

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

dupilumab

DUPIXENT 300 mg,

solution injectable en seringue préremplie et solution injectable en stylo prérempli

Nouvelle indication

Adopté par la Commission de la transparence le 22 mars 2023

- Prurigo nodulaire
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « le traitement du prurigo nodulaire (PN) modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique ».

Place dans la stratégie thérapeutique	DUPIXENT 300 mg (dupilumab), solution injectable en seringue préremplie ou 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.
Service médical rendu (SMR)	Important
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du besoin médical non couvert, - de la démonstration dans deux études de phase III randomisées, en double aveugle, de la supériorité du dupilumab par rapport au placebo, avec une quantité d'effet importante et cliniquement pertinente sur : <ul style="list-style-type: none"> • le pourcentage de patients ayant une réduction du score de prurit maximal WI-NRS ≥ 4 entre l'inclusion et la semaine 12 (étude LIBERTY-PN-PRIME2) ou la semaine 24 (études LIBERTY-PN-PRIME et LIBERTY-PN-PRIME2), • la variation du score de qualité de vie DLQI, • la variation du score de douleur Skin Pain-NRS et • la variation du score HADS évaluant l'anxiété et la dépression (uniquement dans LIBERTY-PN-PRIME),

- mais de l'absence de démonstration de la supériorité du dupilumab par rapport au placebo sur la qualité du sommeil, alors que celle-ci est fortement impactée par les symptômes du prurigo nodulaire,
- d'une tolérance comparable à celle observée dans les autres indications du dupilumab, marquée principalement par la survenue de rhinopharyngites, d'infections des voies aériennes supérieures, de troubles oculaires (conjonctivite, kératite, kératoconjonctivite) et de réactions au site d'injection,

la Commission considère que DUPIXENT 300 mg (dupilumab), solution injectable en seringue préremplie ou 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.

Population cible	La population cible est estimée à 13 000 patients.
Demande de données	Sans objet
Recommandations particulières	Sans objet

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.3 Profil de tolérance	12
3.4 Données d'utilisation	14
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	14
3.6 Programme d'études	14
4. Discussion	15
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	15
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	15
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	15
5.3 Service Médical Rendu	16
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	16
5.5 Population cible	17
5.6 Demande de données	18
5.7 Autres recommandations de la Commission	18

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 – Mars 2023

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Extension d'indication
DCI (code ATC) Présentations concernées*	dupilumab (D11AH05) DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie – 2 seringues préremplies en verre siliconé de 2 ml avec dispositifs de sécurité de l'aiguille (CIP : 34009 301 166 4 7) DUPIXENT 300 mg, solution injectable en stylo prérempli – 2 stylos préremplis en verre siliconé de 2 ml (CIP : 34009 301 991 9 0)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Dupixent est indiqué dans le traitement du prurigo nodulaire (PN) modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique ».
AMM	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 (voir annexe 4)
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne, en pédiatrie, en pneumologie, en oto-rhino-laryngologie ou en allergologie Statut(s) particulier(s) Médicament d'exception Autorisation d'accès précoce pré-AMM (décision du 07/09/2022)
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. Les données des essais cliniques dans le 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).
Information au niveau international*	<p>DUPIXENT (dupilumab) est pris en charge en Allemagne dans l'indication de l'AMM.</p> <p>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 »)</p>
Autres indications de l'AMM	<p>Dermatite atopique</p> <ul style="list-style-type: none"> – Adultes et adolescents <p>Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Enfants âgés de 6 à 11 ans <p>Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique.</p> <p>Asthme</p> <ul style="list-style-type: none"> – Adultes et adolescents <p>Dupixent est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, voir rubrique 5.1, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Enfants âgés de 6 à 11 ans <p>Dupixent est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, voir rubrique 5.1, chez les enfants âgés de 6 à 11 ans qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose moyenne à élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.</p> <p>Polypose naso-sinusienne (PNS)</p> <p>Dupixent est indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie.</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 8 mars 2023. • Date d'adoption : 22 mars 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : oui (Association France Prurigo Nodulaire) – Expertise externe : oui

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

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.

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 :

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.

- 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.

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

La prise en charge du prurigo nodulaire repose actuellement sur les recommandations internationales de l'IFSI (*International Forum for the Study of Itch*)¹⁶ sur la prise en charge du prurigo chronique incluant le prurigo nodulaire qui constitue le sous-type le plus fréquent de prurigo chronique

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 systémiques :

- **première ligne** : traitements locaux, dont les corticoïdes et les inhibiteurs de la calcineurine topiques et les antihistaminiques.
- **deuxième ligne** : capsaïcine topique, injection intra-lésionnelle de corticoïdes ou photothérapie, reposant sur un faible niveau de preuve et ayant une utilisation limitée.
- **troisième ligne** : traitements systémiques hors AMM, tels que des immunosuppresseurs systémiques (méthotrexate et ciclosporine), des gabapentinoïdes et des antidépresseurs. Ces traitements disposent d'un faible niveau de preuve, l'efficacité est souvent faible et les effets indésirables importants ne permettant pas une utilisation prolongée.
- **quatrième ligne** : en cas d'échec des traitements précédents, on a recours à différentes molécules en cours de développement telles que **le dupilumab**, le nemolizumab, les antagonistes des récepteurs 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.

➔ Traitements médicamenteux

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

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.

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.Torreton, 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).

→ Traitements non-médicamenteux

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

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement non couvert dans la mesure où les alternatives disponibles en cas d'échec des traitements locaux et de la photothérapie sont utilisées hors AMM, disposent d'un faible niveau de preuve, ont une efficacité souvent faible et des effets indésirables importants ne permettant pas leur utilisation prolongée. Par conséquent, il existe un besoin médical de disposer de médicaments efficaces et bien tolérés.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

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

3.2 Synthèse des données d'efficacité

Etudes LIBERTY-PN-PRIME et LIBERTY-PN-PRIME2

Objectif et schéma des études :

Il s'agit d'études de supériorité, comparatives versus placebo, randomisées, en double-aveugle, en groupes parallèles, multicentriques, internationales, stratifiées selon les antécédents documentés d'atopie, l'utilisation stable de corticostéroïdes topiques/inhibiteur topique de la calcineurine (CST/ITC) (oui ou non) et la zone géographique. La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude a été de 24 semaines.

Critères d'inclusion :

- patients âgés de 18 à 80 ans ;
- diagnostic de PN réalisé par un dermatologue au moins 3 mois avant la visite de sélection ;
- score moyen de prurit maximal sur l'échelle WI-NRS ≥ 7 dans les 7 jours précédant le J1 ;
- minimum de 20 lésions nodulaires sur les deux jambes et/ou les deux bras et/ou le tronc lors de la visite de sélection et au J1 ;
- antécédents d'échec d'un cycle de 2 semaines de corticostéroïdes topiques (DC) de puissance moyenne à forte ou lorsque les DC n'étaient pas médicalement recommandés ;
- application d'une dose stable d'émollient topique (crème hydratante) une ou deux fois par jour durant au moins 5 jours consécutifs sur les 7 jours précédant l'inclusion.

Traitements reçus :

Les patients ont été randomisés pour recevoir selon un ratio 1 :1 les traitements suivants :

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

Critère de jugement principal :

Pourcentage de patients ayant une réduction du score de prurit maximal WI-NRS¹⁷ ≥ 4 entre l'inclusion et la semaine 12 (étude LIBERTY-PN-PRIME2) ou la semaine 24 (étude LIBERTY-PN-PRIME). Dans l'étude LIBERTY-PN-PRIME, le critère de jugement principal a été évalué à la semaine 24 compte tenu des résultats de l'étude LIBERTY-PN-PRIME2.

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

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

Critères de jugement secondaires :

→ LIBERTY-PN-PRIME

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

1. pourcentage de patients ayant un score IGA PN-S¹⁸ de 0 ou 1 ;
2. pourcentage de variation moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion du score WI-NRS ;
3. variation moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion de la qualité de vie mesurée le score DLQI¹⁹ ;
4. variation moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion du score Skin Pain-NRS²⁰ ;
5. variation moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion du score HADS.

¹⁷ **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).

¹⁸ **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).

¹⁹ **DLQI (dermatology life quality index)** : échelle de qualité de vie en dermatologie. Il permet d'évaluer l'impact d'une maladie de la peau sur la qualité de vie des patients au cours de la semaine écoulée. Le score total est compris entre 0 et 30.

0-1 = aucun effet sur la vie du patient

2-5 = faible effet sur la vie du patient

6-10 = effet modéré sur la vie du patient

11-20 = effet important sur la vie du patient

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

Une variation de 4 est considérée comme cliniquement significative.

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

→ LIBERTY-PN PRIME2

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

1. pourcentage de patients ayant une réduction du score WI-NRS ≥ 4 à S24 ;
2. pourcentage de patients ayant un score IGA PN-S de 0 ou 1 à S24 ;
3. pourcentage de variation moyenne du score WI-NRS entre l'inclusion et S24 ;
4. pourcentage de patients ayant un score IGA PN-S de 0 ou 1 à S12 ;
5. variation moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion de la qualité de vie mesurée par le score DLQI à S24 ;
6. variation moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion du score Skin Pain-NRS à S24 ;
7. variation moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion du score Sleep-NRS²¹ à S24 ;
8. variation moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion du score HADS²² à S24.

Résultats :

→ LIBERTY-PN-PRIME

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

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

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

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

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

Evaluation à la semaine 24 par rapport à l'inclusion	Dupilumab (N = 75)	Placebo (N = 76)	Différence moyenne des moindres carrés [IC ₉₅ %]	p
Critère de jugement principal				
Pourcentage de patients ayant eu une réduction du score WI-NRS ≥ 4 points à la semaine 24, n (%)	45 (60,0)	14 (18,4)	42,7 [27,76 ; 57,72]	< 0,0001
Critères de jugements secondaires hiérarchisés				
Pourcentage de patients avec un score IGA PN-S de 0 ou 1, n (%)	36 (48,0)	14 (18,4)	28,3 [13,41 ; 43,16]	0,0004
Variation moyenne du score WI-NRS en pourcentage	-48,89 (5,61)	-22,22 (5,74)	-26,67 [-38,44 ; -14,90]	< 0,0001

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

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

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

Variation moyenne du score DLQI (0 à 30)	-11,97 (1,02)	-5,77 (1,05)	-6,19 [-8,34 ; -4,05]	< 0,0001
Variation moyenne du score Skin Pain-NRS moyen hebdomadaire (0 à 10)	-4,33 (0,43)	-2,16 (0,44)	-2,17 [-3,07 ; -1,28]	< 0,0001
Variation moyenne du score total HADS (0 à 42)	-4,62 (0,93)	-2,02 (0,94)	-2,60 [-4,52 ; -0,67]	0,0082

→ LIBERTY-PN-PRIME2

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

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

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

Le dupilumab a été supérieur au placebo sur le critère de jugement principal et les 6 premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence sur la variation du score sleep-NRS et du score HADS à la semaine 24.

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

Evaluation à la semaine 12 ou 24 par rapport à l'inclusion	Dupilumab (N = 78)	Placebo (N = 82)	Différence moyenne des moindres carrés [IC ₉₅ %]	p
Critère de jugement principal				
Pourcentage de patients ayant eu une réduction du score WI-NRS ≥ 4 points à S12, n (%)	29 (37,2)	18 (22,0)	16,8 [2,34 ; 31,16]	< 0,0216
Critères de jugements secondaires hiérarchisés				
Pourcentage de patients ayant eu une réduction du score WI-NRS ≥ 4 points à S24, n (%)	45 (57,7)	16 (19,5)	42,6 % [29,06 %, 56,08 %]	< 0,0001
Pourcentage de patients avec un score IGA PN-S de 0 ou 1 à S24	35 (44,9)	13 (15,9)	30,8 % [16,37 %, 45,22 %]	< 0,0001
Variation en pourcentage du score WI-NRS à S24	-59,34 (6,39)	-36,18 (6,21)	-23,16 [-33,81, -12,51]	< 0,0001
Pourcentage de patients avec un score IGA PN-S de 0 ou 1 à S12	20 (25,6%)	10 (12,2%)	14,8 % [2,64 %, 26,99 %]	0,0194
Variation du score DLQI à S24 (0 à 30)	-13,16 (1,21)	-6,77 (1,18)	-6,39 [-8,42, -4,36]	< 0,0001
Variation du score Skin Pain-NRS moyen hebdomadaire à S24 (0 à 10)	-4,35 (0,53)	-2,74 (0,51)	-1,61 [-2,49, -0,73]	0,0003

Variation du score Sleep-NRS à S24 (0 à 10)	1,30 (0,46)	0,76 (0,45)	0,54 [-0,22, 1,30]	0,1658 (NS)
Variation du score total HADS à S24 (0 à 42)	-5,55 (1,06)	-2,59 (1,03)	-2,96 [-4,73, -1,19]	NA

NA : non applicable compte de la différence non significative entre les traitements sur le score Sleep-NRS.

Qualité de vie :

→ LIBERTY-PN-PRIME

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude LIBERTY-PN-PRIME dans des analyses hiérarchisées à l'aide des scores DLQI, skin-pain NRS et HADS évalués à la semaine 24 (voir Tableau 1).

Une différence significative en faveur du dupilumab a été mise en évidence sur ces trois critères de jugement.

La différence observée sur la variation du score DLQI à la semaine 24 de -6,19 (IC_{95%} = [-8,34 ; -4,05], p < 0,0001) est cliniquement pertinente (≥ 4 points en valeur absolue).

→ LIBERTY-PN-PRIME2

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude LIBERTY-PN-PRIME2 dans des analyses hiérarchisées à l'aide des scores DLQI, Sleep-NRS et HADS évalués à la semaine 24 (voir Tableau 2).

Une différence significative en faveur du dupilumab par rapport au placebo a été mise en évidence sur la variation du score DLQI à la semaine 24, avec une différence observée de -6,39 (IC_{95%} = [-8,42 ; -4,36], p < 0,001) cliniquement pertinente (≥ 4 points en valeur absolue).

En revanche, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes sur la variation du score évaluant la qualité du sommeil (sleep-NRS) à la semaine 24. Il ne pouvait donc être procédé à l'analyse du dernier critère évaluant la variation du score total HADS à la semaine 24.

3.3 Profil de tolérance

Etudes cliniques :

→ LIBERTY-PN-PRIME

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

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

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

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

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

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

→ LIBERTY-PN-PRIME2

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

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

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

Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés (chez ≥ 2 % des patients) ont été des céphalées (0 patient dans le groupe dupilumab versus 3 patients dans le groupe placebo), une douleur au site d'injection (1 patient versus 2 patients), un herpès buccal (2 patients versus 0), une conjonctivite allergique (2 patients contre 0), et une augmentation de la créatine phosphokinase sanguine (2 patients contre 0).

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

Aucun EI d'intérêt particulier n'a été rapporté avec le dupilumab ou le placebo tel que : réaction anaphylactique, infection à helminthe, conjonctivite sévère de tout type, blépharite sévère de tout type, kératite, éosinophilie cliniquement symptomatique, élévation significative de l'ALT ou surdosage médicamenteux symptomatique.

Résumé des caractéristiques du produit (RCP) :

Selon les mentions du RCP, les effets indésirables les plus fréquents sont : réactions au site d'injection (incluant érythème, œdème, prurit, douleur et gonflement), conjonctivite, conjonctivite allergique, arthralgie, herpès buccal et hyperéosinophilie. De rares cas de maladie sérique, réaction de type maladie sérique, réaction anaphylactique et kératite ulcérate ont été rapportés (voir rubrique 4.4 du RCP).

Plan de gestion des risques (PGR) :

Le résumé des risques du PGR de DUPIXENT (dupilumab) (version 8.2 du 20/12/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Hypersensibilité systémique (y compris les événements associés à l'immunogénicité) Événements liés à la conjonctivite et à la kératite chez les patients atteints de la DA
--------------------------------------	---

Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Utilisation chez les femmes enceintes et allaitantes Tolérance sur le long terme

Des activités additionnelles de pharmacovigilance sont prévues dans le PGR européen, telles que la mise en place d'une sous-étude d'ophtalmologie dans l'étude LTS14041 (R668-AD-1225), d'un registre des grossesses (R668-AD-1639) dans l'asthme et la dermatite atopique, d'une étude sur base de données des grossesses et de leur évolution dans la dermatite atopique (R668-AD-1760) et d'études de tolérance au long cours (R668-AD-1225, R668-AD-1434 et LTS14424).

Aucune mesure additionnelle de réduction du risque n'est nécessaire en dehors des mesures de routine, à savoir au moyen de l'analyse des notifications spontanées, des processus de détection de signal de routine et leur évaluation cumulative dans les PBRER.

3.4 Données d'utilisation

La spécialité DUPIXENT (dupilumab) a fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM le 07/09/2022 dans l'indication « traitement du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique ». La mise à disposition de DUPIXENT (dupilumab) dans le cadre de l'accès précoce a débuté le 9 novembre 2022.

A date du dépôt du dossier, 14 patients avaient été inclus dans le cadre de cet accès précoce.

Le premier rapport de synthèse des données issues de l'utilisation de DUPIXENT (dupilumab) dans le cadre de son accès précoce sera transmis au plus tard le 6 juin 2023, lors de la soumission de la demande de renouvellement de l'autorisation d'accès précoce.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

Compte tenu d'un besoin médical non couvert, DUPIXENT (dupilumab), solution injectable en seringue préremplie ou en stylo prérempli, est susceptible d'améliorer le parcours de soin.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Une étude observationnelle (CLEAR PN) est en cours en Allemagne sur l'utilisation à long terme de DUPIXENT (dupilumab) chez des patients ayant un prurigo nodulaire.

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans l'allergie aux arachides, l'œsophagite à éosinophiles, la dermatite atopique, l'urticaire chronique, la pemphigoïde bulleuse, la broncho-pneumopathie chronique obstructive, la rhino-sinusite chronique, l'eczéma des mains et des pieds et l'aspergillose bronchopulmonaire allergique.

4. Discussion

La supériorité du dupilumab par rapport au placebo a été démontrée chez des patients adultes ayant un prurigo nodulaire (au moins 20 nodules) insuffisamment contrôlé par des traitements topiques ou quand ces derniers n'étaient pas recommandés, dans deux études cliniques de phase III, randomisées, en double aveugle, multicentriques, sur le pourcentage de patients ayant une réduction du score de prurit maximal WI-NRS ≥ 4 entre l'inclusion et la semaine 12 (étude LIBERTY-PN-PRIME2) ou la semaine 24 (étude LIBERTY-PN-PRIME) mais aussi sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués à la semaine 24, à savoir :

- la variation du score de qualité de vie DLQI,
- la variation du score de douleur Skin Pain-NRS et
- la variation du score HADS évaluant l'anxiété et la dépression (uniquement dans PRIME).

Ces critères de jugement sont cliniquement pertinents pour l'évaluation d'un médicament dans le prurigo nodulaire, maladie dont les principaux symptômes sont le prurit et la douleur, ceux-ci affectant de façon importante la qualité de vie des patients. Il convient de noter que la différence observée sur la variation du score DLQI, supérieure à 6 points, est cliniquement pertinente (seuil de pertinence clinique : 4 points).

En revanche, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le dupilumab et le placebo sur la variation du score évaluant la qualité du sommeil évalué à la semaine 24 dans l'étude LIBERTY-PN-PRIME 2.

Bien que l'on ne dispose pas de données de tolérance à long terme pour l'utilisation du dupilumab dans le prurigo nodulaire, les données à la semaine 24 n'ont pas mis en évidence d'éléments nouveaux par rapport au profil connu du dupilumab dans ses autres indications, pour lesquelles on a un plus long recul. Ce profil est marqué principalement par la survenue de rhinopharyngites, d'infections des voies aériennes supérieures, de troubles oculaires (conjonctivite, kératite, kératoconjonctivite) et de réactions au site d'injection. Il n'y a pas eu d'alerte supplémentaire sur les réactions d'hypersensibilité systémique, seul risque important identifié dans le PGR.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbidité et sur la qualité de vie.

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

DUPIXENT 300 mg (dupilumab), solution injectable en seringue préremplie ou 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.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication de l'AMM évaluée.

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.
- DUPIXENT 300 mg (dupilumab), solution injectable en seringue préremplie ou en stylo prérempli, est un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement systémique de 1^{re} intention, chez les patients adultes ayant un prurigo nodulaire modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique.
- Il n'existe pas d'alternatives validées. Les alternatives disponibles en cas d'échec des traitements locaux et de la photothérapie sont utilisées hors AMM, disposent d'un faible niveau de preuve, ont une l'efficacité souvent faible et des effets indésirables importants ne permettant pas une utilisation prolongée.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible prévalence (maladie rare),
- du besoin médical non couvert,
- de la réponse partielle apportée au besoin médical non couvert identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbidité et sur la qualité de vie,
 - l'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et de vie du patient,
 - l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

DUPIXENT (dupilumab) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DUPIXENT 300 mg (dupilumab), solution injectable en seringue préremplie ou en stylo prérempli, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de DUPIXENT (dupilumab), solution injectable en seringue préremplie ou 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 AMM 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 non couvert,
- de la démonstration dans deux études de phase III randomisées, en double aveugle, de la supériorité du dupilumab par rapport au placebo, avec une quantité d'effet importante et cliniquement pertinente sur :
 - le pourcentage de patients ayant une réduction du score de prurit maximal WI-NRS ≥ 4 entre l'inclusion et la semaine 12 (étude LIBERTY-PN-PRIME2) ou la semaine 24 (études LIBERTY-PN-PRIME et LIBERTY-PN-PRIME2),

- la variation du score de qualité de vie DLQI,
 - la variation du score de douleur Skin Pain-NRS et
 - la variation du score HADS évaluant l'anxiété et la dépression (uniquement dans LIBERTY-PN-PRIME),
- mais de l'absence de démonstration de la supériorité du dupilumab par rapport au placebo sur la qualité du sommeil, alors que celle-ci est fortement impactée par les symptômes du prurigo nodulaire,
 - d'une tolérance comparable à celle observée dans les autres indications du dupilumab, marquée principalement par la survenue de rhinopharyngites, d'infections des voies aériennes supérieures, de troubles oculaires (conjonctivite, kératite, kératoconjonctivite) et de réactions au site d'injection,

la Commission considère que DUPIXENT (dupilumab), solution injectable en seringue préremplie ou 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.

5.5 Population cible

La population cible de DUPIXENT (dupilumab) dans cette indication correspond aux patients atteints de prurigo nodulaire modéré à sévère qui nécessitent un traitement systémique.

Les données épidémiologiques sur le prurigo nodulaire sont limitées. Des études européennes ont été menées récemment 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 a réalisé une analyse à partir de la base CEGEDIM du Royaume Uni en 2019. 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 reconnus en échec d'un traitement topique²⁵. Ce taux d'échec est par ailleurs confirmé par une étude européenne descriptive, publiée en 2021²⁶, dans laquelle les auteurs Pereira et al. ont rapporté un taux de 28,7 % de patients non satisfaits par les options thérapeutiques

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 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

²⁶ 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.

proposées dans le prurigo nodulaire Appliqués à la population française adulte en janvier 2022²⁷, ces taux de prévalence et d'échec à un traitement topique permettent d'estimer la population cible à environ 13 000 patients ($53\,405\,000 \times 0,09\% \times 26,80\%$).

La population cible est estimée à 13 000 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

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 DUPIXENT (dupilumab) dans cette extension d'indication.

²⁷ INSEE. Pyramide des âges | Insee. (2022).