

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

némolizumab

NEMLUVIO 30 mg,

solution injectable en stylo prérempli

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 25 juin 2025

- Prurigo nodulaire
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Avis favorable au remboursement dans l'indication de l'AMM « Traitement des adultes atteints de prurigo nodulaire modéré à sévère qui nécessitent un traitement systémique. »

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>NEMLUVIO 30 mg (némolizumab), solution injectable en stylo prérempli, est un traitement systémique de 1^{re} intention du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.</p> <p>En l'absence de données comparatives robustes versus DUPIXENT (dupilumab, anti-IL4/13), du fait d'un développement concomitant, la place de NEMLUVIO (némolizumab) par rapport à ce médicament ne peut être précisée.</p>
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans l'indication de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique au même titre que DUPIXENT (dupilumab).
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – du besoin médical partiellement couvert chez les adultes atteints de prurigo nodulaire en échec des traitements topiques et d'un développement concomitant à celui de DUPIXENT (dupilumab) dans le prurigo nodulaire (PN), – de la démonstration dans deux études de phase III (OLYMPIA 1 et 2) randomisées, en double aveugle, de la supériorité du némolizumab par rapport au placebo, avec une quantité d'effet importante et cliniquement pertinente sur : <ul style="list-style-type: none"> • le prurit évalué par le pourcentage de patients ayant une réduction du PP-NRS ≥ 4 à la semaine 4 et à la semaine 16, • l'évaluation globale des nodules de PN par la réponse IGA 0 (patient blanchi) ou 1 (patient presque blanchi) avec une amélioration ≥ 2 points par rapport à l'inclusion à la semaine 16, • la qualité du sommeil évaluée par le pourcentage de patients ayant une réduction du SD-NRS ≥ 4 à la semaine 16 et à la semaine 4, – de l'absence d'évaluation robuste de la qualité de vie fortement impactée par les symptômes du prurigo nodulaire, bien que des effets favorables sur le prurit et le sommeil aient été démontrés,

- de l'absence de données d'efficacité comparatives à long terme, alors que la maladie est de nature chronique ; les critères de jugement d'efficacité ayant été évalués au maximum à la semaine 16, bien que les résultats non comparatifs exploratoires suggèrent le maintien de la réponse clinique jusqu'à la semaine 124,
- du profil de tolérance à moyen terme (124 semaines) du némolizumab dans les études dans le PN principalement marqué par la survenue de céphalées, de réactions eczémateuses (dermatite atopique, eczéma et eczéma nummulaire) et d'aggravation d'un asthme préexistant (principalement chez les patients avec un poids corporel supérieur à 90 kg).

la Commission considère que NEMLUVIO 30 mg (némolizumab), solution injectable en stylo prérempli, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, au même titre que DUPIXENT (dupilumab).

Population cible	La population cible est estimée à environ 13 000 patients.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	7
3.1 Données disponibles	7
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Protocole commun des études OLYMPIA 1 (NCT04501666) et OLYMPIA 2 (NCT04501679)	8
3.2.2 Résultats de l'étude OLYMPIA 1	10
3.2.3 Résultats de l'étude OLYMPIA 2	11
3.2.4 Etude OLYMPIA LTE	12
3.2.5 Etude de durabilité SPR.203890 (NCT05052983)	13
3.3 Profil de tolérance	14
3.4 Modification du parcours de soins	16
3.5 Programme d'études	16
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	18
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	18
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	18
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	19
5.5 Population cible	20
5.6 Demande de données	21
5.7 Autres recommandations de la Commission	21

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juin 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement des adultes atteints de prurigo nodulaire modéré à sévère qui nécessitent un traitement systémique. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	némolizumab (D11AH12) NEMLUVIO 30 mg, poudre et solvant pour solution injectable en stylo prérempli – Boîte de 1 stylo prérempli (CIP : 34009 303 153 0 9) – Boîte de 2 stylos préremplis (CIP : 34009 303 153 1 6)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	GALDERMA INTERNATIONAL
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 12/02/2025 (prurigo nodulaire et dermatite atopique)
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : en allergologie, en dermatologie, en médecine interne ou en pédiatrie.
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée pour les patients pesant : – moins de 90 kg est une dose initiale de 60 mg (deux injections de 30 mg), suivie de 30 mg administrés toutes les 4 semaines (1x/4 sem.), – 90 kg ou plus est une dose initiale de 60 mg (deux injections de 30 mg), suivie de 60 mg administrés toutes les 4 semaines (1x/4 sem.). L'interruption du traitement doit être envisagée chez les patients qui ne présentent aucune réponse au niveau du prurit après 16 semaines de traitement contre le prurigo nodulaire. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une anti-interleukine-31 (IL-31).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Le médicament est en cours d'évaluation au moment du dépôt. Pour les Etats-Unis, la FDA a accordé l'AMM à NEMLUVIO (némolizumab), le 13 août 2024 selon le libellé suivant : « Nemludio is indicated for the treatment of adults with moderate-to-severe prurigo nodularis who are candidates for systemic therapy”.
Autres indications de l'AMM	NEMLUVIO (némolizumab) est également indiqué dans « traitement des adultes atteints de DA modérée à sévère chez les patients âgés de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique. » (cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM)
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 25 juin 2025.

- Contributions de parties prenantes : Non
- Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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 généralisées¹. Certains mécanismes du prurigo chronique sont bien connus dont la sensibilisation neuronale au prurit et le développement d'un cycle prurit-grattage^{1,2,3}, ainsi que l'activation de la voie inflammatoire de type 24.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le PN se caractérise par un prurit sévère qui entraîne un frottement et un grattage répétitifs^{2,3,5}, 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 centaines⁶. 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^{3,6,7,8,9}.

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^{10,11}, 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^{5,10}.

Par ailleurs, le cercle vicieux prurit-grattage exacerbe les lésions et favorise les complications infectieuses¹².

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

² 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.

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

⁴ 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.

⁵ 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.

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

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

⁸ 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).

⁹ 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.

¹⁰ 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).

¹¹ 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.

¹² 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.

Épidémiologie

Les données sur l'épidémiologie du PN sont limitées. Néanmoins, des études européennes, menées récemment pour en évaluer l'incidence et la prévalence, ont rapporté :

- une incidence de 111 pour 100 000 personnes/an en Allemagne¹³,
- une prévalence en Pologne estimée à 6,52 cas pour 100 000 individus en population générale¹⁴,
- une prévalence de 0,008 % dans une population française monocentrique hospitalière¹⁵.

2.2 Prise en charge actuelle

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.

La prise en charge du prurigo nodulaire repose actuellement sur les recommandations internationales de l'IFSI (*International Forum for the Study of Itch*) sur la prise en charge du prurit chronique¹⁶. Ces recommandations ne ciblent pas spécifiquement le prurigo nodulaire.

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.

Les recommandations ont déterminé quatre lignes de traitement, avec une association possible de traitements topiques et systémique :

- **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 telles que le dupilumab (AMM obtenue en 2022), le nemolizumab (AMM obtenue en 2025), ou en cours de développement telles que les antagonistes des récepteurs μ -opioïdes, les antagonistes des récepteurs NK1 et la thalidomide (utilisation exceptionnelle dans les cas réfractaires aux autres thérapies mieux tolérées).

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

Compareurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Seule la spécialité DUPIXENT (dupilumab) a une AMM dans la maladie du prurigo nodulaire et a fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence dans le périmètre de l'évaluation.

¹³ 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.

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

¹⁵ 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

¹⁶ 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).

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Anti-interleukine				
DUPIXENT (dupilumab) Sanofi-Aventis	Traitement du prurigo nodulaire (PN) modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	22/03/2023 (inscription)	Important (ISP positif)	ASMR III dans la prise en charge du PN modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

Il existe des traitements médicamenteux systémiques utilisés hors AMM mais recommandés¹⁶ après échec des traitements locaux et la photothérapie : immunosuppresseurs systémiques (méthotrexate et ciclosporine), gabapentinoïdes et antidépresseurs. Ces traitements disposent d'un faible niveau de preuve, leur efficacité est souvent faible et leurs effets indésirables importants ne permettant pas une utilisation prolongée.

A noter que DUPIXENT (dupilumab) qui a obtenu une AMM le 12/12/2022 n'était pas disponible à la date de réalisation des études de NEMLUVIO (némolizumab) (date de début d'inclusion : octobre 2020) compte tenu d'un développement concomitant.

➔ Traitements non-médicamenteux

La photothérapie est utilisée à un stade plus précoce de la stratégie thérapeutique.

2.3 Couverture du besoin médical

Avant la mise à disposition de DUPIXENT (dupilumab), dont le développement est concomitant à celui de NEMLUVIO (némolizumab), la prise en charge comportait des traitements systémiques utilisés hors AMM, disposant d'un faible niveau de preuve, avec une efficacité souvent faible et des effets indésirables importants ne permettant pas leur utilisation prolongée. Par conséquent, au même titre que DUPIXENT (dupilumab), le besoin médical peut être considéré comme non couvert chez les adultes atteints de PN en échec des traitements topiques.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de NEMLUVIO (némolizumab) dans le traitement du PN repose principalement sur 4 études cliniques :

- 2 études cliniques multicentriques de phase III (**études OLYMPIA 1 et 2**) de même protocole, de supériorité, randomisées versus placebo, en double aveugle, d'une durée de 16 semaines (OLYMPIA 2) ou de 24 semaines (OLYMPIA 1), chez des patients adultes atteints de PN modéré à sévère,
- 1 étude clinique multicentrique d'extension (**étude OLYMPIA LTE**) des études OLYMPIA 1 et 2, ouverte, non comparative, ayant pour objectif d'évaluer la tolérance (objectif principal) à long terme et le maintien de l'efficacité à long terme (objectif secondaire),
- 1 étude clinique de phase IIIb (**SPR.203890**), randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo et dont l'objectif était d'évaluer la durabilité de la réponse sur une période de 24 semaines après arrêt du némolizumab chez les patients répondeurs à S52 dans l'étude d'extension LTE.

Le laboratoire a également fourni les résultats de deux méta-analyses bayésiennes en réseau (NMA) ayant pour objectifs de comparer l'efficacité du némolizumab à celle des autres traitements disponibles pour la prise en charge du PN. Toutefois compte tenu de leurs limites méthodologiques (hypothèses de transitivité et de cohérence sujettes à caution, hétérogénéité des populations comparées et suivi pour la NMA, aucun enregistrement a priori du protocole), les résultats de ces 2 NMA ne seront pas détaillés dans cet avis.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Protocole commun des études OLYMPIA 1 (NCT04501666)¹⁷ et OLYMPIA 2 (NCT04501679)¹⁸

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'études cliniques multicentrique de phase III, de supériorité versus placebo, randomisées, en double, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du némolizumab par rapport à un placebo sur les signes et symptômes du PN, ciblant l'amélioration des lésions cutanées et du prurit sur 16 semaines chez des patients adultes atteints de PN modéré à sévère.

Les études comprenaient une période de traitement en double aveugle de 24 semaines dans l'étude OLYMPIA 1 et de 16 semaines dans l'étude OLYMPIA 2, avec une évaluation des critères de jugement principaux à la semaine 16 dans les deux études. A la fin de la période de traitement, les patients pouvaient entrer dans l'étude d'extension (OLYMPIA LTE) et n'étaient alors pas tenus de compléter la visite de suivi (12 semaines après la dernière injection).

La randomisation a été stratifiée sur la zone géographique et le poids des patients à l'inclusion (< 90 kg versus ≥ 90 kg).

L'étude OLYMPIA 1 a débuté le 21/10/2020 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale à la semaine 16 a eu lieu le 11/04/2023.

L'étude OLYMPIA 2 a débuté le 29/10/2020 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale à la semaine 16 a eu lieu le 26/05/2022.

Principaux critères d'inclusion

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- patients âgés de ≥ 18 ans ;
- diagnostic de PN depuis au moins 6 mois avec :
 - lésions nodulaires prurigineuses sur les membres supérieurs, le tronc et/ou les membres inférieurs,
 - minimum de 20 nodules répartis bilatéralement sur l'ensemble du corps,
 - forme modérée à sévère aux visites de pré-inclusions et d'inclusion, défini par un score IGA¹⁹ de grade 3 ou 4,

¹⁷ Ständer, Sonja, Gil Yosipovitch, Franz J. Legat, Adam Reich, Carle Paul, Dagmar Simon, Luigi Naldi, et al. « Efficacy and Safety of Nemolizumab in Patients With Moderate to Severe Prurigo Nodularis: The OLYMPIA 1 Randomized Clinical Phase 3 Trial ». *JAMA Dermatology*, 27 novembre 2024. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2024.4796>

¹⁸ Kwatra, Shawn G., Gil Yosipovitch, Franz J. Legat, Adam Reich, Carle Paul, Dagmar Simon, Luigi Naldi, et al. « Phase 3 Trial of Nemolizumab in Patients with Prurigo Nodularis ». *New England Journal of Medicine* 389, no 17 (25 octobre 2023): 1579-89. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2301333>

¹⁹ Le score IGA PN-S (investigator's global assessment for prurigo nodularis – Severity) est une évaluation globale faite par l'investigateur du stade du prurigo nodulaire. Le score est compris entre 0 (« clair », 0 nodule) et 4 (« sévère », plus de 100 nodules).

- un prurit sévère défini par :
 - par un score *Peak pruritus numeric rating scale* (PP-NRS²⁰) $\geq 7,0$ pour la période de 24 heures précédant la visite de pré-inclusion,
 - par une moyenne hebdomadaire du score PP-NRS $\geq 7,0$ au cours de la semaine précédente la visite d'inclusion.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir :

- **Groupe némolizumab** : les patients pesant moins de 90 kg ont reçu des injections sous-cutanées de némolizumab 60 mg (2 injections de 30 mg) la semaine 0, suivies d'injections de **30 mg toutes les 4 semaines**, et les patients pesant 90 kg ou plus ont reçu des injections sous-cutanées de némolizumab **60 mg** (2 injections de 30 mg) la semaine 0 puis **toutes les 4 semaines**.
- **Groupe placebo** : les patients pesant moins de 90 kg ont reçu des injections sous-cutanées de placebo (2 injections) la semaine 0, suivies d'une injection toutes les 4 semaines, et les patients pesant 90 kg ou plus ont reçu 2 injections sous-cutanées de placebo la semaine 0 puis toutes les 4 semaines.

À noter que tous les soins de base de la peau (nettoyage et bain), les hydratants, bains et les anesthésiques topiques étaient autorisés. À partir de la visite de sélection, les patients pouvaient utiliser leur hydratant quotidien s'il ne contenait aucun composant ayant un effet d'anti-démangeaison connu (par exemple, le menthol, le polidocanol). Les patients ne devaient pas changer d'émollients ou d'hydratants, ni appliquer de produits pour soulager les démangeaisons pendant la durée de l'étude.

Critères de jugement

Les critères de jugement principaux dans les deux études étaient :

- le pourcentage de patients avec une réduction ≥ 4 points du score PP-NRS (évaluation du prurit) à S16 par rapport à l'inclusion,
- la réponse IGA 0/1 à S16 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha ont été analysés selon une méthode hiérarchique :

1. Pourcentage de patients avec réduction ≥ 4 points du score PP-NRS à la semaine 4 par rapport à l'inclusion,
2. Pourcentage de patients ayant un score PP-NRS < 2 à la semaine 16,
3. Pourcentage de patients avec une réduction ≥ 4 du score SD -NRS²¹ (évaluation du sommeil) à la semaine 16,
4. Pourcentage de patients avec une réduction ≥ 4 du score SD-NRS à la semaine 4,
5. Pourcentage de patients avec un score PP-NRS < 2 à la semaine 4.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont, par conséquent, pas décrits dans cet avis.

²⁰ **Score PP-NRS de prurit (*Peak Pruritus Numérical Rating Scale pruritus*)** : Score d'évaluation par les patients de l'intensité maximale des démangeaisons dans les 24 h précédentes selon une échelle visuelle de 0 (absence de prurit) à 10 (intensité très forte). Une variation de 3 à 4 points est considérée comme cliniquement significative.

²¹ Le **score SD-NRS** est une échelle de 0 à 10 qui évalue la qualité du sommeil des patients. La question posée était : « Sur une échelle de 0 à 10, où 0 signifie "aucune perte de sommeil liée aux symptômes de ma maladie de peau (PN)" et 10 signifie "je n'ai pas du tout dormi à cause des symptômes de ma maladie de peau (PN)", comment évalueriez-vous votre sommeil la nuit dernière ? Un seuil optimal de sommeil NRS pour un sommeil suffisant est > 5 .

Les analyses ont été réalisées dans la population en intention de traiter (ITT²²).

3.2.2 Résultats de l'étude OLYMPIA 1

Population de l'étude

Un total de 286 patients a été randomisé, dont 190 patients dans le groupe némolizumab et 96 patients dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients étaient comparables entre les 2 groupes. L'âge moyen était de 57,5 ans, 28,7 % des patients inclus étaient des adultes de plus de 65 ans, 58,0 % des patients étaient de sexe féminin et le poids moyen était 84,96 kg.

Le score PP-NRS moyen hebdomadaire à l'inclusion correspondait à une moyenne de 8,48 ; 65,0 % des patients avaient entre 20 et 100 nodules et 35,9 % avaient plus de 100 nodules. Le DLQI moyen des patients à l'inclusion était de 17,0.

Au total, 59,1 % des patients avaient une affection considérée comme modérée (score IGA = 3) par l'investigateur et 40,9 % des patients une affection sévère (score IGA = 4).

Concernant les traitements antérieurs, 55,9 % des patients avaient déjà reçu un traitement topique (principal des dermocorticoïdes), 20,6 % des patients avaient reçu des antihistaminiques oraux, 13,6 % des patients avait reçu des corticoïdes systémiques et 12,2 % des immunosuppresseurs systémiques non stéroïdiens.

Résultats sur les critères de jugement principaux (population ITT)

Le némolizumab a été supérieur au placebo à la semaine 16 :

- **sur la réponse PP-NRS (réduction ≥ 4 points par rapport à l'inclusion) :** 58,4 % dans le groupe némolizumab vs 16,7 % dans le groupe placebo, soit une différence ajustée de 40,1 % entre les deux groupes (IC₉₅ % = [29,4 ; 50,8] ; p < 0,0001)
- **sur la réponse IGA 0/1 avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion :** 26,3 % dans le groupe némolizumab vs 7,3 % dans le groupe placebo, soit une différence ajustée de 14,6 % entre les deux groupes (IC₉₅ % = [6,7 ; 22,6] ; p = 0,0025).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (population ITT)

Le némolizumab a été supérieur au placebo sur l'ensemble des 5 critères de jugement secondaires hiérarchisés (voir Tableau 2).

²² **Population ITT** : correspond à l'ensemble des patients randomisés et pour la période d'entretien comprend les patients qui ont été re-randomisés.

Tableau 2 : Résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés (population ITT) - étude OLYMPIA 1

Critères de jugement secondaires hiérarchisés lors de la phase d'induction	némolizumab (n = 190)	placebo (n = 96)	Différence ajustée (%) [IC _{95%}]	Valeur de p
Critère n°1 : Pourcentage de patients avec réduction ≥ 4 points du score PP-NRS entre l'inclusion et S4				
n (%)	78 (41,1)	6 (6,3)	31,7 [23,0 ; 40,4]	< 0,0001
Critère n°2 : Pourcentage de patients ayant un score PP-NRS < 2 à la semaine 16				
n (%)	65 (34,2)	4 (4,2)	30,5 [22,3 ; 38,7]	< 0,0001
Critère n°3 : Pourcentage de patients avec une réduction ≥ 4 du score SD-NRS à la semaine 16				
n (%)	95 (50,0)	11 (11,5)	38,0 [27,8 ; 48,2]	< 0,0001
Critère n°4 : Pourcentage de patients avec une aréduction ≥ 4 du score SD-NRS à la semaine 4				
n (%)	59 (31,1)	5 (5,2)	22,7 [14,7 ; 30,7]	< 0,0001
Critère n°5 : Pourcentage de patients ayant un score PP-NRS < 2 à la semaine 4				
n (%)	41 (21,6)	1 (1,0)	16,7 [12,3 ; 25,0]	< 0,0001

3.2.3 Résultats de l'étude OLYMPIA 2

Population de l'étude

Un total de 274 patients a été randomisé, dont 183 patients dans le groupe némolizumab et 91 patients dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients étaient comparables entre les 2 groupes. L'âge moyen était de 52,7 ans, 21,9 % des patients inclus étaient des adultes de plus de 65 ans, 61,2 % des patients étaient de sexe féminin et le poids moyen était 80,04 kg.

Le score PP-NRS moyen hebdomadaire à l'inclusion correspondait à une moyenne de 8,44 ; 62,8 % des patients avaient entre 20 et 100 nodules et 37,2 % avaient plus de 100 nodules. Le DLQI moyen des patients à l'inclusion était de 16,7.

Au total, 56,9 % des patients avaient une affection considérée comme modérée (score IGA = 3) par l'investigateur et 43,1 % des patients une affection sévère (score IGA = 4).

Concernant les traitements antérieurs, 78,8 % des patients avaient déjà reçu un traitement topique (principal des dermocorticoïdes), 38,0 % des patients avaient reçu des antihistaminiques oraux, 20,8 % des patients avait reçu des corticoïdes systémiques et 19,0 % des immunosuppresseurs systémiques non stéroïdiens.

Résultats sur les critères de jugement principaux (population ITT)

Le némolizumab a été supérieur au placebo à la semaine 16 :

- **sur la réponse PP-NRS (réduction ≥ 4 points par rapport à l'inclusion) :** 56,3 % dans le groupe némolizumab vs 20,9 % dans le groupe placebo, soit une différence ajustée de 37,4 % entre les deux groupes (IC_{95 %} = [26,3 ; 48,5] ; p < 0,0001),
- **sur la réponse IGA 0/1 avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion :** 37,7 % dans le groupe némolizumab vs 11,0 % dans le groupe placebo, soit une différence ajustée de 28,5 % entre les deux groupes (IC_{95 %} = [18,8 ; 38,2] ; p < 0,0001).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (population ITT)

Le némolizumab a été supérieur au placebo sur l'ensemble des 5 critères de jugement secondaires hiérarchisés (voir Tableau 3).

Tableau 3 : Résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés (population ITT) - étude OLYMPIA 2

Critères de jugement secondaires hiérarchisés lors de la phase d'induction	némolizumab (n = 183)	Placebo (n = 91)	Différence ajustée (%) [IC _{95%}]	Valeur de p
Critère n°1 : Pourcentage de patients avec réduction ≥ 4 points du score PP-NRS entre l'inclusion et S4				
n (%)	75 (41,0)	7 (7,7)	33,4 [24,3 ; 42,4]	< 0,0001
Critère n°2 : Pourcentage de patients ayant un score PP-NRS < 2 à la semaine 16				
n (%)	64 (35,0)	7 (7,7)	30,0 [21,3 ; 38,6]	< 0,0001
Critère n°3 : Pourcentage de patients avec réduction de ≥ 4 points du score SD-NRS à la semaine 16				
n (%)	95 (51,9)	19 (20,9)	31,9 [20,7 ; 43,2]	< 0,0001
Critère n°4 : Pourcentage de patients avec réduction ≥ 4 points du score SD-NRS à la semaine 4				
n (%)	68 (37,2)	9 (9,9)	27,9 [18,4 ; 37,5]	< 0,0001
Critère n°5 : Pourcentage de patients ayant un score PP-NRS < 2 à la semaine 4				
n (%)	36 (19,7)	2 (2,2)	18,8 [12,0 ; 25,7]	< 0,0001

3.2.4 Etude OLYMPIA LTE

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude d'extension (en cours), non comparative, de 196 semaines (4 ans) des études de phases III OLYMPIA 1 et OLYMPIA 2 (ainsi que les patients issus de la phase II – non décrite dans l'avis), dont l'objectif est d'évaluer la tolérance (objectif principal) et le maintien de l'efficacité à long terme chez des adultes atteints de PN modérée à sévère.

L'étude a débuté le 11/01/2021 (1^{er} patient inclus) et à ce jour, on dispose uniquement des résultats avec un gel des données au 21 juillet 2024 (soit jusqu'à 100 semaines de traitement). La date prévue de publication du rapport de l'étude est prévue pour début 2027.

Les patients étaient traités selon les mêmes modalités que les études initiales OLYMPIA 1 et 2 :

- Patients ayant un poids < 90 kg : une injection par voie sous cutanée de nemolizumab 30 mg toutes les 4 semaines (Q4W) jusqu'à 184 semaines
- Patients ayant un poids ≥ 90 kg : 2 injections par voie sous cutanée de nemolizumab 30 mg toutes les 4 semaines (Q4W) jusqu'à 184 semaines

Le critère de jugement principal était un critère de tolérance, dont les résultats sont présentés en partie 3.3.

Les critères de jugement secondaires (exploratoires) étaient notamment la réponse PP-NRS et la réponse IGA 0 ou 1.

Données exploratoires à la semaine 100 de l'étude LTE

A noter que sur les 508 patients inclus dans l'étude d'extension, 155 (30,5 %) patients ont interrompu le traitement. Dans l'ensemble, les raisons les plus fréquentes de l'arrêt du traitement étaient la survenue d'EI (n = 53, 10,4 %) et la demande du patient (n = 52, 10,2 %).

A titre indicatif, à la semaine 100, les pourcentages de répondeurs PP-NRS et IGA 0 ou 1 ont été dans les différents groupes :

- dans la population totale (patients naïfs et non naïfs de némolizumab, n = 508) :
 - répondeurs PP-NRS (réduction \geq 4 points) : 52,0 % à la semaine 0 de l'étude LTE et 92,4 % à la semaine 100,
 - répondeurs IGA 0 ou 1 : 23,9 % à la semaine 0 de l'étude LTE et 48,9 % à la semaine 100,
- dans la population naïve de némolizumab (n = 174) :
 - répondeurs PP-NRS (réduction \geq 4 points) : 20,4 % à la semaine 0 de l'étude LTE et 94,1 % à la semaine 100,
 - répondeurs IGA 0 ou 1 : 24,0 % à la semaine 0 de l'étude LTE et 78,7 % à la semaine 100,
- dans la population précédemment traitée par némolizumab (n = 334) :
 - répondeurs PP-NRS (réduction \geq 4 points) : 68,1 % à la semaine 0 de l'étude LTE et 91,4 % à la semaine 100,
 - répondeurs IGA 0 ou 1 : 38,1 % à la semaine 0 de l'étude LTE et 73,0 % à la semaine 100.

3.2.5 Etude de durabilité SPR.203890 (NCT05052983)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude clinique multicentrique de phase IIIb, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était d'évaluer la durabilité de la réponse clinique (définie comme répondeurs IGA 0 ou 1 **ET** répondeurs PP-NRS \geq 4) sur une période de 24 semaines après l'arrêt du némolizumab chez des patients répondeurs à la semaine 52 de l'étude d'extension LTE.

L'étude a débuté le 24/01/2022 (1^{er} patient inclus) et s'est terminée le 11/09/2023.

L'étude comprenait une période de traitement de 24 semaines et une période de suivi de 8 semaines.

Les patients souhaitant participer à cette étude devaient s'y inscrire au moment de la visite de la semaine 52 de l'étude d'extension à long terme (LTE), afin d'éviter toute interruption du traitement à l'étude.

Après la visite de la semaine 52 de l'étude LTE, environ 40 patients remplissant les critères d'éligibilité, ayant signé le formulaire de consentement éclairé et ayant choisi de poursuivre dans cette nouvelle étude, ont été randomisée (ratio 1:1) :

- soit pour continuer le même schéma posologique que celui suivi dans l'étude LTE (c'est-à-dire 1 ou 2 injections sous-cutanées de némolizumab 30 mg toutes les 4 semaines, selon le poids corporel du patient),
- soit pour interrompre le traitement par le némolizumab et recevoir un placebo.

La dernière dose du traitement à l'étude devait être administrée à la semaine 20.

Le critère de jugement principal était le temps jusqu'à la rechute, la rechute étant définie par :

- une augmentation de \geq 4 points par rapport à la valeur à l'inclusion (semaine 52 de la phase d'extension LTE) du score moyen hebdomadaire PP-NRS,
- et/ou une augmentation \geq 2 points par rapport à la valeur à l'inclusion du score IGA.

Aucun calcul de taille d'échantillon et d'hypothèse statistique a été prévu pour cette étude, par conséquent les résultats sont exploratoires et présentés uniquement à titre descriptifs.

Données exploratoires

Un total de 34 patients en réponse clinique à la semaine 52 dans l'étude d'extension (LTE) ont intégré l'étude de durabilité dont 18 dans le groupe némolizumab et 16 dans le groupe placebo (arrêt du traitement).

Les principales caractéristiques des patients étaient comparables entre les 2 groupes. La majorité des patients étaient de sexe féminins (79,4 %). L'âge moyen était de 59,5 ans et 35,3 % des patients avaient plus de 65 ans. Au total 41,2 % de patients avaient un IGA = 0 (33,3 % dans le groupe némolizumab et 50 % dans le groupe placebo) et 58,8 % un IGA = 1 (66,6 % dans le groupe némolizumab et 50 % dans le groupe placebo).

A titre indicatif, à la semaine 24 de l'étude, les pourcentages de patients en rechute ont été de 16,7 % (3/18) dans le groupe némolizumab et de 75,0 % (12/16) dans le groupe placebo. Le temps médian jusqu'à la rechute a été de 112,50 jours (16,1 semaines) dans le groupe placebo et n'a pas pu être estimé dans le groupe némolizumab en raison du faible pourcentage de patients ayant rechuté (16,7%).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études OLYMPIA 1 et OLYMPIA 2 dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire DLQI. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

Etudes cliniques

→ Etude OLYMPIA 1 (24 semaines) et 2 (16 semaines)

Au total, le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) a été de :

- 71,7 % dans le groupe némolizumab 30 mg Q4S et 65,3 % dans le groupe placebo dans l'étude OLYMPIA 1,
- 61,2 % dans le groupe némolizumab 30 mg Q4S et 53,8 % dans le groupe placebo dans l'étude OLYMPIA 2.

Un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur a été observé chez :

- 24,6 % (46/187) dans le groupe némolizumab 30 mg Q4S et 18,9 % (18/95) dans le groupe placebo, dans l'étude OLYMPIA 1,
- 25,1 % (46/183) dans le groupe némolizumab 30 mg Q4S et 17,6 % (16/91) dans le groupe placebo, dans l'étude OLYMPIA 2.

Les EI les plus fréquemment rapportés (fréquence ≥ 5 %) dans le groupe némolizumab 30 mg Q4S versus placebo ont été :

- une neurodermatite : 9,6 % versus 20,0 % dans l'étude OLYMPIA 1 et 11,0 % versus 3,8 % dans l'étude OLYMPIA 2 ;
- une rhinopharyngite : 6,4 % versus 8,4 % dans l'étude OLYMPIA 1
- une céphalée : 7,0 % versus 2,1% dans l'étude OLYMPIA 1 et 6,6 % versus 4,4 % dans l'étude OLYMPIA 2 ;
- une toux : 4,8 % versus 5,3 % dans l'étude OLYMPIA 1 ;
- une dyspnée : 3,2 % versus 5,3 % dans l'étude OLYMPIA 1 ;
- un eczéma : 5,3 % versus 1,1 % dans l'étude OLYMPIA 1 ;

- une DA : 5,5 % versus 0 % dans l'étude OLYMPIA 2.

Le pourcentage de patients ayant eu un EI grave (EIG) a été de :

- 8,6 % (n= 16) dans le groupe némolizumab 30 mg Q4S et 10,5 % (n = 10) dans le groupe placebo dans l'étude OLYMPIA 1,
- 2,2 % (n = 4 ; dont une tachycardie supraventriculaire, une septicémie à pneumocoques, une pneumonie, une pemphigoïde et une DA de contact) dans le groupe némolizumab 30 mg Q4S et 6,6 % (n = 6 ; un flutter auriculaire, une occlusion de l'artère coronaire, un infarctus du myocarde, une appendicite, une infection postopératoire de la plaie, une ostéoarthrite et DA exfoliative généralisée) dans le groupe placebo dans l'étude OLYMPIA 2.

→ Etude OLYMPIA LTE

A la semaine 100 de l'étude d'extension, le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI a été de 89,6 % (455/508).

Un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur a été observé chez 32,9 % (167/508) des patients.

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 10,0$ %) ont été la COVID-19 (28,9 %), la rhinopharyngite (19,9 %), la neurodermatite (13,6 %) et l'infection des voies respiratoires supérieures (13,6 %).

Durant la même période, le pourcentage de patients ayant eu un EIG a été de 17,1 % (87 patients) donc 1,4 % ont été considéré comme lié au traitement (n = 7).

→ Etude de durabilité SPR.203890

A la semaine 24 de l'étude, le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) a été de 66,7 % (n = 12/18) dans le groupe némolizumab 30 mg Q4S et 62,5 % (n = 10/16) dans le groupe placebo.

Les EIs les plus fréquemment rapportés ($\geq 15,0\%$ dans l'un des groupes de traitement) ont été la COVID-19 (11,1 % pour le groupe némolizumab, 18,8 % pour le groupe placebo) et les céphalées (16,7 % pour le groupe némolizumab, 6,3 % pour le groupe placebo).

Des EIG ont été signalés chez 2 patients (11,1 % ; une ischémie cérébrale et une fracture de la clavicule) dans le groupe némolizumab et chez aucun patient dans le groupe placebo.

RCP

Les effets indésirables les plus fréquents dans la dermatite atopique et le prurigo nodulaire sont l'hy-persensibilité de type I (1,1 % ; comprend l'urticaire 1,0 % et l'angioœdème 0,1 %) et les réactions au site d'injection (1,2 %). D'autres effets indésirables, tels que céphalées (7,0 %), dermatite atopique (4,6 %), eczéma (3,8 %) et eczéma nummulaire (3,5 %), ont été rapportés dans le prurigo nodulaire.

PGR

Le résumé des risques du PGR de NEMLUVIO (némolizumab) (version 2.0, 18/12/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Aucun
Risques importants potentiels	- Aucun
Informations manquantes	- Utilisation pendant la grossesse - Tolérance à long terme (au-delà d'une année de traitement)

3.4 Modification du parcours de soins

NEMLUVIO (némolizumab) est présenté sous forme de solution injectable en stylo prérempli s'administrant par voie sous-cutanée. Un patient peut s'auto-injecter le némolizumab ou un soignant peut le lui administrer si le professionnel de santé juge que cela est approprié. Une formation adéquate des patients et/ou des soignants à l'administration du némolizumab devra être assurée avant utilisation. Le schéma d'administration est d'une injection toutes les 4 semaines.

Dans cette maladie rare, dont le besoin n'était pas couvert avant la mise à disposition de DUPIXENT (dupilumab), NEMLUVIO (némolizumab) est susceptible de modifier le parcours de soin au même titre que DUPIXENT.

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Sans objet.

→ Dans d'autres indications

Une étude est en cours dans le prurit associé à la maladie rénale chronique (CKD-aP).

4. Discussion

NEMLUVIO (némolizumab) a obtenu une AMM chez l'adulte dans le traitement du PN modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique.

Le némolizumab (NEMLUVIO) a été évalué dans 4 études cliniques de phase III :

- 2 études multicentriques (**OLYMPIA 1 et OLYMPIA 2**) de méthodologies identiques, randomisées versus placebo, en double aveugle et d'une durée de 16 semaines, réalisées chez des patients adultes atteints de PN modéré à sévère,
- 1 étude d'extension en cours (**OLYMPIA LTE**), non comparative, de 196 semaines (4 ans) des études de phases III OLYMPIA 1 et OLYMPIA 2,
- 1 étude de phase IIIb (**étude SPR.203890**), multicentrique, randomisée versus placebo, en double aveugle afin d'évaluer la durabilité de la réponse clinique sur une période de 24 semaines après l'arrêt du némolizumab chez des patients répondeurs à S52 de l'étude d'extension LTE.

La dose recommandée par l'AMM est en fonction du poids corporel du patient : pour les patients pesant moins de 90 kg, il s'agit d'une dose initiale de 60 mg (2 injections de 30 mg), suivie de 30 mg administrés toutes les 4 semaines (Q4S) ; et pour les patients pesant 90 kg ou plus, la dose initiale est de 60 mg (2 injections de 30 mg), suivie de 60 mg administrés toutes les 4 semaines (Q4S).

Dans les études **OLYMPIA 1 et 2** (n = 286 et n = 274), les critères d'inclusions ne précisaient pas l'échec aux traitements topiques, toutefois, à l'inclusion, la majorité des patients avait déjà reçu un traitement topique (55,9 % dans OLYMPIA 1 et 78,8 % dans OLYMPIA 2). Il s'agissait principalement de dermocorticoïdes.

Dans les deux études, le némolizumab a été supérieur au placebo sur les critères de jugement principaux qui étaient le pourcentage de patients avec une réduction ≥ 4 points du score PP-NRS à S16 par

rapport à l'inclusion évaluant le prurit et le pourcentage de répondeurs aux score IGA 0 ou 1 (lésions blanchies, presque blanchies) à la semaine 16 avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion.

Les pourcentages de patients répondeurs PP-NRS (réduction ≥ 4 points) et IGA 0 ou 1 avec réduction ≥ 2 points à S16 dans les groupes de traitement ont été cohérents entre les deux études avec des différences versus placebo de 40,1 % (58,4 % dans le groupe némolizumab versus 16,7 % dans le groupe placebo) et 14,6 % (26,3 % versus 7,3 %) dans l'étude OLYMPIA 1 et de 37,4 % (56,3 % versus 20,9 %) et 28,5 % (37,7 % versus 11,0 %) dans l'étude OLYMPIA 2.

Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés, la supériorité du némolizumab par rapport au placebo a été démontrée pour l'ensemble des 5 critères dans les deux études OLYMPIA 1 et 2. Ces critères comprenaient notamment la réduction ≥ 4 points du score PP-NRS (entre l'inclusion et la semaine 4) et du score de SD-NRS (entre l'inclusion et à la semaine 16) évaluant la qualité du sommeil.

Dans l'ensemble, l'amplitude des réponses obtenues par rapport au placebo sur ces critères était de l'ordre de 17 % (réponse PP-NRS < 2 à S4) à 38 % (réponse SD-NRS ≥ 4 à S16) de répondeurs dans l'étude OLYMPIA 1 et de 19 % (réponse PP-NRS < 2 à S4) à 33 % (réponse PP-NRS ≥ 4 à S4) de répondeurs dans l'étude OLYMPIA 2.

Les résultats exploratoires de l'étude d'extension en cours (**OLYMPIA LTE**) des études OLYMPIA 1 et 2, suggèrent le maintien des réponses cliniques jusqu'à la semaine 100, avec une ou deux administrations (selon le poids corporel du patient) de 30 mg de némolizumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines.

Les résultats exploratoires de l'étude de durabilité **SPR.203890** (n = 34 patients) de 32 semaines suggèrent un risque de rechute plus faible dans le groupe némolizumab comparativement au groupe placebo (retrait du némolizumab). Le temps médian jusqu'à la rechute a été de 16,1 semaines dans le groupe placebo et n'a pas pu être estimé dans le groupe némolizumab en raison du faible pourcentage de patients ayant rechuté à S24 (16,7 %).

Le profil de tolérance de NEMLUVIO (némolizumab) est principalement caractérisé par des EI de DA ou d'eczéma, de rhinopharyngite et de céphalées ce qui est cohérent avec le profil des autres anti-interleukines. Les données de tolérance à long terme sont actuellement limitées à la semaine 100 de l'étude OLYMPIA LTE ne montrant pas de modification du profil de tolérance observé à la semaine 16 des études OLYMPIA 1 et 2. La publication des résultats finaux de cette étude avec un recul de 4 ans est attendu pour début 2027.

Au total, les études pivots OLYMPIA 1 et 2 sont de bonne qualité méthodologique avec une hiérarchisation des critères de jugement principaux et d'une série de critères de jugement secondaires, ce qui a permis la démonstration d'une supériorité par rapport au placebo après 16 semaines de traitement, sur des critères d'évaluation des symptômes (réduction ≥ 4 du score de prurit PP-NRS et réduction ≥ 4 du score de sommeil SD-NRS) et de sévérité (réponse IGA 0 ou 1 avec réduction ≥ 2 points) cliniquement pertinents et avec des différences statistiquement significatives.

Dans la mesure où le dupilumab, qui a obtenu son AMM dans le prurigo nodulaire en décembre 2022, n'était pas disponible en raison d'un développement concomitant à la date de réalisation des études OLYMPIA 1 et 2 en octobre 2020, le choix du placebo comme comparateur est acceptable.

L'étude de durabilité SPR.203890, malgré son faible effectif, apporte des informations rassurantes sur la durabilité de l'effet avec une médiane de rechute observée à 4 mois à l'arrêt du traitement (groupe placebo).

La qualité de vie des patients, fortement impactée dans le PN, a été appréciée de façon exploratoire (absence de contrôle du risque alpa) à l'aide d'une échelle validée et pertinente (DLQI) permettant

l'appréciation globale de l'impact de la maladie sur la qualité de vie. Cependant, un effet favorable a été démontré sur l'aspect des lésions et deux symptômes (prurit et mauvaise qualité du sommeil) qui contribuent de façon importante à l'altération de la qualité de vie chez les patients atteints de PN.

Les résultats intermédiaires de l'étude d'extension OLYMPIA LTE avec un suivi allant jusqu'à 100 semaines (sur les 196 semaines prévues), ont suggéré un maintien de l'efficacité par rapport à l'inclusion. Toutefois, ces résultats ne permettent pas de tirer de conclusion robuste en raison de leur nature exploratoire et du fait qu'un nombre important de patients (n = 155, 30,5 %) ont interrompu le traitement, pouvant conduire à un biais surestimant l'effet du traitement observé, ainsi il persiste des incertitudes sur le maintien de l'efficacité à long terme.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbidité comparativement au placebo. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré, cependant, un impact supplémentaire a été démontré sur l'aspect des lésions et deux symptômes (prurit et mauvaise qualité du sommeil) qui contribuent de façon importante à l'altération de la qualité de vie chez les patients atteints de PN.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

NEMLUVIO 30 mg (némolizumab), solution injectable en stylo prérempli, est un traitement systémique de 1^{re} intention du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

En l'absence de données comparatives robustes versus DUPIXENT (dupilumab, anti-IL4/13), du fait d'un développement concomitant, la place de NEMLUVIO (némolizumab) par rapport à ce médicament ne peut être précisée.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le prurigo nodulaire modéré à sévère est une maladie chronique grave, rare et très invalidante, marquée par une altération majeure de la qualité de vie des patients.
- ➔ NEMLUVIO 30 mg (némolizumab), solution injectable en stylo prérempli, est un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1^{re} intention dans le traitement du PN modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie dans ses formes sévères nécessitant un traitement systémique et de son impact important sur la qualité de vie des patients et de sa faible prévalence,
- du besoin médical qui peut être considéré comme non couvert en cas d'échec des traitements locaux et de la photothérapie, du fait d'un développement concomitant avec DUPIXENT (dupilumab),
- de la réponse partielle au besoin médical insuffisamment couvert identifié compte tenu :
 - d'un impact démontré versus placebo à la semaine 16 sur la morbidité (notamment sur l'aspect des lésions, le prurit et le sommeil), chez des patients adultes atteints de PN modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique,
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie, mais d'un impact démontré sur l'aspect des lésions, le sommeil et le prurit qui contribuent de façon importante à l'altération de la qualité de vie,
 - d'un d'impact attendu sur le parcours de soins et le parcours de vie ou de soin du patient,

En l'absence de données comparatives robustes versus DUPIXENT (dupilumab), du fait d'un développement concomitant, NEMLUVIO (némolizumab) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique au même titre que DUPIXENT (dupilumab).

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NEMLUVIO 30 mg (némolizumab), solution injectable en stylo prérempli, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de NEMLUVIO 30 mg (némolizumab), solution injectable en stylo prérempli, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du besoin médical partiellement couvert chez les adultes atteints de prurigo nodulaire en échec des traitements topiques et d'un développement concomitant à celui de DUPIXENT (dupilumab) dans le prurigo nodulaire (PN),
- de la démonstration dans deux études de phase III (OLYMPIA 1 et 2) randomisées, en double aveugle, de la supériorité du némolizumab par rapport au placebo, avec une quantité d'effet importante et cliniquement pertinente sur :
 - le prurit évalué par le pourcentage de patients ayant une réduction du PP-NRS ≥ 4 à la semaine à la semaine 16 et à la semaine 4,
 - l'évaluation globale des nodules de PN par la réponse IGA 0 (patient blanchi) ou 1 (patient presque blanchi) avec une amélioration ≥ 2 points par rapport à l'inclusion à la semaine 16,

- la qualité du sommeil évaluée par le pourcentage de patients ayant une réduction du SD-NRS ≥ 4 à la semaine 16 et à la semaine 4,
- de l'absence d'évaluation robuste de la qualité de vie fortement impactée par les symptômes du prurigo nodulaire, bien que des effets favorables sur le prurit et le sommeil aient été démontrés,
- de l'absence de données d'efficacité comparatives à long terme, alors que la maladie est de nature chronique ; les critères de jugement d'efficacité ayant été évalués au maximum à la semaine 16, bien que les résultats non comparatifs exploratoires suggèrent le maintien de la réponse clinique jusqu'à la semaine 124,
- du profil de tolérance à moyen terme (124 semaines) du némolizumab dans les études dans le PN principalement marqué par la survenue de céphalées, de réactions eczémateuses (dermatite atopique, eczéma et eczéma nummulaire) et d'aggravation d'un asthme préexistant (principalement chez les patients avec un poids corporel supérieur à 90 kg).

la Commission considère que NEMLUVIO 30 mg (némolizumab), solution injectable en stylo prérempli, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, au même titre que DUPIXENT (dupilumab).

5.5 Population cible

La population cible de NEMLUVIO (némolizumab) dans cette indication correspond aux adultes atteints de prurigo nodulaire modéré à sévère qui nécessitent un traitement systémique.

Les données épidémiologiques sur le prurigo nodulaire sont limitées. Des études européennes plus ou moins récentes ont été menées afin d'évaluer la prévalence du prurigo nodulaire :

- Une étude française monocentrique (CHU de Brest), publiée en 2020²³ et réalisée sur la base du registre de données du CHU de Brest chaînées aux données du PMSI, a estimé la prévalence du PN de l'adulte à 0,008 %. L'auteur précise que cette prévalence est faible au regard de celle d'autres pays car elle repose sur une définition plus restrictive du prurigo nodulaire que celle actuellement en vigueur, basée sur travail mené par le Groupe de Travail sur le prurigo nodulaire au sein de l'EADV.
- Une étude allemande a estimé la prévalence du prurigo nodulaire à 0,11 % sur la base des données médico administratives allemandes entre 2012 et 2015, avant que la classification internationale des maladies (CIM) soit mise à jour avec le code diagnostic du prurigo nodulaire, en 2015²⁴.

Devant la disparité de ces prévalences due en grande partie à une définition hétérogène du prurigo nodulaire en amont du consensus de l'IFSI, Sanofi avait réalisé lors de l'évaluation de DUPIXENT (dupilumab) dans la même indication une analyse à partir de la base CEGEDIM du Royaume Uni en 2019 (voir avis du 22 mars 2023²⁵).

La prévalence du prurigo nodulaire a été estimée à 0,09 % sur la base du code diagnostic CIM 10-L28-1, spécifique du prurigo nodulaire. Parmi les patients atteints de prurigo nodulaire, 26,8 % ont été

²³ Misery, L., Brenaut, E., Torreton, E., Bonte, J. & Bouée, S. Prevalence and management of chronic nodular prurigo (CNPG) in Brittany (France): estimation by matching two databases. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV 2021;35, e602–e604.

²⁴ Ständer, S. et al. Epidemiology of Prurigo Nodularis compared with Psoriasis in Germany: A Claims Database Analysis. Acta Derm. Venereol. 2020;100, adv00309.

²⁵ Avis CT de [DUPIXENT 300 mg](#), du 22 mars 2023.

reconnus en échec d'un traitement topique²⁶. Ce taux d'échec a par ailleurs été confirmé par une étude européenne descriptive, publiée en 2021²⁷, dans laquelle les auteurs Pereira et al. ont rapporté un taux de 28,7 % de patients non satisfaits par les options thérapeutiques proposées dans le prurigo nodulaire. Lorsqu'on applique ces taux de prévalence et d'échec à un traitement topique à la population française adulte en janvier 2024²⁸, ces taux de prévalence et d'échec à un traitement topique permettent d'estimer la population cible à environ 13 000 patients (53 405 000 x 0,09 % x 26,80 %).

La population cible est estimée à environ 13 000 patients.

5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude en cours OLYMPIA LTE (résultats attendus pour 2027) dans un délai maximum de 5 ans.

Sur la base de ces résultats attendus dans un délai maximal de 5 ans, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission recommande le statut de médicament d'exception pour NEMLUVIO (némolizumab) dans cette indication.

²⁶ Dans l'analyse de la base CEGEDIM UK, un échec à un traitement topique était défini comme la prescription d'au moins 2 traitements topiques pour un même patient

²⁷ Pereira, M. P. et al. Chronic Nodular Prurigo: A European Cross-sectional Study of Patient Perspectives on Therapeutic Goals and Satisfaction. Acta Derm. Venereol. 2021;101:adv00403.

²⁸ INSEE. Pyramide des âges | Insee. (2024).