, leur nombre pouvant varier d'une lésion à des centaines.

Ce premier rapport couvre les données collectées sur la période allant du 9 novembre 2022 au 05 avril 2023.

Au cours de cette période, 72 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 60 patients ont été inclus conformément aux critères d'éligibilité du PUT-RD. Aucun refus de demande d'accès au traitement n'a eu lieu. Parmi les 60 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 21 d'entre eux (soit 35 % des patients inclus). Ces 21 patients sont donc considérés comme patients exposés au traitement.

L'âge médian des 60 patients inclus était de 71 ans [min : 19 – max : 92]. 58,3 % d'entre eux étaient des femmes. L'ancienneté médiane du diagnostic du prurigo nodulaire était de 1,5 ans [min : 0 – max : 38 ans] (≥ 10 ans pour 8 patients). Le nombre médian de nodules au diagnostic était de 40 [min : 21 – max : 250] (≥ 100 nodules chez 10 patients).

Une fiche de suivi médical à 3 mois a été collectée pour 5 des 6 patients exposés pouvant bénéficier d'une visite de suivi à 3 mois au moment de la DLP du rapport. Aucune interruption ou arrêt temporaire de traitement ou modification de posologie n'a été rapporté, ni d'arrêt définitif de traitement.

Après 3 mois de traitement, le stade IGA-PN-S médian était de 2 [min : 1 – max : 3] (1 DM). Parmi les 5 patients exposés, une amélioration a été observée avec une variation médiane du score de -1. Le score WI-NRS médian des 5 patients exposés était de 2,5 [min : 2 – max : 6] (1 DM) et chez 3 d'entre eux, une réduction du score ≥ 4 a été observée.

Concernant la qualité de vie, après 3 mois de traitement, le score médian du DLQI était de 3 [min : 0 – max : 11] chez les 5 patients exposés. Une réduction du score DLQI ≥ 4 a été observée chez 4 des 5 patients exposés.

Concernant les données de sécurité, aucun cas de pharmacovigilance n'a été rapporté dans le cadre de l'accès précoce sur la période couverte par ce rapport.

Compte tenu de l'ensemble des données recueillies, on peut conclure que les patients ont été traités conformément au PUT-RD.