

MENTIONS LEGALES

DUPIXENT 200 MG, SOLUTION INJECTABLE EN SERINGUE PREREMPLIE

DUPIXENT 200 MG, SOLUTION INJECTABLE EN STYLO PREREMPLI.

DUPILUMAB

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

DÉNOMINATION :

Dupixent 200 mg, solution injectable en seringue préremplie

Dupixent 200 mg, solution injectable en stylo prérempli.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :

Dupilumab 200 mg, solution injectable en seringue préremplie.

Chaque seringue préremplie à usage unique contient 200 mg de dupilumab dans 1,14 ml de solution (175 mg/ml).

Dupilumab 200 mg, solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli à usage unique contient 200 mg de dupilumab dans 1,14 ml de solution (175 mg/ml).

Dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre le récepteur alpha de l'interleukine (IL)-4, inhibant de ce fait les voies de signalisation de l'IL-4/IL-13. Il est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipients : chlorhydrate d'arginine, histidine, polysorbate 80 (E433), acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial (E260), saccharose, eau pour préparations injectables

FORME PHARMACEUTIQUE :

Solution injectable (injection)

Solution stérile, limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de particules visibles, avec un pH d'environ 5,9.

DONNEES CLINIQUES :

Indications thérapeutiques :

Dermatite atopique

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.

Asthme

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 « Propriétés pharmacodynamiques »), chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l’asthme.

Posologie et mode d’administration :

Le traitement doit être initié par un professionnel de santé expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles le dupilumab est indiqué (voir rubrique « Indications thérapeutiques »).

Posologie

Dermatite atopique

Adolescents

Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans est détaillé dans le tableau 1.

Tableau 1: Schéma posologique du dupilumab pour administration sous-cutanée chez les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique

Poids corporel du patient	Dose initiale	Doses suivantes (toutes les deux semaines)
Moins de 60 kg	400 mg (deux injections de 200 mg)	200 mg
60 kg et plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg

Adultes

Le schéma posologique recommandé 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 par injection sous-cutanée.

Le dupilumab peut être utilisé avec ou sans corticothérapie locale. Il est possible d’utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine, mais ils doivent être réservés aux zones sensibles, telles que le visage, le cou, et les zones intertrigineuses ou les parties génitales.

L’arrêt du traitement devra être envisagé chez les patients qui ne présentent aucune réponse après 16 semaines de traitement contre la dermatite atopique. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d’une amélioration en poursuivant le traitement après 16 semaines. Si le traitement par le dupilumab a dû être interrompu, il est possible de réintroduire le traitement avec à nouveau des chances de succès.

Asthme

La dose recommandée de dupilumab chez l’adulte et l’adolescent (âgé de 12 ans et plus) est :

- Une dose initiale de 400 mg (soit 2 injections de 200 mg), suivie d’une dose de 200 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.
- Autres situations : asthme sévère traité par des corticostéroïdes oraux ou asthme sévère associé à une dermatite atopique modérée à sévère ou associé à une polypose naso-sinusienne sévère chez l’adulte, une dose initiale de 600 mg (soit 2 injections de 300 mg), suivie d’une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.

En cas de corticothérapie orale associée, la dose de corticostéroïdes pourra être diminuée lorsqu’une amélioration clinique avec le dupilumab est observée (voir rubrique « Propriétés

pharmacodynamiques »). Les corticostéroïdes doivent être réduits progressivement (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Le dupilumab est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre ou non le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, par le médecin, en fonction du niveau de contrôle de l'asthme.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci sera administrée le plus tôt possible. Le schéma d'administration habituel sera ensuite repris.

Populations spéciales

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Les données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont très limitées (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

Poids corporel

Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'asthme et chez les patients adultes atteints de dermatite atopique en fonction du poids corporel (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

Pour les patients âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique, la dose recommandée toutes les 2 semaines est de 200 mg (< 60 kg) ou de 300 mg (≥ 60 kg).

Patients pédiatriques

La sécurité et l'efficacité du dupilumab chez les enfants atteints de dermatite atopique âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »). Aucune donnée n'est disponible.

La sécurité et l'efficacité du dupilumab n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans présentant un asthme sévère (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »). Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration :

Voie sous-cutanée

Le dupilumab est administré par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen, excepté dans la zone de 5 cm autour du nombril. Si l'injection est effectuée par une tierce personne, elle peut être faite dans la partie supérieure du bras.

Pour la dose initiale de 400 mg, administrer successivement deux injections de 200 mg dans des sites d'injection différents.

Il est recommandé d'alterner les sites d'injection à chaque injection. Le dupilumab ne doit pas être injecté dans une zone cutanée qui est douloureuse, sur laquelle il y a des lésions, des hématomes ou des cicatrices.

Si le professionnel de santé juge que cela est approprié, le patient peut s'auto-injecter le dupilumab ou un soignant peut le lui administrer. Une formation adéquate des patients et/ou des soignants sur la préparation et l'administration du dupilumab avant l'utilisation devra être assurée, conformément aux instructions d'utilisation dans la notice.

Contre-indications :

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Composition qualitative et quantitative ».

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Le dupilumab ne doit pas être utilisé pour traiter des symptômes aigus d'asthme ou les exacerbations. Le dupilumab ne doit pas être utilisé pour traiter un bronchospasme aigu ou un état de mal asthmatique.

Les corticostéroïdes systémiques, topiques ou inhalés ne doivent pas être interrompus brutalement après l'instauration du traitement par le dupilumab. Les réductions de la dose de corticostéroïdes, le cas échéant, doivent être progressives et effectuées sous le contrôle direct d'un médecin. Une réduction de la dose de corticostéroïdes peut être associée à des symptômes systémiques de sevrage et/ou révéler des affections précédemment disparues avec la corticothérapie systémique.

L'expression des biomarqueurs de l'inflammation de type 2 peut être inhibée par l'utilisation de corticostéroïdes systémiques. Cela doit être pris en compte lors de l'évaluation du phénotype de type 2 chez les patients sous corticostéroïdes oraux (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »).

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro du lot du produit administré doivent être consignés de manière claire.

Hypersensibilité

En cas de survenue d'une réaction systémique d'hypersensibilité (immédiate ou retardée), l'administration du dupilumab doit être interrompue immédiatement et un traitement adapté instauré. Des cas de réaction anaphylactique, d'angioedème et de maladie sérique ou de réaction de type maladie sérique ont été signalés. Les réactions anaphylactiques et les angioedèmes sont survenus dans les minutes et jusqu'à sept jours après l'injection du dupilumab (rubrique « Effets indésirables »).

Hyperéosinophilie

Des cas de pneumopathie à éosinophiles et des cas de vascularite en rapport avec une granulomatose éosinophilique avec polyangéite ont été rapportés chez des patients ayant participé au programme de développement dans l'asthme. L'apparition de lésions cutanées de vascularite, une aggravation des symptômes pulmonaires, des complications cardiaques et/ou une neuropathie survenant chez des patients présentant une hyperéosinophilie doivent mettre le médecin en alerte. Les patients traités pour un asthme peuvent présenter une hyperéosinophilie systémique grave parfois révélée par les symptômes cliniques d'une pneumopathie à éosinophiles ou d'une vascularite en rapport avec une granulomatose éosinophilique avec polyangéite ; ces affections, étant souvent traitées par une

corticothérapie orale. Ces cas, en général, mais pas toujours, peuvent être liés à la réduction de la corticothérapie orale.

Infection par des helminthes

Des patients présentant des infections connues par des helminthes ont été exclus de la participation aux études cliniques. Le dupilumab peut altérer la réponse immunitaire contre les infections par des helminthes en inhibant la signalisation de l'IL-4/IL-13. Les patients ayant des infections par les helminthes doivent être traités avant de commencer un traitement par dupilumab. Si des patients sont infectés au cours d'un traitement par dupilumab et ne répondent pas au traitement anti-helminthique, le traitement par dupilumab doit être interrompu jusqu'à la guérison de l'infection.

Événements apparentés à une conjonctivite

Les patients traités par dupilumab présentant une conjonctivite qui ne guérit pas après un traitement standard doivent passer un examen ophtalmologique (rubrique « Effets indésirables »).

Patients atteints de dermatite atopique présentant un asthme associé

Les patients traités par le dupilumab pour une dermatite atopique modérée à sévère qui ont également un asthme associé ne doivent pas modifier ou arrêter leur traitement anti-asthmatique sans avoir consulté leur médecin. Les patients présentant un asthme associé doivent être étroitement surveillés après l'arrêt du dupilumab.

Vaccinations

Les vaccins vivants et les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés pendant le traitement par le dupilumab, la sécurité et l'efficacité n'ayant pas été établies. Les réponses immunitaires au vaccin dcaT et au vaccin polysaccharidique méningococcique ont été évaluées, voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ». Il est recommandé de vérifier que les patients sont à jour dans leur vaccination par les vaccins vivants et atténués selon le calendrier vaccinal en vigueur avant d'initier un traitement par le dupilumab.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 200 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :

Les réponses immunitaires à une vaccination ont été évaluées dans une étude au cours de laquelle des patients atteints d'une dermatite atopique ont été traités une fois par semaine pendant 16 semaines avec 300 mg de dupilumab. Après 12 semaines d'administration de dupilumab, les patients ont été vaccinés avec un vaccin dcaT, vaccin combiné diphtérie, coqueluche acellulaire et tétanos (dépendant des cellules T) et un vaccin polysaccharidique méningococcique (indépendant des cellules T) et les réponses immunitaires ont été évaluées 4 semaines plus tard. Les réponses anticorps dirigées contre le vaccin antitétanique et le vaccin polysaccharidique méningococcique étaient identiques chez les patients traités par le dupilumab et les patients traités par le placebo. Aucune interaction néfaste entre les vaccins non vivants et le dupilumab n'a été observée dans l'étude.

Par conséquent, les patients traités par dupilumab peuvent recevoir des vaccins inactivés ou non vivants.

Pour plus d'informations sur les vaccins vivants, voir la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Les effets du dupilumab sur la pharmacocinétique (PK) des substrats du CYP ont été évalués au cours d'une étude clinique de patients atteints de DA. Les données recueillies lors de cette étude ont montré que le dupilumab n'entraînait aucun effet cliniquement significatif sur l'activité de CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6, ou CYP2C9.

Il n'est pas attendu d'interaction pharmacocinétique avec dupilumab. Les analyses de population n'ont pas mis en évidence d'effet sur la pharmacocinétique du dupilumab chez les patients présentant un asthme modéré à sévère.

Fertilité, grossesse et allaitement :

Grossesse :

Les données sur l'utilisation du dupilumab chez la femme enceinte sont limitées. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »).

Le dupilumab ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement :

On ne sait pas si le dupilumab est excrété dans le lait maternel ou absorbé par voie systémique après ingestion. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par dupilumab en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité :

Les études effectuées chez l'animal n'ont montré aucune altération de la fertilité (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »).

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :

Le dupilumab n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Effets indésirables :

Dermatite atopique

Adultes atteints de dermatite atopique

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents étaient les réactions au site d'injection, la conjonctivite, la blépharite, et l'herpès buccal. De très rares cas de maladie sérique ou de réaction de type maladie sérique ont été rapportés au cours des études conduites dans le cadre du programme de développement dans la dermatite atopique (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Dans des études en monothérapie, la proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables était de 1,9 % dans le groupe placebo, 1,9 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines, 1,5 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/semaine. Dans l'étude en association avec des corticostéroïdes topiques (CST), la proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables était de 7,6 % dans le groupe placebo + CST, 1,8 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines + CST, et 2,9 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/semaine + CST.

Tableau des effets indésirables

La sécurité du dupilumab a été évaluée dans quatre études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo et dans une étude de recherche de dose chez des patients souffrant d'une forme modérée à sévère de dermatite atopique. Au cours de ces 5 études, 1 689 sujets ont été traités par injections sous-cutanées de dupilumab, avec ou sans association aux corticostéroïdes topiques (CST). Un total de 305 patients a été traité par dupilumab pendant au moins 1 an.

Le Tableau 2 présente la liste des effets indésirables observés pendant les études cliniques portant sur la dermatite atopique et/ou le suivi depuis la commercialisation, par classe de systèmes d'organes et fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

Tableau 2 : Liste des effets indésirables dans la dermatite atopique

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
<i>Infections et infestations</i>	Fréquent	Conjonctivite Herpès oral
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Fréquent	Hyperéosinophilie
<i>Affections du système immunitaire</i>	Très rare Indéterminée	Maladie sérique/réaction de type maladie sérique Réaction anaphylactique* Angioedème*
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	Céphalée
<i>Affections oculaires</i>	Fréquent	Conjonctivite allergique Prurit oculaire Blépharite
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Indéterminée	Arthralgie*
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Très fréquent	Réactions au site d'injection

*d'après le suivi depuis la commercialisation

Adolescents atteints de dermatite atopique

La sécurité du dupilumab a été évaluée dans une étude réalisée chez 250 patients âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère (AD-1526). Le profil de sécurité du dupilumab chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 16 était similaire au profil de sécurité issu des études réalisées chez des adultes atteints de dermatite atopique.

La sécurité à long terme du dupilumab a été évaluée dans une étude d'extension en ouvert réalisée chez des patients âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère (AD-1434). Le profil de sécurité du dupilumab chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 52 était similaire au profil de sécurité observé à la semaine 16 dans l'étude AD-1526. Le profil de sécurité à long terme du dupilumab observé chez les adolescents était en accord avec celui observé chez les adultes atteints de dermatite atopique.

Asthme

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquent était un érythème au site d'injection. Une réaction anaphylactique a été signalée dans de très rares au cours des études conduites dans le cadre du programme de développement dans l'asthme (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Dans les études DRI12544 et QUEST, le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables était de 4,3 % dans le groupe placebo, de 3,2 % dans le groupe dupilumab 200 mg 1x/2 semaines et de 6,1 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines.

Tableau des effets indésirables

Un total de 2 888 patients adultes et adolescents présentant un asthme modéré à sévère ont été évalués dans 3 essais multicentriques randomisés, contrôlés contre placebo, d'une durée de 24 à 52 semaines (DRI12544, QUEST et VENTURE). Parmi eux, 2 678 avaient des antécédents d'une ou de plusieurs exacerbations sévères dans l'année précédant l'inclusion malgré l'utilisation régulière d'une dose moyenne à élevée de corticostéroïdes inhalés associée à un ou plusieurs autres traitements de fond (DRI12544 et QUEST). Au total, 210 patients présentant un asthme cortico-dépendant et recevant une dose élevée de corticostéroïdes inhalés associée à deux autres traitements au maximum, ont été inclus (VENTURE).

Le profil de tolérance du dupilumab dans l'étude de tolérance à long terme sur 96 semaines (TRAVERSE) correspondait à celui observé dans les études pivots conduites dans l'asthme avec des durées de traitement allant jusqu'à 52 semaines.

Le tableau 3 présente la liste des effets indésirables observés pendant les essais cliniques dans l'asthme et/ou le suivi depuis la commercialisation, par classe de systèmes d'organes et fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

Tableau 3 : Liste des effets indésirables liés à l'asthme

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections du système immunitaire</i>	Très rare Indéterminée	Réaction anaphylactique Angioedème*
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Indéterminée	Arthralgie*
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent	Érythème au site d'injection Œdème au site d'injection Douleur au site d'injection Prurit au site d'injection

*d'après le suivi depuis la commercialisation

Description de certains effets indésirables dans les indications dermatite atopique et asthme

Hypersensibilité

Des cas de réaction anaphylactique, d'angioedème et de maladie sérique ou de réaction de type maladie sérique ont été rapportés après l'administration du dupilumab (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Événements apparentés à une conjonctivite

Une conjonctivite est survenue plus fréquemment chez les patients atteints de dermatite atopique ayant le dupilumab. La conjonctivite était guérie ou en cours de guérison pendant la période de traitement. Parmi les patients asthmatiques, la fréquence de survenue des conjonctivites était faible et similaire entre le dupilumab et le placebo (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Eczéma herpeticum

Des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez < 1 % des patients traités par le dupilumab et chez < 1 % des patients traités par le placebo au cours des études de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique. Dans l'étude de 52 semaines portant sur l'association dupilumab + CST dans le traitement de la dermatite atopique, des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez 0,2 % des patients du groupe dupilumab + CST et chez 1,9 % des patients du groupe placebo + CST.

Hyperéosinophilie

Les patients traités par le dupilumab ont initialement présenté une augmentation moyenne de leur taux d'éosinophiles par rapport à leur taux à l'inclusion dans l'étude, supérieure à celle du groupe placebo. Les taux d'éosinophiles ont ensuite diminué au cours de l'étude, revenant quasiment à leurs valeurs à l'inclusion dans l'étude. Les taux d'éosinophiles sont revenus à leurs valeurs à l'inclusion au cours de l'étude de tolérance d'extension en ouvert dans l'asthme (TRAVERSE).

Une hyperéosinophilie apparue sous traitement ($\geq 5\,000$ cellules/ μl) a été rapportée chez < 2 % des patients traités par dupilumab et < 0,5 % des patients traités par placebo.

Infections

Dans les études cliniques de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique, des infections graves ont été rapportées chez 1,0 % des patients traités par le placebo et chez 0,5 % des patients traités par dupilumab. Dans l'étude CHRONOS de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 0,6 % des patients traités par le placebo et chez 0,2 % des patients traités par dupilumab.

Immunogénicité

Comme toutes les protéines thérapeutiques, le dupilumab possède un potentiel d'immunogénicité.

La production d'anticorps anti-médicament spécifiques (anti-drug antibody, ADA) n'a généralement pas eu d'un impact sur l'exposition, la sécurité ou l'efficacité du dupilumab.

Environ 6 % des patients atteints de dermatite atopique ou présentant un asthme et ayant reçu le dupilumab 300 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines ont développé des ADA contre le dupilumab. Environ 2 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 2 % présentaient des anticorps neutralisants.

Environ 9 % des patients asthmatiques qui ont reçu le dupilumab à raison de 200 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines ont développé des anticorps contre le dupilumab. Environ 4 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 4 % présentaient des anticorps neutralisants.

Environ 5 % des patients dans les groupes placebo dans les études de 52 semaines étaient aussi positifs pour les anticorps contre le dupilumab. Environ 2 % d'entre eux ont présenté une réponse en ADA persistante et environ 1 % présentaient des anticorps neutralisants.

Moins de 0,4 % des patients a présenté un titre élevé d'anticorps anti-médicament (ADA) associé à une diminution de l'exposition et de l'efficacité. De plus, un patient présentant une maladie sérique et un patient présentant une réaction de type maladie sérique (< 0,1 %) qui ont présenté des taux élevés d'ADA ont été observés (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Population pédiatrique

Le profil de sécurité observé chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans dans les études cliniques pour la dermatite atopique était similaire à celui observé chez les adultes.

Un total de 107 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un asthme a été inclus dans l'étude QUEST de 52 semaines. Le profil de sécurité observé était similaire à celui observé chez les adultes.

La tolérance à long terme du dupilumab a été évaluée chez 89 patients adolescents inclus dans une étude d'extension en ouvert conduite dans l'asthme modéré à sévère (TRAVERSE). Dans cette étude, les patients ont été suivis jusqu'à 96 semaines. Le profil de tolérance du dupilumab dans TRAVERSE correspondait à celui observé dans les études pivots conduites dans l'asthme avec des durées de traitement allant jusqu'à 52 semaines.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr. Vous pouvez aussi nous signaler un effet indésirable en nous contactant par téléphone au 0 800 394 000 (Service & appel gratuits).

Surdosage :

Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage par le dupilumab. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé afin de déceler des signes et symptômes d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être immédiatement instauré.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :

Propriétés pharmacodynamiques :

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations dermatologiques, traitements de la dermatite, à l'exclusion des corticostéroïdes, code ATC : D11AH05

Mécanisme d'action

Le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'interleukine-4 et l'interleukine-13. Le dupilumab inhibe la signalisation de l'IL-4 via le récepteur de type I (IL-4R α / γ c), et la signalisation à la fois de l'IL-4 et l'IL-13 via le récepteur de type II (IL-4R α /IL-13R α).

L'IL-4 et l'IL-13 sont des cytokines majeures des pathologies inflammatoires de type 2 telles que la dermatite atopique et l'asthme. Le blocage de la voie de l'IL-4/IL-13 avec le dupilumab diminue plusieurs médiateurs de l'inflammation de type 2.

Effets pharmacodynamiques

Au cours des essais cliniques conduits dans la dermatite atopique, le traitement par le dupilumab a été associé à des diminutions des concentrations de biomarqueurs immunologiques de type 2 comparativement à l'inclusion dans l'étude, tels que la chimiokine thymique et régulée par activation (TARC/CCL17), les IgE sériques totales et les IgE sériques spécifiques d'un allergène. Une diminution du taux de lactate déshydrogénase (LDH), un biomarqueur associé à l'activité et à la gravité de la DA, a été observée avec le traitement par dupilumab.

Au cours des essais cliniques portant sur l'asthme, le traitement par le dupilumab a nettement réduit la fraction de monoxyde d'azote expirée (FeNO) et les concentrations circulantes d'éotaxine-3, d'IgE

totale, d'IgE spécifique d'un allergène, de TARC et de périostine chez les sujets asthmatiques comparativement au placebo. Ces réductions de biomarqueurs inflammatoires de type 2 étaient comparables pour les schémas posologiques de 200 mg 1x/2 semaines et de 300 mg 1x/2 semaines. Ces marqueurs étaient quasiment non détectables après 2 semaines de traitement, sauf l'IgE, qui a diminué plus lentement. Ces effets étaient maintenus pendant toute la durée du traitement.

Efficacité et sécurité clinique dans la dermatite atopique

Adolescents atteints de dermatite atopique

L'efficacité et la sécurité du dupilumab en monothérapie chez les patients adolescents ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (AD-1526) chez 251 patients adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique (DA) modérée à sévère définie par un score IGA ≥ 3 dans l'évaluation globale des lésions de la DA sur une échelle de sévérité de 0 à 4, un score EASI ≥ 16 sur une échelle de 0 à 72, et une surface corporelle atteinte minimale (BSA) ≥ 10 %. Les patients éligibles inclus dans cette étude présentaient auparavant une réponse insuffisante aux traitements topiques.

Les patients ont reçu 1) une dose initiale de 400 mg du dupilumab (deux injections de 200 mg) le jour 1, suivie par 200 mg une fois toutes les deux semaines (1x/2 semaines) pour les patients ayant un poids corporel initial < 60 kg, ou une dose initiale de 600 mg de dupilumab (deux injections de 300 mg) le jour 1, suivie par 300 mg 1x/2 semaines pour les patients ayant un poids corporel initial ≥ 60 kg ; 2) une dose initiale de 600 mg de dupilumab (deux injections de 300 mg) le jour 1, suivie par 300 mg une fois toutes les quatre semaines (1x/4 semaines) quel que soit le poids corporel initial ; ou 3) un placebo. Le dupilumab a été administré par injection sous-cutanée (SC). En cas de symptômes intolérables, les patients étaient autorisés à recevoir un traitement de secours à la discrétion de l'investigateur. Les patients ayant reçu un traitement de secours ont été considérés comme non-répondeurs.

Dans cette étude, la moyenne d'âge était de 14,5 ans, le poids médian était de 59,4 kg, 41,0 % des sujets étaient de sexe féminin, 62,5 % étaient de race blanche, 15,1 % étaient asiatiques, et 12,0 % étaient de race noire. À l'inclusion dans l'étude, 46,2 % des patients avaient un score IGA de 3 (DA modérée), 53,8 % des patients avaient un score IGA à l'inclusion dans l'étude de 4 (DA sévère), l'atteinte moyenne de la BSA était de 56,5 %, et 42,4 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par des immunosuppresseurs systémiques. Le score EASI (Eczema Area and Severity Index) moyen à l'inclusion dans l'étude était de 35,5, le score NRS de prurit moyen hebdomadaire à l'inclusion dans l'étude était de 7,6, le SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) moyen à l'inclusion dans l'étude était de 70,3, le score POEM (Patient Oriented Eczema Measure) moyen à l'inclusion dans l'étude était de 21,0, et le score CDLQI (Children Dermatology Life Quality Index [index de qualité de vie des enfants en dermatologie]) moyen à l'inclusion dans l'étude était de 13,6. Globalement, 92,0 % des patients présentaient au moins un état allergique coexistant ; 65,6 % présentaient une rhinite allergique, 53,6 % de l'asthme, et 60,8 % des allergies alimentaires.

Les co-critères d'évaluation principaux étaient la proportion de patients avec un score IGA égal à 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi »), avec une amélioration d'au moins 2 points, et la proportion de patients avec un EASI-75 (amélioration d'au moins 75 % du score EASI) entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 16. Les autres critères d'évaluation incluaient la proportion de sujets avec un EASI-50 ou EASI-90 (amélioration du score EASI d'au moins 50 % et 90 % respectivement par rapport à l'inclusion dans l'étude), la réduction du prurit mesuré par le score de prurit maximal NRS, et le pourcentage de variation du score de l'échelle SCORAD entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 16. Les autres critères d'évaluation secondaires incluaient la variation moyenne entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 16 des scores POEM et CDLQI.

Réponse clinique

Les résultats de l'efficacité à la semaine 16 pour l'étude réalisée chez les adolescents atteints de dermatite atopique sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Résultats de l'efficacité du dupilumab dans l'étude réalisée chez les adolescents atteints de dermatite atopique à la semaine 16 (population FAS)

	AD-1526 (FAS)^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (< 60 kg) et 300 mg (≥ 60 kg) 1x/2 sem.
<i>Patients randomisés</i>	85^a	82^a
IGA 0 ou 1 ^b , % de répondeurs ^c	2,4 %	24,4 %
EASI-50, % de répondeurs ^c	12,9 %	61,0 %
EASI-75, % de répondeurs ^c	8,2 %	41,5 %
EASI-90, % de répondeurs ^c	2,4 %	23,2 %
EASI, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % (3,99)
SCORAD, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-17,6 % (3,76)	-51,6 % (3,23)
Score NRS de prurit, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % (3,43)
Score NRS de prurit (amélioration > 4 points), % de répondeurs ^c	4,8 %	36,6 %
BSA, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-11,7 % (2,72)	-30,1 % (2,34)
CDLQI, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-5,1 (0,62)	-8,5 (0,50)
CDLQI (amélioration ≥ 6 points), % de répondeurs	19,7 %	60,6 %
POEM, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-3,8 (0,96)	-10,1 (0,76)
POEM (amélioration ≥ 6 points), % de répondeurs	9,5 %	63,4 %

^a La population FAS (Full Analysis Set) comprend tous les patients randomisés.

^b Un répondeur est défini comme un sujet avec un score IGA de 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi ») avec une réduction ≥ 2 points sur l'échelle IGA 0 - 4.

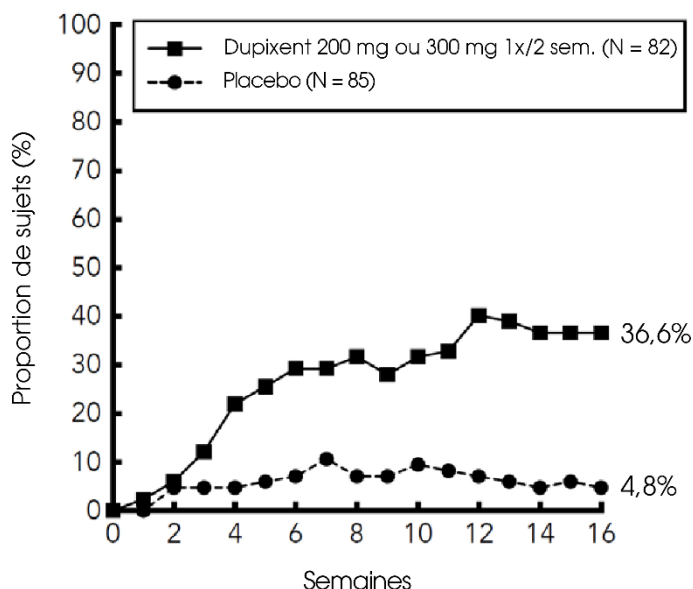
^c Les patients ayant reçu un traitement de secours ou avec des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs (58,8 % et 20,7 % respectivement dans les bras placebo et Dupixent).

Toutes les valeurs p < 0,0001.

Une proportion plus importante de patients randomisés dans le groupe placebo a eu besoin d'un traitement de secours (dermocorticoïdes topiques, corticostéroïdes systémiques ou immunosuppresseurs non stéroïdiens systémiques) par comparaison au groupe dupilumab (58,8 % et 20,7 % respectivement).

Une proportion significativement plus importante de patients randomisés dans le groupe dupilumab a présenté une amélioration rapide du score NRS de prurit par comparaison au placebo (définie comme une amélioration > 4 points dès la semaine 4 ; valeurs nominales de $p < 0,001$) et la proportion de patients ayant une amélioration du score NRS de prurit a continué à augmenter pendant toute la période de traitement (voir Figure 1). L'amélioration du score NRS de prurit a été accompagnée d'une amélioration des signes objectifs de dermatite atopique.

Figure 1 : Proportion de patients adolescents avec une amélioration ≥ 4 points du score NRS de prurit dans l'étude AD-1526^a (FAS)^b



^a Dans les analyses principales des critères d'évaluation de l'efficacité, les sujets ayant reçu un traitement de secours ou ayant des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs.

^b La population FAS (Full Analysis Set) inclut tous les sujets randomisés.

Dans le groupe dupilumab, une amélioration significative a été observée en termes de symptômes rapportés par le patient et d'impact de la DA sur le sommeil et la qualité de vie liée à la santé, tel que mesuré par les scores POEM, SCORAD et CDLQI à 16 semaines par comparaison au placebo.

L'efficacité à long terme du dupilumab chez les patients adolescents atteints de DA modérée à sévère qui avaient participé à des essais cliniques antérieurs portant sur le dupilumab a été évaluée dans une étude d'extension en ouvert (AD-1434). Les données d'efficacité issues de cette étude suggèrent que le bénéfice clinique obtenu à la semaine 16 a été maintenu jusqu'à la semaine 52.

Adultes atteints de dermatite atopique

Pour les données cliniques chez les adultes atteints de dermatite atopique, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du dupilumab 300 mg.

Efficacité et sécurité cliniques dans l'asthme

Le programme de développement de l'asthme incluait trois études multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, en groupes parallèles (DRI12544, QUEST et VENTURE) d'une durée de traitement de 24 à 52 semaines, qui incluaient un total de 2 888 patients (âgés de 12 ans ou plus). Les patients ont été inclus quel que soit leur un taux d'éosinophiles sanguins ou d'autres biomarqueurs de l'inflammation de type 2 (p. ex., FeNO ou IgE) à l'inclusion. Les recommandations thérapeutiques de l'asthme définissent l'inflammation de type 2 comme une éosinophilie ≥ 150 cellules/ μ l et/ou FeNO ≥ 20 ppb. Dans les études DRI12544 et QUEST, les

analyses de sous-groupes prédéterminées incluait des éosinophiles sanguins ≥ 150 et ≥ 300 cellules/ μ l, FeNO ≥ 25 et ≥ 50 ppb.

L'étude DRI12544 était une étude de recherche de dose de 24 semaines, qui incluait 776 patients (âgés de 18 ans et plus). Le dupilumab a été évalué comparativement au placebo chez des patients adultes présentant un asthme modéré à sévère et recevant une dose moyenne à élevée de corticostéroïdes inhalés et un bêta-agoniste de longue durée d'action. Le critère d'évaluation principal était la variation du VEMS (L) entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 12. Le taux annualisé d'exacerbations sévères d'asthme a également été évalué au cours de la période contrôlée contre placebo de 24 semaines. Les résultats ont été évalués dans la population globale (sans restriction sur le taux minimal d'éosinophiles ou d'autres biomarqueurs d'inflammation de type 2 à l'inclusion dans l'étude) et dans les sous-groupes en fonction de la numération d'éosinophiles sanguins à l'inclusion dans l'étude.

L'étude QUEST était une étude de confirmation de 52 semaines, qui comprenait 1 902 patients (âgés de 12 ans ou plus). Le dupilumab a été évalué comparativement au placebo chez 107 adolescents et 1 795 patients adultes présentant un asthme persistant et recevant une corticothérapie inhalée à dose moyenne ou élevée et un second traitement de fond. Les patients nécessitant un troisième traitement de fond pouvaient également être inclus dans cet essai. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit 200 mg de Dupixent toutes les deux semaines (N=631) soit 300 mg de Dupixent toutes les deux semaines (N=633) (ou dans le groupe placebo correspondant pour le 200 mg (N=317) ou le 300 mg (N=321)) après administration d'une dose initiale de 400 mg, 600 mg ou de placebo, respectivement. Les critères d'évaluation principaux étaient le taux annualisé d'exacerbations sévères survenant au cours de la période contrôlée contre placebo de 52 semaines et la variation du VEMS mesuré avant administration du bronchodilatateur entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 12 dans la population globale (sans restriction sur le nombre minimal d'éosinophiles ou d'autres biomarqueurs d'inflammation de type 2 à l'inclusion dans l'étude) et les sous-groupes en fonction du taux d'éosinophiles sanguins et de la FeNO à l'inclusion.

L'étude VENTURE était une étude de réduction des corticostéroïdes oraux de 24 semaines conduite chez 210 patients présentant un asthme, sans restriction sur les taux des biomarqueurs de l'inflammation de type 2 à l'inclusion, et qui nécessitaient une corticothérapie orale quotidienne en complément de l'utilisation régulière d'une dose élevée de corticostéroïdes inhalés associés à un autre traitement de fond. Après avoir optimisé la dose de corticostéroïdes oraux (CSO) pendant la période de sélection, les patients ont reçu 300 mg de dupilumab (n = 103) ou un placebo (n = 107) une fois toutes les deux semaines pendant 24 semaines après une dose initiale de 600 mg ou un placebo. Le traitement de fond initial était maintenu pendant l'étude. La dose de CSO était réduite toutes les 4 semaines pendant la phase de réduction des CSO (semaines 4 à 20), tant que l'asthme restait contrôlé. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de réduction de la dose de corticostéroïdes oraux évaluée dans la population globale, correspondant à la différence entre la dose de corticostéroïdes oraux lors des semaines 20 à 24, tout en maintenant le contrôle de l'asthme avec une dose de corticostéroïdes oraux préalablement optimisée (avant inclusion dans l'étude).

Les données démographiques et les caractéristiques de l'asthme à l'inclusion de ces 3 études sont fournies dans le Tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Données démographiques et caractéristiques de l'asthme à l'inclusion dans les études

Paramètres	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1 902)	VENTURE (n = 210)
Moyenne d'âge (ans) (ET)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% de femmes	63,1	62,9	60,5
% de race blanche	78,2	82,9	93,8
Durée de l'asthme (ans), moyenne $\pm$ ET	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Patients n'ayant jamais fumé, (%)	77,4	80,7	80,5
Moyenne des exacerbations l'année précédente $\pm$ ET	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Utilisation de CSI à dose élevée (%) ^a	49,5	51,5	88,6
VEMS (L) avant une dose lors de la visite à l'inclusion $\pm$ ET	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Pourcentage de variation moyenne du VEMS à l'inclusion dans l'étude (%) ($\pm$ ET)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% de réversibilité ($\pm$ ET)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Score ACQ-5 moyen ($\pm$ ET)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Score AQLQ moyen ($\pm$ ET)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Antécédents médicaux de maladie atopique % global (DA %, PN %, RA %)	72,9 (8,0, 10,6, 61,7)	77,7 (10,3, 12,7, 68,6)	72,4 (7,6, 21,0, 55,7)
FeNO moyen en ppb ($\pm$ ET)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% de patients avec FeNO ppb ≥ 25 ≥ 50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
IgE totale moyenne en UI/ml ($\pm$ ET)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Numération moyenne d'éosinophiles à l'inclusion dans l'étude ($\pm$ ET) en cellules/ μ l	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% de patients avec EOS ≥ 150 cellules/ μ l ≥ 300 cellules/ μ l	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

CSI = corticostéroïdes inhalés ; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde ; ACQ-5 = Asthma Control Questionnaire-5 (questionnaire sur le contrôle de l'asthme à 5 items) ; AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire (questionnaire sur la qualité de vie liée à l'asthme) ; DA = dermatite atopique ; PN = polyposse nasale ; RA = rhinite allergique ; FeNO = fraction de monoxyde d'azote expiré ; EOS = éosinophiles sanguins

^aLa population des études du dupilumab dans l'asthme incluait des patients recevant des doses moyenne ou élevée de CSI. La dose moyenne de CSI était définie en terme équivalent à 500 μ g de fluticasone ou équivalent par jour.

Exacerbations

Dans la population globale de DRI12544 et QUEST, les patients recevant le dupilumab 200 mg ou 300 mg toutes les deux semaines présentaient des réductions significatives du taux d'exacerbations sévères d'asthme comparativement au placebo. Ces réductions d'exacerbations étaient plus importantes chez des sujets présentant des taux initiaux plus élevés de marqueurs de l'inflammation de type 2 tels que les éosinophiles sanguins et la FeNO (Tableaux 6 et 7).

Tableau 6 : Taux d'exacerbations sévères dans les études DRI12544 et QUEST (taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion ≥ 150 et ≥ 300 cellules/ μ l)

Traitement	Taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion							
	≥150 cellules/μl				≥300 cellules/μl			
	Exacerbations par an			% de réduction	Exacerbations par an			% de réduction
	N	Taux (95% CI)	Risque relatif (95%CI)		N	Taux (95% CI)	Risque relatif (95%CI)	
Toutes les exacerbations sévères								
Etude DRI12544								
Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines	120	0,29 (0,16 ; 0,53)	0,28 ^a (0,14; 0,55)	72%	65	0,30 (0,13; 0,68)	0,29 ^c (0,11; 0,76)	71%
Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines	129	0,28 (0,16 ; 0,50)	0,27 ^b (0,14; 0,52)	73%	64	0,20 (0,08; 0,52)	0,19 ^d (0,07; 0,56)	81%
Placebo	127	1,05 (0,69; 1,60)			68	1,04 (0,57; 1,90)		
Etude QUEST								
Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines	437	0,45 (0,37; 0,54)	0,44 ^e (0,34;0,58)	56%	264	0,37 (0,29; 0,48)	0,34 ^e (0,24;0,48)	66%
Placebo	232	1,01 (0,81; 1,25)			148	1,08 (0,85; 1,38)		
Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines	452	0,43 (0,36; 0,53)	0,40 ^e (0,31;0,53)	60%	277	0,40 (0,32; 0,51)	0,33 ^e (0,23;0,45)	67%
Placebo	237	1,08 (0,88; 1,33)			142	1,24 (0,97; 1,57)		

^aValeur p=0 ,0003

^bValeur p=0,0001

^cValeur p=0,0116

^dValeur p =0,0024

^eValeur p<0,0001

Tableau 7 : Taux d'exacerbations sévères dans l'étude QUEST définie par les sous-groupes selon la FeNO à l'inclusion dans l'étude

Traitement	Exacerbations par an			Pourcentage de réduction
	N	Taux (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines	299	0,35 (0,27 ; 0,45)	0,35 (0,25 ; 0,50) ^a	65 %
Placebo	162	1,00 (0,78 ; 1,30)		
Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines	310	0,43 (0,35 ; 0,54)	0,39 (0,28 ; 0,54) ^a	61%
Placebo	172	1,12 (0,88 ; 1,43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines	119	0,33 (0,22 ; 0,48)	0,31 (0,18 ; 0,52) ^a	69%
Placebo	71	1,057 (0,72 ; 1,55)		
Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines	124	0,39 (0,27 ; 0,558)	0,31 (0,19 ; 0,49) ^a	69%
Placebo	75	1,27 (0,90 ; 1,80)		

^aValeur p<0,0001

Dans l'analyse regroupée de DRI12544 et QUEST, les hospitalisations et/ou les consultations aux urgences dues à des exacerbations sévères ont été réduites respectivement de 25,5% et de 46,9% sous dupilumab 200 mg et 300 mg administré toutes les deux semaines.

Fonction pulmonaire

Des augmentations cliniquement significatives du VEMS pré-bronchodilatateur ont été observées à la semaine 12 dans les études DRI12544 et QUEST. L'amélioration du VEMS était plus importante chez les patients présentant à l'inclusion les taux les plus élevés de biomarqueurs d'inflammation de type 2 tels que les éosinophiles sanguins ou la FeNO (Tableaux 8 et 9).

Des améliorations significatives du VEMS ont été observées dès la semaine 2 après la première dose de dupilumab pour les doses de 200 mg et de 300 mg et se sont maintenues pendant 24 semaines (DRI12544) et pendant 52 semaines dans l'étude QUEST (voir Figure 2).

Figure 2 : Variation moyenne du VEMS (L) pré-bronchodilatateur dans le temps par rapport à l'inclusion dans l'étude (éosinophiles à l'inclusion dans l'étude ≥ 150 cellules/µl et ≥ 300 cellules/µl et FeNO ≥ 25ppb) dans l'étude QUEST

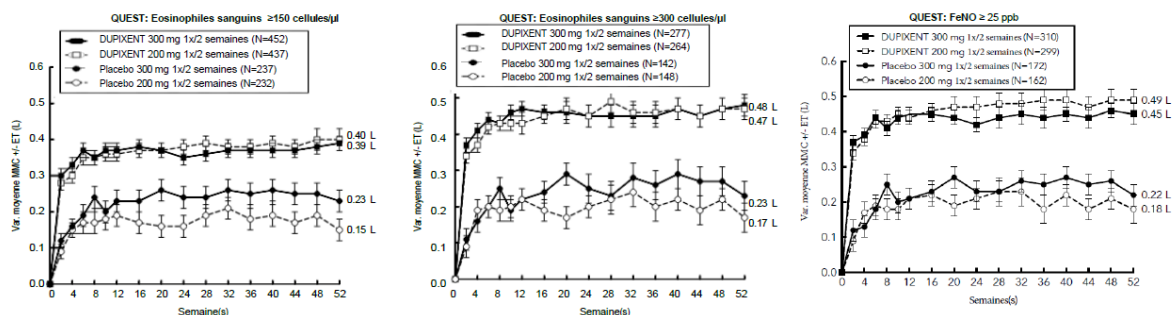


Tableau 8 : Variation moyenne du VEMS pré-bronchodilatateur entre l'inclusion et la semaine 12 des études DRI12544 et QUEST (taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion dans l'étude ≥ 150 cellules/ μ l et ≥ 300 cellules/ μ l)

Traitement	Taux d'éosinophiles sanguins lors de la visite d'inclusion					
	≥ 150 cellules/ μ l			≥ 300 cellules/ μ l		
	N	Différence moyenne des MC par rapport à l'inclusion L (%)	Moyenne des MC Différence vs placebo (IC à 95 %)	N	Différence moyenne des MC par rapport à l'inclusion L (%)	Moyenne des MC Différence vs placebo (IC à 95 %)
Etude DRI12544						
Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines	120	0,32 (18,25)	0,23 ^a (0,13 ; 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^c (0,11 ; 0,40)
Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines	129	0,26 (17,1)	0,18 ^b (0,08 ; 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06 ; 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
Etude QUEST						
Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines	437	0,36 (23,6)	0,17 ^e (0,11 ; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^e (0,13 ; 0,29)
Placebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines	452	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09 ; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16 ; 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^aValeur p<0 ,0001

^bValeur p=0,0004

^cValeur p=0,0008

^dValeur p =0,0063

^eValeur p<0,0001

Tableau 9: Variation moyenne du VEMS pré-bronchodilatateur par rapport à l'inclusion dans l'étude à la semaine 12 et à la semaine 52 dans l'étude QUEST dans les sous-groupes selon la FeNO à l'inclusion dans l'étude

Traitement		Semaine 12		Semaine 52	
	N	Différence moyenne des MC par rapport à l'inclusion L (%)	Moyenne des MC Différence vs placebo (IC à 95 %)	Différence moyenne des MC par rapport à l'inclusion L (%)	Moyenne des MC Différence vs placebo (IC à 95 %)
FeNO ≥ 25 ppb					
Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines	288	0,44 (29,0 %)	0,23 (0,15 ; 0,31) ^a	0,49 (31,6%)	0,30 (0,22 ; 0,39) ^a
Placebo	157	0,21 (14,1 %)		0,18 (13,2%)	
Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines	295	0,45 (29,8 %)	0,24 (0,16 ; 0,31) ^a	0,45 (30,5%)	0,23 (0,15 ; 0,31) ^a
Placebo	167	0,21 (13,7 %)		0,22 (13,6%)	
FeNO ≥ 50 ppb					
Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines	114	0,53 (33,5 %)	0,30 (0,17 ; 0,44) ^a	0,59 (36,4%)	0,38 (0,24 ; 0,53) ^a
Placebo	69	0,23 (14,9%)		0,21 (14,6%)	
Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines	113	0,59 (37,6 %)	0,39 (0,26 ; 0,52) ^a	0,55 (35,8%)	0,30 (0,16 ; 0,44) ^a
Placebo	73	0,19 (13 %)		0,25 (13,6%)	

^aValeur p <0,0001

Qualité de vie/Résultats déclarés par le patient dans l'asthme

Le taux de réponse au traitement évalué par les questionnaires ACQ-5 et AQLQ(S), critère d'évaluation secondaire pré-spécifié, a été analysé à 24 semaines (DRI12544 et VENTURE) et à 52 semaines (QUEST). Le taux de réponse a été défini par une amélioration du score de 0,5 ou plus (échelle allant de 0 à 6 pour le questionnaire ACQ-5 et de 1 à 7 pour le questionnaire AQLQ(S)). Les améliorations de l'ACQ-5 et de l'AQLQ(S) ont été observées dès la semaine 2 et se sont maintenues pendant 24 semaines dans l'étude DRI12544 et pendant 52 semaines dans l'étude QUEST. Des résultats similaires ont été observés dans l'étude VENTURE. Les résultats des taux de réponse au traitement évalué par les questionnaires ACQ-5 et AQLQ(S) chez les patients ayant à l'inclusion des taux élevés de biomarqueurs de l'inflammation de type 2 dans QUEST à la semaine 52 sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10: taux de réponse aux questionnaires ACQ-5 et AQLQ(S) à la semaine 52 dans QUEST

PRO	Traitement	Eosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/µl		Eosinophiles sanguins ≥300 cellules/µl		FeNO ≥25 ppb	
		N	Taux de réponse %	N	Taux de réponse (%)	N	Taux de réponse (%)
ACQ-5	Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines	39 5	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	20 1	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines	40 8	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	21 7	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines	39 5	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	20 1	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines	40 8	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	21 7	53,9	129	55,0	159	58,5

Étude de réduction des corticostéroïdes oraux (VENTURE)

L'étude VENTURE a évalué l'effet du dupilumab sur la réduction de l'utilisation de la corticothérapie orale d'entretien. Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont présentées dans le Tableau 5. Tous les patients étaient traités par corticostéroïdes oraux pendant au moins 6 mois au moment du début de l'étude. L'utilisation moyenne de corticostéroïdes oraux à l'inclusion dans l'étude était de 11,75 mg dans le groupe placebo et de 10,75 mg dans le groupe recevant le dupilumab.

Dans cette étude de 24 semaines, les exacerbations d'asthme (définies par une augmentation temporaire de la dose de corticostéroïdes oraux d'au moins 3 jours) ont été réduites de 59% chez les sujets recevant le dupilumab par rapport à ceux sous placebo (taux annualisé respectivement de 0,65 pour le groupe dupilumab et de 1,60 pour le groupe placebo ; risque relatif de 0,41 [IC à 95 % 0,26 ; 0,63]) et l'amélioration du VEMS pré-bronchodilatateur entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 24 était supérieure chez les sujets recevant le dupilumab par rapport à ceux recevant le placebo (différence moyenne des moindres carrés pour le dupilumab versus placebo de 0,22 L [IC à 95 % : 0,09 à 0,34 L]). Les effets sur la fonction pulmonaire, sur les corticostéroïdes oraux et sur la diminution des exacerbations étaient similaires, quels que soient les taux de biomarqueurs d'inflammation de type 2 à l'inclusion dans l'étude (par exemple, éosinophiles sanguins, FeNO). Les questionnaires ACQ-5 et AQLQ(S) ont également été évalués dans l'étude VENTURE et ont montré des améliorations similaires à ceux de l'étude QUEST.

Les résultats selon les niveaux de biomarqueurs à l'inclusion de l'étude VENTURE sont présentés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Effet du dupilumab sur la réduction de la dose de CSO dans l'étude VENTURE
(Taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion ≥ 150 et ≥ 300 cellules/ μ l et FeNO ≥ 25 ppb)

	Eosinophiles sanguins à l'inclusion ≥ 150 cellules/ μ l		Eosinophiles sanguins à l'inclusion ≥ 300 cellules/ μ l		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg 1x/2semaines N=81	Placebo N=69	Dupilumab 300 mg 1x/2semaines N=48	Placebo N=41	Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines N=57	Placebo N=57
Critère d'évaluation principal (semaine 24)						
Pourcentage de réduction des CSO par rapport à l'inclusion dans l'étude						
Pourcentage de réduction moyen global par rapport à l'inclusion dans l'étude (%)	75,91	46,51	79,4	42,71	77,46	42,93
Différence (% [IC à 95%]) (Dupilumab vs. placebo)	29,39 ^b (15,67; 43,12)		36,83 ^b (18,94; 54,71)		34,53 ^b (19,08; 49,97)	
% de réduction médian de la dose de CSO quotidienne par rapport à l'inclusion dans l'étude	100	50	100	50	100	50
Pourcentage de réduction par rapport à l'inclusion dans l'étude						
100%	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
$\geq 90\%$	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
$\geq 75\%$	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
$\geq 50\%$	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
$> 0\%$	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
Aucune réduction ou augmentation de la dose de CSO, ou abandon de l'étude	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Critère d'évaluation secondaires (semaine 24)^a						
Proportion de patients ayant obtenu une réduction de la dose de CSO à < 5 mg/jour	77	44	84	40	79	34
Odds ratio (IC 95%)	4,29 ^c (2,04 ; 9,04)		8,04 ^d (2,71 ; 23,82)		7,21 ^b (2,69 ; 19,28)	

^aEstimations de modèle par régression logistique

^bValeur p $< 0,0001$

^cValeur p = 0,0001

^dValeur p = 0,0002

Etude d'extension à long terme (TRAVERSE)

La tolérance à long terme du dupilumab a été évaluée dans une étude d'extension en ouvert (TRAVERSE) chez 2 193 patients adultes et 89 patients adolescents présentant un asthme modéré à sévère. Parmi eux, 185 adultes atteints d'un asthme cortico-dépendant avaient participé aux études cliniques précédentes menées sur dupilumab (DRI12544, QUEST et VENTURE) (voir rubrique 4.8). L'efficacité, évaluée en critère secondaire, était similaire à celle observée dans les études pivots et a été maintenue jusqu'à 96 semaines. Chez les adultes ayant un asthme cortico-dépendant, une réduction

des exacerbations et une amélioration de la fonction respiratoire ont été maintenues jusqu'à 96 semaines, malgré la diminution ou l'arrêt de la dose des corticostéroïdes oraux.

Population pédiatrique

Au total, 107 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un asthme modéré à sévère ont été inclus dans l'étude QUEST et ont reçu 200 mg (n = 21) ou 300 mg (n = 18) de dupilumab (ou 200 mg [n = 34] ou 300 mg [n = 34] du placebo correspondant) toutes les deux semaines. L'efficacité a été observée chez les adolescents et les adultes en termes d'exacerbations d'asthme sévère et de fonction pulmonaire. Les deux dosages à 200 mg et à 300 mg administrés toutes les deux semaines ont montré, des améliorations significatives du VEMS (différence moyenne des MC par rapport à l'inclusion à la semaine 12) de 0,36 L et 0,27 L, respectivement. Une réduction du taux d'exacerbations sévères était observée à la dose de 200 mg administrée toutes les deux semaines, comme pour l'adulte. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques (âgés de < 12 ans) asthmatiques sévères. Le profil d'effets indésirables chez les adolescents était généralement similaire à celui des adultes.

Un total de 89 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un asthme modéré à sévère ont été inclus dans une étude en ouvert à long terme (TRAVERSE). Dans cette étude, l'efficacité, évaluée en critère secondaire, était similaire aux résultats observés dans les études pivots et était maintenue jusqu'à 96 semaines.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le dupilumab dans un ou plusieurs des sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la dermatite atopique et de l'asthme (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Propriétés pharmacocinétiques :

La pharmacocinétique du dupilumab est similaire chez les patients atteints de dermatite atopique et d'asthme.

Absorption

Après l'injection sous-cutanée (SC) d'une dose unique de 75 à 600 mg de dupilumab, les temps médians écoulés jusqu'à la concentration sérique maximale (t_{max}) étaient de 3 à 7 jours. La biodisponibilité absolue du dupilumab après administration SC d'une dose est similaire entre les patients DA et les patients asthmatiques, variant de 61 % à 64 %, telle que déterminée par une analyse de pharmacocinétique (PK) de population.

Les concentrations à l'état d'équilibre étaient atteintes à la semaine 16 après l'administration d'une première dose de 600 mg, puis de doses de 300 mg une semaine sur deux. Dans les essais cliniques, la moyenne $\pm$ ET des concentrations résiduelles à l'état d'équilibre variait de $60,3 \pm 35,1$ $\mu\text{g/ml}$ à $79,9 \pm 41,4$ $\mu\text{g/ml}$ pour une dose de 300 mg et de $29,2 \pm 18,7$ à $36,5 \pm 22,2$ $\mu\text{g/ml}$ pour une dose de 200 mg administrée une semaine sur deux.

Distribution

Un volume de distribution pour le dupilumab d'environ 4,6 l a été estimé lors de l'analyse de PK de population, ce qui indique que le dupilumab est distribué principalement dans le système vasculaire.

Biotransformation

Aucune étude spécifique du métabolisme n'a été menée car le dupilumab est une protéine. Il est anticipé que le dupilumab se dégrade en petits peptides et acides aminés individuels.

Élimination

L'élimination du dupilumab se fait par l'intermédiaire de voies parallèles linéaires et non linéaires. À hautes concentrations, l'élimination du dupilumab se fait principalement par le biais d'une voie protéolytique non saturable, alors qu'aux faibles concentrations, l'élimination se fait surtout par liaison non linéaire saturable à la cible, le récepteur IL-4R α .

Après la dernière dose à l'état d'équilibre, le délai médian pour que les concentrations de dupilumab diminuent en-dessous de la limite inférieure de détection, déterminée par l'analyse de PK de population, était de 9 semaines pour le schéma thérapeutique 200 mg 1x/2 semaines, de 10 à 11 semaines pour le schéma thérapeutique 300 mg 1x/2 semaines et de 13 semaines pour le schéma thérapeutique 300 mg 1x/semaine.

Linéarité/non-linéarité

À cause d'une clairance non-linéaire, l'exposition au dupilumab, mesurée par l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps, augmente avec la dose d'une façon plus que proportionnelle suite à des injections SC uniques comprises entre 75 et 600 mg.

Populations spéciales

Sexe

Aucune corrélation entre le sexe et un impact cliniquement significatif sur l'exposition systémique du dupilumab n'a été observée au cours de l'analyse de PK de population.

Sujets âgés

Sur les 1 472 patients atteints de dermatite atopique exposés au dupilumab dans une étude de phase 2 de recherche de dose ou des études de phase 3 contrôlées versus placebo, 67 patients au total étaient âgés de 65 ans ou plus. Bien qu'aucune différence en termes de sécurité ou d'efficacité n'ait été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes, le nombre de patients âgés de 65 ans ou plus n'est pas suffisant pour déterminer si leur réponse est différente de celle des patients plus jeunes.

Aucune corrélation entre l'âge et un impact cliniquement significatif sur l'exposition systémique du dupilumab n'a été observée au cours de l'analyse de PK de population. Cependant, l'analyse comprenait seulement 61 patients âgés de plus de 65 ans.

Sur les 1 977 patients asthmatiques exposés au dupilumab, 240 patients au total avaient 65 ans ou plus et 39 patients étaient âgés de 75 ans ou plus. L'efficacité et la sécurité dans ce groupe d'âge étaient similaires à celles observées de la population globale de l'étude.

Race

Aucune corrélation entre la race et un impact cliniquement significatif sur l'exposition systémique du dupilumab n'a été observée au cours de l'analyse de PK de population.

Insuffisance hépatique

Le dupilumab étant un anticorps monoclonal, ne devrait pas être éliminé de manière importante par voie hépatique. Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du dupilumab.

Insuffisance rénale

Le dupilumab étant un anticorps monoclonal, ne devrait pas être éliminé de manière importante par voie rénale. Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du dupilumab. L'analyse de PK de population n'a pas mis en évidence d'impact

cliniquement significatif d'une insuffisance rénale légère ou modérée sur l'exposition systémique au dupilumab. Très peu de données sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Poids corporel

Les concentrations résiduelles de dupilumab étaient inférieures chez les sujets dont le poids corporel était élevé, sans que cela n'ait d'effet sur l'efficacité.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du dupilumab n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques (âgés < 12 ans) atteints de dermatite atopique.

Pour les adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique et recevant une fois toutes les 2 semaines soit 200 mg (< 60 kg) ou 300 mg (≥ 60 kg), la moyenne ± ET des concentrations résiduelles du dupilumab à l'état d'équilibre était de $54,5 \pm 27,0$ µg/ml.

Au total, 107 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un asthme modéré à sévère ont été inclus dans l'étude QUEST. La moyenne ± ET des concentrations résiduelles à l'état d'équilibre de dupilumab étaient respectivement de $107 \mu\text{g/ml} \pm 51,6 \mu\text{g/ml}$ et $46,7 \mu\text{g/ml} \pm 26,9 \mu\text{g/ml}$ pour une dose de 300 mg ou de 200 mg administrés une semaine sur deux. Aucune différence pharmacocinétique liée à l'âge n'a été observée chez les patients adolescents après correction en fonction du poids corporel.

Données de sécurité préclinique :

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée (comprenant notamment la pharmacologie de sécurité) et de toxicité des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le potentiel mutagène du dupilumab n'a pas été étudié ; cependant, on ne s'attend pas à ce que des anticorps monoclonaux altèrent l'ADN ou les chromosomes.

Aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée avec le dupilumab. Une évaluation des informations disponibles concernant l'inhibition des récepteurs IL-4Rα et des données de toxicologie chez l'animal avec des anticorps de substitution n'indique pas un risque accru de cancer pour le dupilumab.

Au cours d'une étude sur la reproduction chez le singe, en utilisant un anticorps de substitution spécifique du récepteur IL-4Rα du singe, aucune malformation fœtale n'a été observée à des concentrations qui saturaient le récepteur IL-4Rα.

Une étude élargie du développement pré- et post-natal a montré que le médicament ne produisait pas d'effet indésirable sur les femelles gravides ou leurs progénitures jusqu'à 6 mois après la mise bas/après la naissance.

Des études sur la fertilité réalisées chez des souris mâles et femelles en utilisant un anticorps de substitution dirigé contre le récepteur IL-4Rα n'ont montré aucune altération de la fertilité (voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement »).

DONNÉES PHARMACEUTIQUES :

Incompatibilités :

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Durée de conservation :

2 ans.

Le cas échéant, les seringues préremplies ou les stylos préremplis peuvent être conservés à une température ambiante ne dépassant pas 25 °C pendant 14 jours au maximum. Ne pas conserver à une température dépassant 25 °C. Si les boîtes nécessitent d'être sorties de façon permanente du réfrigérateur, la date de retrait du réfrigérateur doit être complétée sur l'emballage extérieur. Après sa sortie du réfrigérateur, Dupixent doit être utilisé dans les 14 jours suivants ou être jeté.

Précautions particulières de conservation :

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Nature et contenu de l'emballage extérieur :**Dupixent 200 mg, solution injectable en seringue préremplie.**

1,14 ml de solution dans une seringue préremplie en verre siliconé transparent de type 1 avec dispositif de protection d'aiguille, munie d'une aiguille fixe de calibre 27 gauges 12,7 mm (½ pouce), sertie en acier inoxydable à parois minces.

Conditionnements :

- 1 seringue préremplie
- 2 seringues préremplies
- Conditionnement multiple contenant 3 seringues préremplies (3 boîtes de 1)
- Conditionnement multiple contenant 6 seringues préremplies (3 boîtes de 2)

Dupixent 200 mg, solution injectable en stylo prérempli

1,14 ml de solution dans un stylo prérempli en verre siliconé transparent de type 1, muni d'une aiguille fixe de calibre 27 gauges 12,7 mm (½ pouce), sertie en acier inoxydable à parois minces.

Conditionnement :

- 1 stylo prérempli
- 2 stylos préremplis
- 3 stylos préremplis
- 6 stylos préremplis

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Précautions particulières d'élimination et manipulation :

Les instructions pour la préparation et l'administration du Dupixent en seringue préremplie ou en stylo prérempli sont présentées dans la notice.

La solution doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle. Si la solution est trouble, présente une modification de la coloration ou si elle contient des particules visibles, elle ne doit pas être utilisée.

Après sa sortie du réfrigérateur, la seringue préremplie ou le stylo prérempli de 200 mg doit être laissé(e) à température ambiante n'excédant pas 25°C pendant 30 min avant l'injection de Dupixent.

La seringue préremplie ou le stylo prérempli ne doit pas être exposé(e) à la chaleur ou à la lumière du soleil et ne doit pas être secoué(e).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Après utilisation, placer la seringue préremplie ou le stylo prérempli dans un récipient résistant à la perforation et jeter le tout conformément aux exigences des réglementations locales. Ne pas recycler le récipient. Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX :

34009 301 777 0 9 (EU/1/17/1229/010) - Dupixent 200 mg, solution injectable en seringue préremplie – Seringue préremplie avec dispositif de protection d'aiguille (verre) – 1,14 ml (175mg/ml) – Boîte de 2 seringues préremplies.

34009 301 777 2 3 (EU/1/17/1229/014) – Dupixent 200 mg, solution injectable en stylo prérempli – Stylo prérempli (verre) – 1,14 ml (175 mg/ml) – Boîte de 2 stylos préremplis

Dermatite atopique chez l'adolescent : Remboursé Sec. Soc. à 65%. Agréé aux collectivités.

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

PPTTC 1382,59 €.

Asthme : Remboursé Sec. Soc. à 65%. Agréé aux collectivités.

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

PPTTC 1382,59 €.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :

Liste I.

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en pneumologie, en pédiatrie ou en médecine interne.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

75008 Paris

France

EXPLOITANT :

sanofi-aventis France

82 avenue Raspail – 94250 Gentilly.

Information médicale et Pharmacovigilance :

Métropole : 0 800 394 000 (Service & appel gratuits)

DOM-TOM : 0 800 626 626 (Service & appel gratuits)

www.sanofi.fr

DATE DE REVISION : septembre 2020/V2

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : <http://www.ema.europa.eu/>

« Sanofi-aventis France et ses collaborateurs s'engagent :

• à respecter la charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion

des médicaments et le référentiel de certification, notamment l'interdiction de remise de cadeaux et d'échantillons ainsi que les règles d'hospitalité dans le cadre des relations avec les professionnels de santé définies dans le Code de la Santé Publique et la charte.

- à connaître et respecter les règles d'organisation des rencontres édictées par le professionnel de santé (horaires, durée, fréquence, lieu) ainsi que les conditions d'accès et de circulation au sein des différents lieux d'exercice où elles se déroulent.*
- à présenter au professionnel de santé à sa demande, les règles de déontologie portées par la charte et la certification et à répondre à ses questions.*

Pour plus d'informations sur la politique qualité de Sanofi-Aventis France en matière d'information promotionnelle et sur les règles de déontologie appliquées, vous pouvez les consulter sur le site internet sanofi.fr ou contacter l'un des numéros suivants :

- Métropole : 0 800 394 000 (services & appels gratuits)*
- DOM TOM : 0 800 626 626 (services & appels gratuits)*
- Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23*

Ces numéros sont également mis à votre disposition pour tout commentaire sur la qualité de la visite médicale ; tout signalement relatif à un défaut de qualité sur l'un de nos produits ou à de la pharmacovigilance ; ou toute demande d'information médicale.

Les données personnelles utilisées pour vous communiquer le présent document (données que vous nous fournissez, données issues des bases de données professionnelles de tiers pour lesquelles Sanofi dispose de licences d'utilisation) sont traitées sous le contrôle de Sanofi-Aventis France, 82 avenue Raspail, 94259 Gentilly.

Vos données personnelles sont traitées pour vous adresser des informations sur l'environnement médical de Sanofi-Aventis France, les ruptures de stocks et les services et/ou produits de Sanofi-Aventis France. Ces traitements s'effectuent :

- sur la base d'obligations légales et réglementaires incombant à Sanofi notamment pour ce qui concerne l'envoi d'informations médicales ;*
- sur la base de l'intérêt légitime de Sanofi-Aventis France à vous proposer ses services et/ou produits.*

Conformément aux droits qui vous sont accordés par la loi, vous avez la possibilité :

- d'accéder sur simple requête à vos données – en quel cas vous pouvez nous demander une copie de vos données personnelles, à moins que vos données soit mises directement à votre disposition ;*
- de demander une rectification de vos données personnelles si ces données sont inexactes, incomplètes ou obsolètes ;*
- d'obtenir l'effacement de vos données, dans les cas spécifiques prévus par la loi ;*
- d'obtenir une limitation du traitement de vos données, dans les cas prévus par la loi*
- de vous opposer au traitement de vos données, dans les cas prévues par la loi.*

Pour exercer vos droits, ou en cas de difficulté, vous pouvez obtenir tout renseignement relatif à vos données personnelles en vous adressant directement au DPO de Sanofi à cette adresse :

Privacy-Office-France@sanofi.com. Vous avez également le droit de déposer une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL

MENTIONS LEGALES

**DUPIXENT 300 MG, SOLUTION INJECTABLE EN SERINGUE PREREMPLIE.
DUPILUMAB 300 MG, SOLUTION INJECTABLE EN STYLO PREREMPLI.
DUPILUMAB**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

DÉNOMINATION :

Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie.
Dupixent 300 mg, solution injectable en stylo prérempli.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :

Dupilumab 300 mg, solution injectable en seringue préremplie.

Chaque seringue préremplie à usage unique contient 300 mg de dupilumab dans 2 ml de solution (150 mg/ml).

Dupilumab 300 mg, solution injectable en stylo prérempli.

Chaque stylo prérempli à usage unique contient 300 mg de dupilumab dans 2 ml de solution (150 mg/ml).

Dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre le récepteur alpha de l'interleukine (IL)-4, inhibant de ce fait les voies de signalisation de l'IL-4/IL-13. Il est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipients : chlorhydrate d'arginine, histidine, polysorbate 80 (E433), acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial (E260), saccharose, eau pour préparations injectables.

FORME PHARMACEUTIQUE :

Solution injectable (injection)

Solution stérile, limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de particules visibles, avec un pH d'environ 5,9.

DONNEES CLINIQUES :

Indications thérapeutiques :

Dermatite atopique

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.

Asthme

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 « Propriétés pharmacodynamiques »), chez les adultes et les

adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.

Polypose naso-sinusienne (PNS)

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.

Posologie et mode d'administration :

Le traitement doit être initié par un professionnel de santé expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles le dupilumab est indiqué (voir rubrique « Indications thérapeutiques »).

Posologie

Dermatite atopique

Adultes

Le schéma posologique recommandé 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 par injection sous-cutanée.

Adolescents

Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans est détaillé dans le tableau 1.

Tableau 1: Schéma posologique du dupilumab pour administration sous-cutanée chez les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique

Poids corporel du patient	Dose initiale	Doses suivantes (toutes les deux semaines)
Moins de 60 kg	400 mg (deux injections de 200 mg)	200 mg
60 kg et plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg

Le dupilumab peut être utilisé avec ou sans corticothérapie locale. Il est possible d'utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine, mais ils doivent être réservés aux zones sensibles, telles que le visage, le cou, et les zones intertrigineuses ou les parties génitales.

L'arrêt du traitement devra être envisagé chez les patients qui ne présentent aucune réponse après 16 semaines de traitement contre la dermatite atopique. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 16 semaines. Si le traitement par le dupilumab a dû être interrompu, il est possible de réintroduire le traitement avec à nouveau des chances de succès.

Asthme

La dose recommandée de dupilumab chez l'adultes et l'adolescent (âgé de 12 ans et plus) est :

- asthme sévère traité par des corticostéroïdes oraux ou asthme sévère associé à une dermatite atopique modérée à sévère ou associé à une polypose naso-sinusienne sévère chez l'adulte : une dose initiale de 600 mg (soit 2 injections de 300 mg), suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.

- autres situations, une dose initiale de 400 mg (soit 2 injections de 200 mg), suivie d'une dose de 200 mg administrée toutes les deux semaines en injection sous-cutanée.

En cas de corticothérapie orale associée, la dose de corticostéroïdes pourra être diminuée lorsqu'une amélioration clinique avec le dupilumab est observée (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »). Les corticostéroïdes doivent être réduits progressivement (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Le dupilumab est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre ou non le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, par le médecin, en fonction du niveau de contrôle de l'asthme.

Polypose naso-sinusienne

La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte est une dose initiale de 300 mg suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines.

Dupilumab est destiné à un traitement au long cours. L'interruption du traitement doit être envisagée en cas d'absence de réponse après 24 semaines de traitement. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 24 semaines.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci sera administrée le plus tôt possible. Le schéma d'administration habituel sera ensuite repris.

Populations spéciales

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Les données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont très limitées (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

Poids corporel

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction du poids corporel pour les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'asthme et chez les patients adultes atteints de dermatite atopique ou de PNS (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

Pour les patients âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique, la dose recommandée toutes les 2 semaines est de 200 mg (< 60 kg) ou de 300 mg (≥ 60 kg).

Patients pédiatriques

La sécurité et l'efficacité du dupilumab chez les enfants atteints de dermatite atopique âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »). Aucune donnée n'est disponible.

La sécurité et l'efficacité du dupilumab n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans présentant un asthme sévère (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »). Aucune donnée n'est disponible.

La polyposse naso-sinusienne n'apparaît habituellement pas chez les enfants.

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans le traitement de la polyposse naso-sinusienne chez les enfants âgés de moins de 18 ans (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »). Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration :

Voie sous-cutanée

Le dupilumab est administré par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen, excepté dans la zone de 5 cm autour du nombril. Si l'injection est effectuée par une tierce personne, elle peut être faite dans la partie supérieure du bras.

Pour la dose initiale de 600 mg, administrer successivement deux injections de 300 mg dans des sites d'injection différents.

Il est recommandé d'alterner les sites d'injection à chaque injection. Le dupilumab ne doit pas être injecté dans une zone cutanée qui est douloureuse, sur laquelle il y a des lésions, des hématomes ou des cicatrices.

Si le professionnel de santé juge que cela est approprié, le patient peut s'auto-injecter le dupilumab ou un soignant peut le lui administrer. Une formation adéquate des patients et/ou des soignants sur la préparation et l'administration du dupilumab avant l'utilisation devra être assurée, conformément aux instructions d'utilisation dans la notice.

Contre-indications :

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Composition qualitative et quantitative ».

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Le dupilumab ne doit pas être utilisé pour traiter des symptômes aigus d'asthme ou les exacerbations. Le dupilumab ne doit pas être utilisé pour traiter un bronchospasme aigu ou un état de mal asthmatique.

Les corticostéroïdes systémiques, topiques ou inhalés ne doivent pas être interrompus brutalement après l'instauration du traitement par le dupilumab. Les réductions de la dose de corticostéroïdes, le cas échéant, doivent être progressives et effectuées sous le contrôle direct d'un médecin. Une réduction de la dose de corticostéroïdes peut être associée à des symptômes systémiques de sevrage et/ou révéler des affections précédemment disparues avec la corticothérapie systémique.

L'expression des biomarqueurs de l'inflammation de type 2 peut être inhibée par l'utilisation de corticostéroïdes systémiques. Cela doit être pris en compte lors de l'évaluation du phénotype de type 2 chez les patients sous corticostéroïdes oraux (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »).

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro du lot du produit administré doivent être consignés de manière claire.

Hypersensibilité

En cas de survenue d'une réaction systémique d'hypersensibilité (immédiate ou retardée), l'administration du dupilumab doit être interrompue immédiatement et un traitement adapté instauré. Des cas de réaction anaphylactique, d'angioedème et de maladie sérique ou de réaction de type maladie sérique ont été signalés. Des réactions anaphylactiques et des angioedèmes sont survenus dans les minutes et jusqu'à sept jours après l'injection du dupilumab (rubrique « Effets indésirables »).

Hyperéosinophilie

Des cas de pneumopathie à éosinophiles et des cas de vascularite en rapport avec une granulomatose éosinophilique avec polyangéite ont été rapportés chez des patients ayant participé au programme de développement dans l'asthme. Au cours des essais cliniques de développement dans la polyposse naso-sinusienne, des cas de vascularite en rapport avec une granulomatose éosinophilique avec polyangéite ont été rapportés avec le dupilumab et avec le placebo chez les patients adultes asthmatiques. L'apparition de lésions cutanées de vascularite, une aggravation des symptômes pulmonaires, des complications cardiaques et/ou une neuropathie survenant chez des patients présentant une hyperéosinophilie doivent mettre le médecin en alerte. Les patients traités pour un asthme peuvent présenter une hyperéosinophilie systémique grave parfois révélée par les symptômes cliniques d'une pneumopathie à éosinophiles ou d'une vascularite en rapport avec une granulomatose éosinophilique avec polyangéite ; ces affections étant souvent traitées par une corticothérapie orale. Ces cas, en général, mais pas toujours, peuvent être liés à la réduction de la corticothérapie orale.

Infection par des helminthes

Des patients présentant des infections connues par des helminthes ont été exclus de la participation aux études cliniques. Le dupilumab peut altérer la réponse immunitaire contre les infections par des helminthes en inhibant la signalisation de l'IL-4/IL-13. Les patients ayant des infections par les helminthes doivent être traités avant de commencer un traitement par dupilumab. Si des patients sont infectés au cours d'un traitement par dupilumab et ne répondent pas au traitement anti-helminthique, le traitement par dupilumab doit être interrompu jusqu'à la guérison de l'infection.

Événements apparentés à une conjonctivite

Les patients traités par dupilumab présentant une conjonctivite qui ne guérit pas après un traitement standard doivent passer un examen ophtalmologique (rubrique « Effets indésirables »).

Patients atteints de dermatite atopique ou de polyposse naso-sinusienne présentant un asthme associé

Les patients traités par le dupilumab pour une dermatite atopique modérée à sévère ou pour une polyposse naso-sinusienne sévère qui ont également un asthme associé ne doivent pas modifier ou arrêter leur traitement anti-asthmatique sans avoir consulté leur médecin. Les patients présentant un asthme associé doivent être étroitement surveillés après l'arrêt du dupilumab.

Vaccinations

Les vaccins vivants et les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés pendant le traitement par le dupilumab, la sécurité et l'efficacité n'ayant pas été établies. Les réponses immunitaires au vaccin dcaT et au vaccin polysaccharidique méningococcique ont été évaluées, voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ». Il est recommandé de vérifier que les patients sont à jour dans leur vaccination par les vaccins vivants et atténués selon le calendrier vaccinal en vigueur avant d'initier un traitement par le dupilumab.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 300 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :

Les réponses immunitaires à une vaccination ont été évaluées dans une étude au cours de laquelle des patients atteints d'une dermatite atopique ont été traités une fois par semaine pendant 16 semaines avec 300 mg de dupilumab. Après 12 semaines d'administration de dupilumab, les patients ont été vaccinés avec un vaccin dcaT, vaccin combiné diphtérie, coqueluche acellulaire et tétanos (dépendant des cellules T) et un vaccin polysaccharidique méningococcique (indépendant des cellules T) et les réponses immunitaires ont été évaluées 4 semaines plus tard. Les réponses anticorps dirigées contre le vaccin antitétanique et le vaccin polysaccharidique méningococcique étaient identiques chez les patients traités par le dupilumab et les patients traités par le placebo. Aucune interaction néfaste entre les vaccins non vivants et le dupilumab n'a été observée dans l'étude.

Par conséquent, les patients traités par dupilumab peuvent recevoir des vaccins inactivés ou non vivants.

Pour plus d'informations sur les vaccins vivants, voir la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Les effets du dupilumab sur la pharmacocinétique (PK) des substrats du CYP ont été évalués au cours d'une étude clinique de patients atteints de DA. Les données recueillies lors de cette étude ont montré que le dupilumab n'entraînait aucun effet cliniquement significatif sur l'activité de CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6, ou CYP2C9.

Il n'est pas attendu d'interaction pharmacocinétique avec dupilumab. Les analyses de population n'ont pas mis en évidence d'effet sur la pharmacocinétique du dupilumab chez les patients présentant un asthme modéré à sévère.

Fertilité, grossesse et allaitement :

Grossesse :

Les données sur l'utilisation du dupilumab chez la femme enceinte sont limitées. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »).

Le dupilumab ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement :

On ne sait pas si le dupilumab est excrété dans le lait maternel ou absorbé par voie systémique après ingestion. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par dupilumab en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité :

Les études effectuées chez l'animal n'ont montré aucune altération de la fertilité (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »).

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :

Le dupilumab n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Effets indésirables :

Dermatite atopique

Adultes atteints de dermatite atopique

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents étaient les réactions au site d'injection, la conjonctivite, la blépharite, et l'herpès buccal. De très rares cas de maladie sérique ou de réaction de type maladie sérique ont été rapportés au cours des études conduites dans le cadre du programme de développement dans la dermatite atopique (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Dans des études en monothérapie, la proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables était de 1,9 % dans le groupe placebo, 1,9 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines, 1,5 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/semaine. Dans l'étude en association avec des corticostéroïdes topiques (CST), la proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables était de 7,6 % dans le groupe placebo + CST, 1,8 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines + CST, et 2,9 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/semaine + CST.

Tableau des effets indésirables

La sécurité du dupilumab a été évaluée dans quatre études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo et dans une étude de recherche de dose chez des patients souffrant d'une forme modérée à sévère de dermatite atopique. Au cours de ces 5 études, 1 689 sujets ont été traités par injections sous-cutanées de dupilumab, avec ou sans association aux corticostéroïdes topiques (CST). Un total de 305 patients a été traité par dupilumab pendant au moins 1 an.

Le Tableau 2 présente la liste des effets indésirables observés pendant les études cliniques portant sur la dermatite atopique et/ou le suivi depuis la commercialisation, par classe de systèmes d'organes et fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

Tableau 2 : Liste des effets indésirables dans la dermatite atopique

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Conjonctivite Herpès oral
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Hyperéosinophilie
Affections du système immunitaire	Très rare Indéterminée	Maladie sérique/réaction de type maladie sérique Réaction anaphylactique* Angioedème*
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalée
Affections oculaires	Fréquent	Conjonctivite allergique Prurit oculaire Blépharite
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Indéterminée	Arthralgie*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Réactions au site d'injection

*d'après le suivi depuis la commercialisation

Adolescents atteints de dermatite atopique

La sécurité du dupilumab a été évaluée dans une étude réalisée chez 250 patients âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère (AD-1526). Le profil de sécurité du dupilumab chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 16 était similaire au profil de sécurité issu des études réalisées chez des adultes atteints de dermatite atopique.

La sécurité à long terme du dupilumab a été évaluée dans une étude d'extension en ouvert réalisée chez des patients âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère (AD-1434). Le profil de sécurité du dupilumab chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 52 était similaire au profil de sécurité observé à la semaine 16 dans l'étude AD-1526. Le profil de sécurité à long terme du dupilumab observé chez les adolescents était en accord avec celui observé chez les adultes atteints de dermatite atopique.

Asthme

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquent était un érythème au site d'injection. Une réaction anaphylactique a été signalée dans de très rares cas au cours des études conduites dans le cadre du programme de développement dans l'asthme (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Dans les études DRI12544 et QUEST, le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables était de 4,3 % dans le groupe placebo, de 3,2 % dans le groupe dupilumab 200 mg 1x/2 semaines et de 6,1 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines.

Tableau des effets indésirables

Un total de 2 888 patients adultes et adolescents présentant un asthme modéré à sévère ont été évalués dans 3 essais multicentriques randomisés, contrôlés contre placebo, d'une durée de 24 à 52 semaines (DRI12544, QUEST et VENTURE). Parmi eux, 2 678 avaient des antécédents d'une ou de plusieurs exacerbations sévères dans l'année précédant l'inclusion malgré l'utilisation régulière d'une dose moyenne à élevée de corticostéroïdes inhalés associée à un ou plusieurs autres traitements de fond (DRI12544 et QUEST). Au total, 210 patients présentant un asthme cortico-dépendant et recevant une dose élevée de corticostéroïdes inhalés associée à deux autres traitements au maximum, ont été inclus (VENTURE).

Le profil de tolérance du dupilumab dans l'étude de tolérance à long terme sur 96 semaines (TRAVERSE) correspondait à celui observé dans les études pivots conduites dans l'asthme avec des durées de traitement allant jusqu'à 52 semaines.

Le tableau 3 présente la liste des effets indésirables observés pendant les essais cliniques dans l'asthme et/ou le suivi depuis la commercialisation, par classe de systèmes d'organes et fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

Tableau 3 : Liste des effets indésirables liés à l'asthme

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Très rare Indéterminée	Réaction anaphylactique Angioedème*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Indéterminée	Arthralgie*

<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent	Érythème au site d'injection Œdème au site d'injection Douleur au site d'injection Prurit au site d'injection
--	---	--

*d'après le suivi depuis la commercialisation

Polypose naso-sinusienne

Résumé du profil de sécurité

Les événements indésirables les plus fréquents étaient les réactions et les œdèmes au site d'injection.

Sur l'ensemble des données de sécurité, la proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'événements indésirables était de 2,0% dans le groupe dupilumab 300 mg 1 fois toutes les 2 semaines et de 4,6% dans le groupe placebo.

Tableau des effets indésirables

Au total, 722 patients adultes présentant une polypose naso-sinusienne ont été évalués dans 2 études cliniques randomisées, contrôlées contre placebo, multicentriques d'une durée de 24 et de 52 semaines (SINUS-24 et SINUS-52). Les données de sécurité présentées sont issues des 24 premières semaines de traitement.

Le tableau 4 présente la liste des effets indésirables observés pendant les études cliniques portant sur la polypose naso-sinusienne et/ou le suivi depuis la commercialisation par classe de systèmes d'organes et fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

Tableau 4 : Liste des effets indésirables dans la PNS

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
<i>Infections et infestations</i>	Fréquent	Conjonctivite
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Fréquent	Hyperéosinophilie
<i>Affections du système immunitaire</i>	Indéterminée	Réaction anaphylactique* Angioedème*
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Indéterminée	Arthralgie*
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fréquent	Réaction au site d'injection Œdème au site d'injection

*d'après le suivi depuis la commercialisation

Description de certains effets indésirables dans les indications dermatite atopique, asthme et PNS

Hypersensibilité

Des cas de réaction anaphylactique, d'angioedème et de maladie sérique ou de réaction de type maladie sérique ont été rapportés après l'administration du dupilumab (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Événements apparentés à une conjonctivite

Une conjonctivite est survenue plus fréquemment chez les patients présentant une dermatite atopique ayant reçu le dupilumab. La conjonctivite était guérie ou en cours de guérison pendant la période de traitement. Parmi les patients asthmatiques, la fréquence de survenue des conjonctivites était faible et similaire entre le dupilumab et le placebo. Parmi les patients présentant une polypose naso-sinusienne, la fréquence des conjonctivites était supérieure dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo, bien qu'inférieure à celle observée chez les patients présentant une dermatite atopique (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Eczéma herpeticum

Des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez < 1 % des patients traités par le dupilumab et chez < 1 % des patients traités par le placebo au cours des études de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique. Dans l'étude de 52 semaines portant sur l'association dupilumab + CST dans le traitement de la dermatite atopique, des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez 0,2 % des patients du groupe dupilumab + CST et chez 1,9 % des patients du groupe placebo + CST.

Hyperéosinophilie

Les patients traités par le dupilumab ont initialement présenté une augmentation moyenne de leur taux d'éosinophiles par rapport à leur taux à l'inclusion dans l'étude, supérieure à celle du groupe placebo. Les taux d'éosinophiles ont ensuite diminué au cours de l'étude, revenant quasiment à leurs valeurs à l'inclusion dans l'étude. Les taux d'éosinophiles sont revenus à leurs valeurs à l'inclusion au cours de l'étude de tolérance d'extension en ouvert conduite dans l'asthme (TRAVERSE).

Une hyperéosinophilie apparue sous traitement ($\geq 5\,000$ cellules/ μl) a été rapportée chez < 2 % des patients traités par dupilumab et < 0,5 % des patients traités par placebo.

Infections

Dans les études cliniques de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique, des infections graves ont été rapportées chez 1,0 % des patients traités par le placebo et chez 0,5 % des patients traités par dupilumab. Dans l'étude CHRONOS de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 0,6 % des patients traités par le placebo et chez 0,2 % des patients traités par dupilumab.

Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence globale des infections dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo sur l'ensemble des données de sécurité issues des études cliniques conduites dans la polypose naso-sinusienne. Dans l'étude SINUS-52 de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 1,3% des patients traités par dupilumab et chez 1,3% des patients traités par placebo.

Immunogénicité

Comme toutes les protéines thérapeutiques, le dupilumab possède un potentiel d'immunogénicité.

La production d'anticorps anti-médicament spécifiques (anti-drug antibody, ADA) n'a généralement pas eu d'un impact sur l'exposition, la sécurité ou l'efficacité du dupilumab.

Environ 5 % des patients atteints de dermatite atopique, d'asthme ou de polypose naso-sinusienne et ayant reçu le dupilumab 300 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines ont développé des ADA contre le dupilumab. Environ 2 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 2 % présentaient des anticorps neutralisants. .

Environ 9 % des patients asthmatiques qui ont reçu le dupilumab à raison de 200 mg fois toutes les 2 semaines pendant 52 semaines ont développé des anticorps contre le dupilumab. Environ 4 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 4 % présentaient des anticorps neutralisants.

Environ 4 % des patients présentant une dermatite atopique, un asthme ou une polypose naso-sinusienne dans les groupes placebo dans les études de 52 semaines dont les schémas posologiques étaient de 200 mg et de 300 mg administrés toutes les 2 semaines, étaient également positifs pour les

anticorps dirigés contre le dupilumab; Environ 2 % d'entre eux ont présenté une réponse en ADA persistante et environ 1 % présentaient des anticorps neutralisants.

Moins de 0,6 % des patients a présenté un titre élevé d'anticorps anti-médicament (ADA) associé à une diminution de l'exposition et de l'efficacité. De plus, un patient présentant une maladie sérique et un patient présentant une réaction de type maladie sérique (< 0,1 %) qui ont présenté des taux élevés d'ADA ont été observés (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Population pédiatrique

Le profil de sécurité observé chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans dans les études cliniques pour la dermatite atopique était similaire à celui observé chez les adultes.

Un total de 107 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un asthme a été inclus dans l'étude QUEST de 52 semaines. Le profil de sécurité observé était similaire à celui observé chez les adultes.

La tolérance à long terme du dupilumab a été évaluée chez 89 patients adolescents inclus dans une étude d'extension en ouvert conduite dans l'asthme modéré à sévère (TRAVERSE). Dans cette étude, les patients ont été suivis sur une durée allant jusqu'à 96 semaines. Le profil de tolérance du dupilumab dans TRAVERSE correspondait à celui observé dans les études pivots conduites dans l'asthme avec des durées de traitement allant jusqu'à 52 semaines.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr. Vous pouvez aussi nous signaler un effet indésirable en nous contactant par téléphone au 0 800 394 000 (Service & appel gratuits).

Surdosage :

Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage par le dupilumab. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé afin de déceler des signes et symptômes d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être immédiatement instauré.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :

Propriétés pharmacodynamiques :

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations dermatologiques, traitements de la dermatite, à l'exclusion des corticostéroïdes, code ATC : D11AH05

Mécanisme d'action

Le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'interleukine-4 et l'interleukine-13. Le dupilumab inhibe la signalisation de l'IL-4 via le récepteur de type I (IL-4R α / γ c), et la signalisation à la fois de l'IL-4 et l'IL-13 via le récepteur de type II (IL-4R α /IL-13R α).

L'IL-4 et l'IL-13 sont des cytokines majeures des pathologies inflammatoires de type 2 telles que la dermatite atopique, l'asthme et la polyposse naso-sinusienne. Le blocage de la voie de l'IL-4/IL-13 avec le dupilumab diminue plusieurs médiateurs de l'inflammation de type 2.

Effets pharmacodynamiques

Au cours des essais cliniques conduits dans la dermatite atopique, le traitement par le dupilumab a été associé à des diminutions des concentrations de biomarqueurs immunologiques de type 2 comparativement à l'inclusion dans l'étude, tels que la chimiokine thymique et régulée par activation (TARC/CCL17), les IgE sériques totales et les IgE sériques spécifiques d'un allergène. Une diminution du taux de lactate déshydrogénase (LDH), un biomarqueur associé à l'activité et à la gravité de la DA, a été observée avec le traitement par dupilumab.

Au cours des essais cliniques portant sur l'asthme, le traitement par le dupilumab a nettement réduit la fraction de monoxyde d'azote expirée (FeNO) et les concentrations circulantes d'éotaxine-3, d'IgE totale, d'IgE spécifique d'un allergène, de TARC et de périostine chez les sujets asthmatiques comparativement au placebo. Ces réductions de biomarqueurs inflammatoires de type 2 étaient comparables pour les schémas posologiques de 200 mg 1x/2 semaines et de 300 mg 1x/2 semaines. Ces marqueurs étaient quasiment non détectables après 2 semaines de traitement, sauf l'IgE, qui a diminué plus lentement. Ces effets étaient maintenus pendant toute la durée du traitement.

Efficacité et sécurité cliniques dans la dermatite atopique

Adultes atteints de dermatite atopique

L'efficacité et la sécurité du dupilumab en monothérapie et en association avec des corticostéroïdes topiques ont été évaluées dans trois études pivots, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo (SOLO 1, SOLO 2 et CHRONOS) chez 2 119 patients âgés de 18 ans ou plus atteints d'une dermatite atopique (DA) modérée à sévère définie par un score IGA (Investigator's Global Assessment [Évaluation globale de l'investigateur]) ≥ 3 , un score EASI (Eczema Area and Severity Index [Indice de surface et de sévérité de l'eczéma]) ≥ 16 , et une surface corporelle atteinte minimale (BSA : *Body Surface Area* [Surface corporelle]) ≥ 10 %. Les patients éligibles inclus dans les trois études présentaient auparavant une réponse insuffisante au traitement par voie topique.

Dans les trois études, les patients ont reçu 1) une dose initiale de 600 mg du dupilumab (deux injections de 300 mg) le jour 1, suivie par 300 mg une fois toutes les deux semaines (1x/2 semaines) ; 2) une dose initiale de 600 mg du dupilumab le jour 1, suivie de 300 mg une fois par semaine (1x/semaine) ; ou 3) un placebo équivalent. Le dupilumab a été administré par injection sous-cutanée (SC) dans toutes les études. En cas de symptomatologie intolérable de la dermatite atopique, les patients étaient autorisés à recevoir un traitement de secours (y compris des corticostéroïdes topiques d'activité plus forte ou des immunosuppresseurs systémiques) à la discrétion de l'investigateur. Les patients ayant reçu un traitement de secours ont été considérés comme non-répondeurs.

Dans l'étude SOLO 1, 671 patients ont été inclus (224 sous placebo, 224 sous dupilumab 300 mg 1x/2 semaines, et 223 sous dupilumab 300 mg 1x/semaine) et ont été traités pendant 16 semaines.

Dans l'étude SOLO 2, 708 patients ont été inclus (236 sous placebo, 233 sous dupilumab 300 mg 1x/2 semaines, et 239 sous dupilumab 300 mg 1x/semaine) et ont été traités pendant 16 semaines.

Dans l'étude CHRONOS, 740 patients ont été inclus (315 sous placebo + corticostéroïdes topiques [CST], 106 sous dupilumab 300 mg 1x/2 semaines + CST, et 319 sous dupilumab 300 mg 1x/semaine + CST) et ont été traités pendant 52 semaines. Les patients ont reçu le dupilumab ou le placebo en même temps que des CST débutés à l'inclusion dans l'étude selon un schéma thérapeutique standardisé. Les patients étaient également autorisés à utiliser des inhibiteurs de la calcineurine par voie topique (ICT).

Critères d'évaluation

Dans les trois études pivots, les co-critères d'évaluation principaux étaient la proportion de patients avec un score IGA égal à 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi ») avec une réduction ≥ 2 points sur l'échelle IGA 0 - 4 et la proportion de patients avec une amélioration d'au moins 75 % du score EASI (EASI-75) entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 16. Les autres critères d'évaluation incluaient la proportion de patients avec une amélioration d'au moins 50 % et 90 % du score EASI (EASI-50 et EASI-90, respectivement), la réduction du prurit mesuré par le score de prurit maximal NRS

(Numerical Rating Scale [Échelle numérique d'évaluation]), et le pourcentage de variation du score de l'échelle SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis [score de gravité de la dermatite atopique]) entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 16. Les autres critères d'évaluation secondaires incluaient la variation moyenne entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 16 du score POEM (Patient Oriented Eczema Measure [Mesure de l'eczéma par le patient]), de l'index de qualité de vie en dermatologie (DLQI, Dermatology Life Quality Index) et du score HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale [Échelle d'évaluation de l'anxiété et de la dépression]). Dans l'étude CHRONOS, l'efficacité a également été évaluée à la semaine 52.

Caractéristiques à l'inclusion dans l'étude

Dans les études en monothérapie (SOLO 1 et SOLO 2), parmi tous les groupes de traitement, la moyenne d'âge était de 38,3 ans, la moyenne de poids de 76,9 kg, 42,1 % des sujets étaient des femmes, 68,1 % étaient de race blanche, 21,8 % étaient asiatiques, et 6,8 % étaient de race noire. Dans ces études, 51,6 % des patients avaient un score IGA à l'inclusion dans l'étude de 3 (DA modérée), 48,3 % des patients avaient un score IGA à l'inclusion dans l'étude de 4 (DA sévère) et 32,4 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par des immunosuppresseurs systémiques. Le score EASI moyen à l'inclusion dans l'étude était de 33,0, le score NRS de prurit moyen hebdomadaire à l'inclusion dans l'étude était de 7,4, le SCORAD moyen à l'inclusion dans l'étude était de 67,8, le score POEM moyen à l'inclusion dans l'étude était de 20,5, le score DLQI moyen à l'inclusion dans l'étude était de 15,0, et le score total HADS moyen à l'inclusion dans l'étude était de 13,3.

Dans l'étude en association avec des CST (CHRONOS), parmi tous les groupes de traitement, la moyenne d'âge était de 37,1 ans, la moyenne de poids de 74,5 kg, 39,7 % des sujets étaient des femmes, 66,2 % étaient de race blanche, 27,2 % étaient asiatiques, et 4,6 % étaient de race noire. Dans cette étude, 53,1 % des patients avaient un score IGA à l'inclusion dans l'étude de 3, 46,9 % des patients avaient un score IGA à l'inclusion dans l'étude de 4 et 33,6 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par des immunosuppresseurs systémiques. Le score EASI moyen à l'inclusion dans l'étude était de 32,5, le score NRS de prurit moyen hebdomadaire à l'inclusion dans l'étude était de 7,3, le SCORAD moyen à l'inclusion dans l'étude était de 66,4, le score POEM moyen à l'inclusion dans l'étude était de 20,1, le score DLQI moyen à l'inclusion dans l'étude était de 14,5, et le score total HADS moyen à l'inclusion dans l'étude était de 12,7.

Réponse clinique

Études en monothérapie de 16 semaines (SOLO 1 et SOLO 2)

Dans les études SOLO 1 et SOLO 2, de l'inclusion dans l'étude jusqu'à la semaine 16, une proportion significativement plus importante de patients randomisés dans les groupes dupilumab a atteint une réponse IGA de 0 ou 1, un score EASI-75, et/ou une amélioration ≥ 4 points du score NRS de prurit par comparaison au placebo (voir Tableau 5).

Une proportion significativement plus importante de patients randomisés dans les groupes dupilumab a atteint une amélioration rapide du score NRS de prurit par comparaison au placebo (définie par une amélioration ≥ 4 points dès la semaine 2 ; $p < 0,01$) et la proportion de patients ayant une amélioration du score NRS de prurit a continué à augmenter pendant toute la période de traitement. L'amélioration du score NRS de prurit s'accompagne de l'amélioration des signes objectifs de dermatite atopique.

Les Figures 1 et 2 présentent la variation moyenne en pourcentage par rapport à l'inclusion dans l'étude du score EASI et la variation moyenne en pourcentage par rapport à l'inclusion dans l'étude du score NRS de prurit, respectivement jusqu'à la semaine 16.

Tableau 5 : Résultats de l'efficacité du dupilumab en monothérapie à la semaine 16 (population FAS)

	SOLO 1 (FAS) ^a			SOLO 2 (FAS) ^a		
	Placebo	Dupilumab 300 mg 1x/2 sem.	Dupilumab 300 mg 1x/sem.	Placebo	Dupilumab 300 mg 1x/2 sem.	Dupilumab 300 mg 1x/sem.
Patients randomisés	224	224	223	236	233	239
IGA 0 ou 1 ^b , % de répondeurs ^c	10,3 %	37,9 % ^e	37,2 % ^e	8,5 %	36,1 % ^e	36,4 % ^e
EASI-50, % de répondeurs ^c	24,6 %	68,8 % ^e	61,0 % ^e	22,0 %	65,2 % ^e	61,1 % ^e
EASI-75, % de répondeurs ^c	14,7 %	51,3 % ^e	52,5 % ^e	11,9 %	44,2 % ^e	48,1 % ^e
EASI-90, % de répondeurs ^c	7,6 %	35,7 % ^e	33,2 % ^e	7,2 %	30,0 % ^e	30,5 % ^e
EASI, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-37,6 % (3,28)	-72,3 % ^e (2,63)	-72,0 % ^e (2,56)	-30,9 % (2,97)	-67,1 % ^e (2,52)	-69,1 % ^e (2,49)
SCORAD, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-29,0 % (3,21)	-57,7 % ^e (2,11)	-57,0 % ^e (2,11)	-19,7 % (2,52)	-51,1 % ^e (2,02)	-53,5 % ^e (2,03)
Score NRS, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-26,1 % (3,02)	-51,0 % ^e (2,50)	-48,9 % ^e (2,60)	-15,4 % (2,98)	-44,3 % ^e (2,28)	-48,3 % ^e (2,35)
Nombre de patients avec un score NRS de prurit à l'inclusion dans l'étude ≥ 4	212	213	201	221	225	228
Score NRS de prurit (amélioration ≥ 4 points), % de répondeurs ^{c,d}	12,3 %	40,8 % ^e	40,3 % ^e	9,5 %	36,0 % ^e	39,0 % ^e

MC = moindres carrés ; ET = écart type

^a La population FAS (Full analysis set [Analyse de la population totale de l'étude]) inclut tous les patients randomisés.

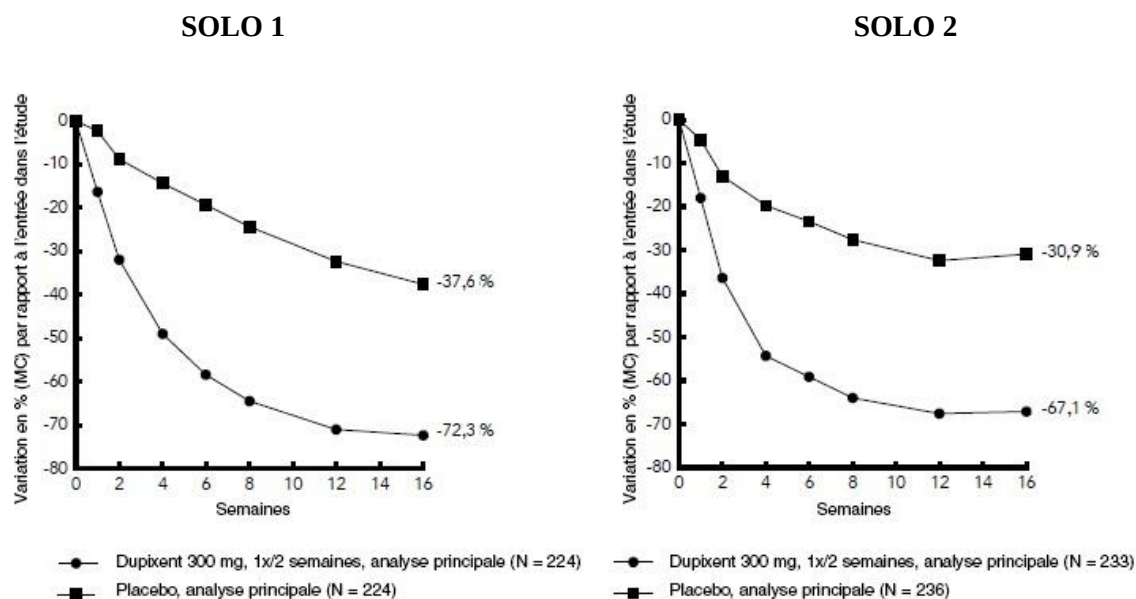
^b Un répondeur est défini comme un patient avec un score IGA de 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi ») avec une réduction ≥ 2 points sur l'échelle IGA 0 - 4.

^c Les patients ayant reçu un traitement de secours ou avec des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs.

^d Une proportion significativement plus importante de patients sous dupilumab a présenté une amélioration du score NRS de prurit ≥ 4 points en comparaison au placebo à la semaine 2 ($p < 0,01$).

^e Valeur $p < 0,0001$

Figure 1 : Variation moyenne en pourcentage par rapport à l'inclusion dans l'étude du score EASI dans les études SOLO 1^a et SOLO 2^a (FAS)^b



MC = moindres carrés

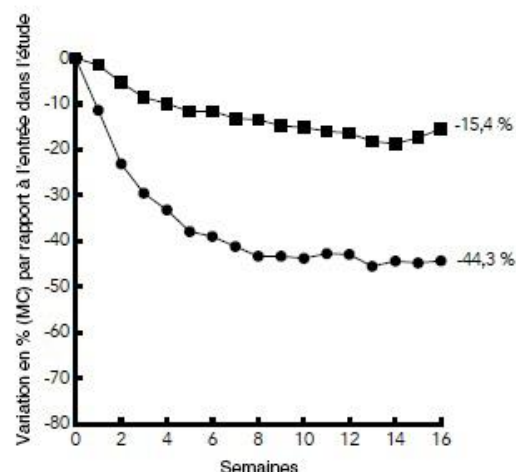
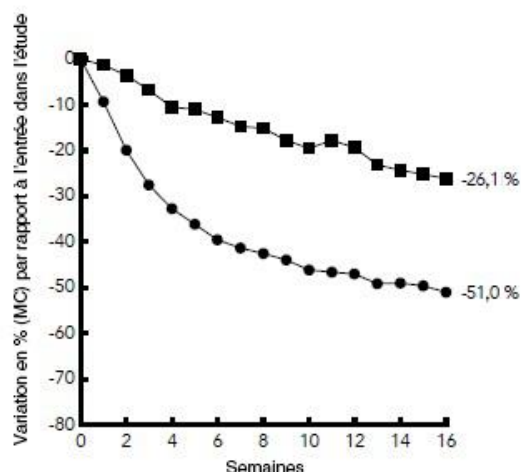
^a Dans les analyses principales des critères d'évaluation de l'efficacité, les patients ayant reçu un traitement de secours ou ayant des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs.

^b La population FAS (Full analysis set) inclut tous les patients randomisés.

Figure 2 : Variation moyenne en pourcentage par rapport à l'inclusion dans l'étude du score NRS de prurit dans les études SOLO 1^a et SOLO 2^a (FAS)^b

SOLO 1

SOLO 2



● Dupixent 300 mg, 1x/2 semaines, analyse principale (N = 224)
 ■ Placebo, analyse principale (N = 224)

● Dupixent 300 mg, 1x/2 semaines, analyse principale (N = 233)
 ■ Placebo, analyse principale (N = 236)

MC = moindres carrés

^a Dans les analyses principales des critères d'évaluation de l'efficacité, les patients ayant reçu un traitement de secours ou ayant des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs

^b La population FAS (Full analysis set) inclut tous les patients randomisés.

Les effets du traitement par sous-groupes de patients (poids, âge, sexe, race, et traitement de fond, y compris immunosuppresseurs) dans les études SOLO 1 et SOLO 2 étaient cohérents avec les résultats dans la population globale de l'étude.

Étude de 52 semaines en association avec des CST (CHRONOS)

Dans l'étude CHRONOS, une proportion significativement plus importante de patients randomisés dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines + CST a atteint une réponse IGA de 0 ou 1, un score EASI-75, et/ou une amélioration ≥ 4 points du score NRS de prurit de l'inclusion dans l'étude jusqu'à la semaine 16 et la semaine 52, en comparaison au placebo + CST (voir Tableau 6).

Une proportion significativement plus importante de patients randomisés dans le groupe dupilumab + CST a atteint une amélioration rapide du score NRS de prurit en comparaison au placebo + CST (définie par une amélioration ≥ 4 points dès la semaine 2 ; $p < 0,05$) et la proportion de patients ayant une amélioration du score NRS de prurit a continué d'augmenter pendant toute la période de traitement. L'amélioration du score NRS de prurit s'est accompagnée d'une amélioration des signes objectifs de dermatite atopique.

Les Figures 3 et 4 présentent la variation moyenne en pourcentage par rapport à l'inclusion dans l'étude du score EASI et la variation moyenne en pourcentage par rapport à l'inclusion dans l'étude du score NRS de prurit, respectivement, jusqu'à la semaine 52 dans l'étude CHRONOS.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité du dupilumab en association avec des CST^a à la semaine 16 et à la semaine 52 dans l'étude CHRONOS

	Semaine 16 (FAS) ^b			Semaine 52 (FAS Semaine 52) ^b		
	Placebo + CST	Dupilumab 300 mg 1x/2 sem. + CST	Dupilumab 300 mg 1x/sem. + CST	Placebo + CST	Dupilumab 300 mg 1x/2 sem. + CST	Dupilumab 300 mg 1x/sem. + CST
Patients randomisés	315	106	319	264	89	270
IGA 0 ou 1 ^c , % de répondeurs ^d	12,4 %	38,7 % ^f	39,2 % ^f	12,5 %	36,0 % ^f	40,0 % ^f

EASI-50, % de réponders ^d	37,5 %	80,2 % ^f	78,1 % ^f	29,9 %	78,7 % ^f	70,0 % ^f
EASI-75, % de réponders ^d	23,2 %	68,9 % ^f	63,9 % ^f	21,6 %	65,2 % ^f	64,1 % ^f
EASI-90, % de réponders ^d	11,1 %	39,6 % ^f	43,3 % ^f	15,5 %	50,6 % ^f	50,7 % ^f
EASI, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-48,4 % (3,82)	-80,5 % ^f (6,34)	-81,5 % ^f (5,78)	-60,9 % (4,29)	-84,9 % ^g (6,73)	-87,8 % ^h (6,19)
SCORAD, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-36,2 % (1,66)	-63,9 % ^f (2,52)	-65,9 % ^f (1,49)	-47,3 % (2,18)	-69,7 % ^f (3,06)	-70,4 % ^f (1,72)
Score NRS de prurit, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-30,3 % (2,36)	-56,6 % ^f (3,95)	-57,1 % ^f (2,11)	-31,7 % (3,95)	-57,0 % ⁱ (6,17)	-56,5 % ^f (3,26)
Nombre de patients avec un score NRS de prurit à l'inclusion dans l'étude ≥ 4	299	102	295	249	86	249
Score NRS de prurit (amélioration ≥ 4 points), % de réponders ^{d,e}	19,7 %	58,8 % ^f	50,8 % ^f	12,9 %	51,2 % ^f	39,0 % ^f

MC = moindres carrés ; ET = écart type

^a Tous les patients avaient un traitement de fond par des corticostéroïdes topiques et ils étaient autorisés à utiliser des inhibiteurs de la calcineurine par voie topique.

^b La population FAS (Full Analysis Set [analyse de la population totale de l'étude]) inclut tous les patients randomisés. La population FAS à la semaine 52 inclut tous les patients randomisés au minimum un an avant la date butoir de l'analyse principale.

^c Un répondeur est défini comme un patient avec un score IGA de 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi ») avec une réduction ≥ 2 points sur l'échelle IGA 0 - 4.

^d Les patients ayant reçu un traitement de secours ou avec des données manquantes ont été considérés comme non-réponders.

^e Une proportion significativement plus importante de patients sous dupilumab a présenté une amélioration du score NRS de prurit ≥ 4 points par comparaison au placebo à la semaine 2 ($p < 0,05$).

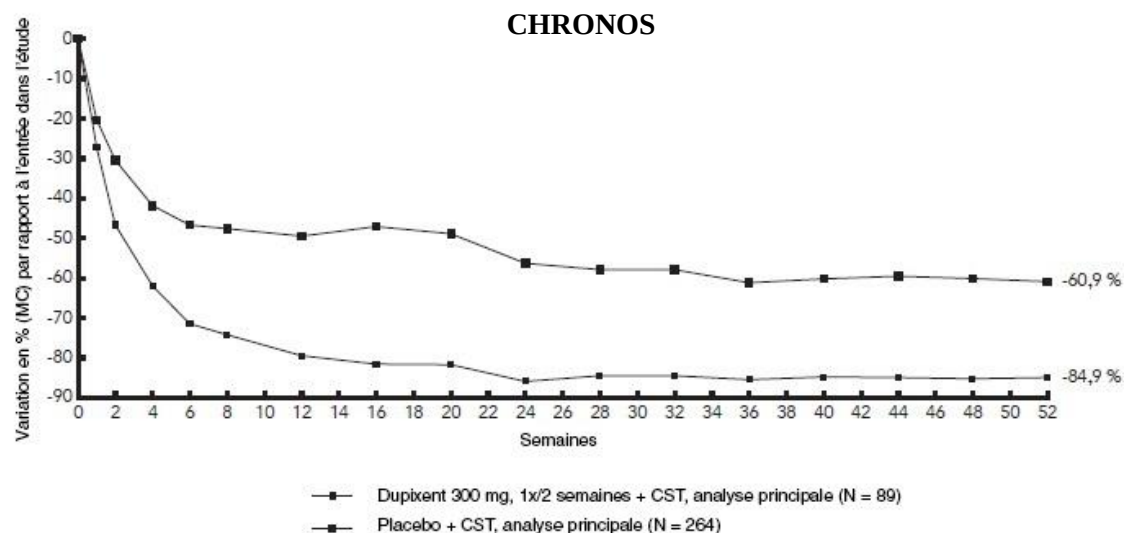
^f Valeur $p < 0,0001$

^g Valeur $p = 0,0015$

^h Valeur $p = 0,0003$

ⁱ Valeur p = 0,0005

Figure 3 : Variation moyenne en pourcentage par rapport à l'inclusion dans l'étude du score EASI dans l'étude CHRONOS^a (FAS à la semaine 52)^b

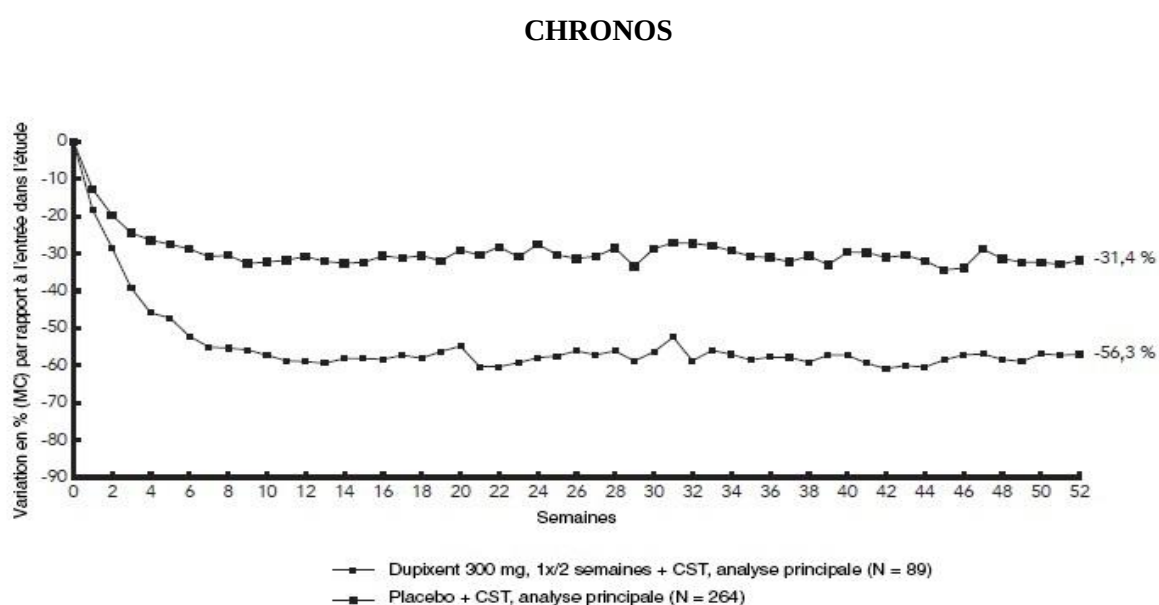


MC = moindres carrés

^a Dans les analyses principales des critères d'évaluation de l'efficacité, les patients ayant reçu un traitement de secours ou ayant des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs.

^b La population FAS à la semaine 52 inclut tous les patients randomisés au minimum un an avant la date butoir de l'analyse principale.

Figure 4 : Variation moyenne en pourcentage par rapport à l'inclusion dans l'étude du score NRS de prurit dans l'étude CHRONOS^a (FAS à la semaine 52)^b



MC = moindres carrés

^a Dans les analyses principales des critères d'évaluation de l'efficacité, les patients ayant reçu un traitement de secours ou ayant des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs.

^b La population FAS à la semaine 52 inclut tous les patients randomisés au minimum un an avant la date butoir de l'analyse principale.

Les effets du traitement par sous-groupes de patients (poids, âge, sexe, race, et traitement de fond, y compris immunosuppresseurs) dans l'étude CHRONOS étaient cohérents avec les résultats dans la population globale de l'étude.

Réponse clinique chez les patients dont la maladie est inadéquatement contrôlée par la ciclosporine, intolérants à la ciclosporine, ou chez qui le traitement par la ciclosporine était déconseillé (étude CAFE)

L'étude CAFE a évalué l'efficacité du dupilumab par rapport à un placebo au cours d'une période de traitement de 16 semaines, où il était administré en association avec des CST, chez des patients adultes souffrant de DA inadéquatement contrôlée par la ciclosporine, intolérants à la ciclosporine, ou lorsque ce traitement était contre-indiqué ou médicalement déconseillé.

Au total, 325 patients ont été inclus dans l'étude ; parmi eux 210 avaient déjà été exposés à la ciclosporine et 115 ne l'avaient jamais été parce que le traitement par la ciclosporine leur était médicalement déconseillé. La moyenne d'âge était de 38,4 ans, 38,8 % des participants étaient des femmes, le score EASI moyen à l'inclusion dans l'étude était de 33,1, l'atteinte moyenne de la surface corporelle (BSA) était de 55,7, le score NRS de prurit moyen hebdomadaire à l'inclusion dans l'étude était de 6,4, le SCORAD moyen à l'inclusion dans l'étude était de 67,2, et le score DLQI moyen à l'inclusion dans l'étude était de 13,8.

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients obtenant un score EASI-75 à la semaine 16.

Les critères d'évaluation primaires et secondaires à la semaine 16 de l'étude CAFE sont résumés dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Résultats des critères d'évaluation primaires et secondaires de l'étude CAFE

	Placebo + CST	Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines + CST	Dupilumab 300 mg 1x/semaine + CST
<i>Patients randomisés</i>	108	107	110
EASI-75, % de répondeurs	29,6 %	62,6 %	59,1 %
EASI, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-46,6 (2,76)	-79,8 (2,59)	-78,2 (2,55)
Score NRS de prurit, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-25,4 % (3,39)	-53,9 % (3,14)	-51,7 % (3,09)
SCORAD, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-29,5 % (2,55)	-62,4 % (2,48)	-58,3 % (2,45)
DLQI, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (ET)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

(toutes les valeurs $p < 0,0001$)

Dans le sous-groupe de patients de l'étude CHRONOS de 52 semaines comparable à la population de l'étude CAFE, 69,6 % des patients traités par dupilumab 300 mg 1x/2 semaines ont obtenu un score EASI-75 contre 18,0 % des patients traités par placebo à la semaine 16 et 52,4 % des patients traités par dupilumab 300 mg 1x/2 semaines contre 18,6 % des patients traités par placebo à la semaine 52. Dans ce sous-groupe, la variation du score NRS de prurit l'inclusion dans l'étude et la semaine 16 était de -51,4 % chez les patients traités par dupilumab 300 mg 1x/2 semaines contre -30,2 % chez les

patients du groupe placebo ; à la semaine 52, la variation était de -54,8 % chez les patients du groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines et de -30,9 % chez les patients du groupe placebo.

Maintien et durabilité de la réponse (étude SOLO CONTINUE)

Afin d'évaluer le maintien et la durabilité de la réponse, les sujets des études SOLO 1 et SOLO 2 traités par le dupilumab pendant 16 semaines, ayant obtenu un score IGA de 0 ou 1 ou EASI-75 ont été à nouveau randomisés dans l'étude SOLO CONTINUE pour recevoir le dupilumab ou un placebo pendant 36 semaines supplémentaires, pour une durée cumulative de traitement de 52 semaines. Les critères d'évaluation ont été mesurés aux semaines 51 et 52.

Les co-critères d'évaluation principaux étaient la variation en pourcentage du score EASI à la semaine 36 par rapport à l'inclusion dans l'étude (semaine 0) des patients issus des études SOLO1 et SOLO2 et la proportion de patients avec une amélioration d'au moins 75% du score EASI (EASI-75) à la semaine 36 parmi les patients ayant atteint EASI-75 à l'inclusion dans l'étude.

Les patients qui ont continué à la même posologie que celle reçue dans les études SOLO1 et SOLO2 (300 mg 1x/2 semaines et 300 mg 1x/semaine) ont montré un effet optimal dans le maintien de la réponse clinique alors que l'efficacité aux autres posologies diminuait de façon dose dépendante.

Les critères primaires et secondaires pour l'étude SOLO CONTINUE jusqu'à 52 semaines sont résumés dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Résultats des critères d'évaluation primaires et secondaires de l'étude SOLO CONTINUE

	Placebo	Dupilumab 300 mg		
	N=83	1x/8 semaines N=84	1x/4 semaines N=86	1x/2 semaines /1x/semaine N=169
Co-critères primaires				
EASI, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude à la semaine 36 des patients issus des études SOLO1&2 (+/- ET)	21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)
EASI-75 à la semaine 36 parmi les patients ayant atteint un score EASI-75 à l'inclusion dans l'étude, n (%)	24/79 (30,4%)	45/82* (54,9%)	49/84** (58,3%)	116/162*** (71,6%)
Principaux critères d'évaluation secondaires				
Score IGA n'ayant pas varié de plus de 1 point à la semaine 36 dans le sous-groupe de patients avec IGA (0,1) à l'inclusion dans l'étude, n (%)	18/63 (28,6)	32/64† (50,0)	41/66** (62,1)	89/126*** (70,6)
Score IGA (0,1) à la semaine 36 dans le sous-groupe de patients avec IGA (0,1) à l'inclusion dans l'étude, n (%)	9/63 (14,3)	21/64† (32,8)	29/66** (43,9)	68/126*** (54,0)
NRS de prurit maximal ≥3 points par rapport à l'inclusion dans l'étude à la semaine 35 dans le sous-groupe de patients ayant un NRS de prurit maximal ≤7 à l'inclusion dans l'étude, n (%)	56/80 (70,0)	45/81 (55,6)	41/83† (49,4)	57/168*** (33,9)

†P<0,05, *P<0,01, **P<0,001, ***P≤0,0001

Dans l'étude SOLO CONTINUE, une tendance à l'augmentation de la positivité des anticorps anti-médicaments (anti-drug antibody, ADA) survenant sous traitement a été observée avec l'augmentation

de l'intervalle entre les doses. Les ADA survenant sous traitement : 1x/semaine : 1,2%, 1x/2 semaines : 4,3%, 1x/4 semaines : 6,0%, 1x/8 semaines : 11,7%. La production des ADA durant plus de 12 semaines : 1x/semaine : 0,0%, 1x/2 semaines : 1,4%, 1x/4 semaines : 0,0%, 1x/8 semaines : 2,6%.

Qualité de vie/Résultats rapportés par le patient dans la dermatite atopique

Dans les deux études en monothérapie (SOLO 1 et SOLO 2), une amélioration significative a été observée dans les deux groupes de traitement, le dupilumab 300 mg 1x/2 semaines et 300 mg 1x/semaine, en termes de symptômes rapportés par le patient et d'impact de la DA sur le sommeil et la qualité de vie liée à la santé, tels que mesurée, respectivement, par les scores POEM et DLQI à 16 semaines comparativement au placebo. Une proportion significativement plus importante de patients des groupes traités par dupilumab a présenté des réductions cliniquement significatives des scores POEM et DLQI (chacune définie par une amélioration ≥ 4 points) par rapport à l'inclusion dans l'étude, à la semaine 16, comparativement au groupe placebo. De plus, les symptômes d'anxiété et de dépression mesurés par le score total HADS ont été réduits de façon significative dans les groupes dupilumab comparativement au placebo à 16 semaines. Dans un sous-groupe de patients avec les sous-échelles HADS-anxiété ou HADS-dépression ≥ 8 à l'inclusion dans l'étude (la valeur seuil pour l'anxiété ou la dépression), une proportion plus importante de patients dans les groupes dupilumab a atteint des scores HADS-anxiété et HADS-dépression < 8 , à la semaine 16, comparativement au placebo (Voir Tableau 9).

Tableau 9 : Résultats des autres critères d'évaluation secondaires du dupilumab en monothérapie à la semaine 16

	Monothérapie					
	SOLO 1 à la semaine 16			SOLO 2 à la semaine 16		
	Placebo	Dupilumab 300 mg 1x/2 sem.	Dupilumab300 mg 1x/sem.	Placebo	Dupilumab300 mg 1x/2 sem.	Dupilumab300 mg 1x/sem.
Patients randomisés	224	224	223	236	233	239
DLQI, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (ET)	-5,3 (0,50)	-9,3 ^a (0,40)	-9,0 ^a (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3 ^a (0,38)	-9,5 ^a (0,39)
POEM, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (ET)	-5,1 (0,67)	-11,6 ^a (0,49)	-11,0 ^a (0,50)	-3,3 (0,55)	-10,2 ^a (0,49)	-11,3 ^a (0,52)
HADS, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (ET)	-3,0 (0,65)	-5,2 ^b (0,54)	-5,2 ^b (0,51)	-0,8 (0,44)	-5,1 ^a (0,39)	-5,8 ^a (0,38)
Nombre de patients avec un score DLQI ≥ 4 à l'inclusion dans l'étude	213	209	209	225	223	234
DLQI (amélioration ≥ 4 points), % de répondeurs	30,5 %	64,1 % ^a	58,4 % ^a	27,6 %	73,1 % ^a	62,0 % ^a
Nombre de patients avec un score POEM ≥ 4 à l'inclusion dans l'étude	223	222	222	234	233	239
POEM (amélioration ≥ 4 points), % de répondeurs	26,9 %	67,6 % ^a	63,1 % ^a	24,4 %	71,7 % ^a	64,0 % ^a
Nombre de patients avec un score HADS-anxiété ≥ 8 ou HADS-dépression ≥ 8 à l'inclusion dans l'étude	97	100	102	115	129	136
Patients atteignant un score HADS-anxiété et HADS-dépression < 8, %	12,4 %	41,0 % ^a	36,3 % ^b	6,1 %	39,5 % ^a	41,2 % ^a

MC = moindres carrés ; ET = écart type

^a Valeur p < 0,0001

^b Valeur p < 0,001

Dans l'étude en association avec les CST (CHRONOS), les traitements par dupilumab 300 mg 1x/2 semaines + CST et dupilumab 300 mg 1x/semaine + CST ont amélioré les symptômes rapportés par le patient et l'impact de la DA sur le sommeil et la qualité de vie liée à la santé, tels que mesurés, respectivement, par les scores POEM et DLQI à 52 semaines, par comparaison au placebo + CST. Une proportion plus importante de patients traités par dupilumab 300 mg 1x/2 semaines + CST et 300 mg 1x/semaine + CST a présenté des réductions cliniquement significatives des scores POEM et DLQI (chacune définie par une amélioration ≥ 4 points) par rapport à l'inclusion dans l'étude, à la semaine 52, par comparaison au groupe placebo + CST. En outre, les traitements par dupilumab 300 mg 1x/2 semaines + CST et 300 mg 1x/semaine + CST ont réduit l'anxiété et la dépression mesurées par le score total HADS, à 52 semaines, par comparaison au placebo + CST. Dans une analyse post-hoc réalisée sur un sous-groupe de patients ayant les sous-échelles HADS-anxiété ou HADS-dépression ≥ 8 à l'inclusion dans l'étude (la valeur seuil pour l'anxiété ou la dépression), une proportion plus importante de patients dans les groupes dupilumab 300 mg 1x/2 semaines + CST et 300 mg 1x/semaine + CST a atteint des scores HADS-anxiété et HADS-dépression < 8, à la semaine 52, par comparaison au placebo + CST (Voir Tableau 10).

Tableau 10 : Résultats des autres critères d'évaluation secondaires du dupilumab associé aux CST à la semaine 16 et à la semaine 52 dans l'étude CHRONOS

	Utilisation concomitante de CST					
	Étude CHRONOS à la semaine 16			Étude CHRONOS à la semaine 52		
	Placebo	Dupilumab300 mg 1x/2 semaines + CST	Dupilumab300 mg 1x/semaine + CST	Placebo + CST	Dupilumab300 mg 1x/2 semaines + CST	Dupilumab300 mg 1x/sem. + CST
Patients randomisés	315	106	319	264	89	270
DLQI, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (ET)	-5,8 (0,34)	-10,0 ^a (0,50)	-10,7 ^a (0,31)	-7,2 (0,40)	-11,4 ^a (0,57)	-11,1 ^a (0,36)
POEM, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (ET)	-5,3 (0,41)	-12,7 ^a (0,64)	-12,9 ^a (0,37)	-7,0 (0,57)	-14,2 ^a (0,78)	-13,2 ^a (0,45)
HADS, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (ET)	-4,0 (0,37)	-4,9 (0,58)	-5,4 ^c (0,35)	-3,8 (0,47)	-5,5 ^c (0,71)	-5,9 ^b (0,42)
Nombre de patients avec un score DLQI ≥ 4 à l'inclusion dans l'étude	300	100	311	254	85	264
DLQI	43,0 %	81,0 % ^a	74,3 % ^a	30,3 %	80,0 % ^a	63,3 % ^a

(amélioration ≥ 4 points), % de répondeurs						
Nombre de patients avec un score POEM ≥ 4 à l'inclusion dans l'étude	312	106	318	261	89	269
POEM (amélioration ≥ 4 points), % de répondeurs	36,9 %	77,4 % ^a	77,4 % ^a	26,1 %	76,4 % ^a	64,7 % ^a
Nombre de patients avec un score HADS-anxiété ≥ 8 ou HADS-dépression ≥ 8 à l'inclusion dans l'étude	148	59	154	133	53	138
Patients atteignant un score HADS-anxiété et HADS-dépression < 8 , %	26,4 %	47,5 % ^c	47,4 % ^b	18,0 %	43,4 % ^b	44,9 % ^a

MC = moindres carrés ; ET = écart type

^a Valeur $p < 0,0001$

^b Valeur $p < 0,001$

^c Valeur $p < 0,05$

Adolescents atteints de dermatite atopique

L'efficacité et la sécurité du dupilumab en monothérapie chez les patients adolescents ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (AD-1526) chez 251 patients adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique (DA) modérée à sévère définie par un score IGA ≥ 3 dans l'évaluation globale des lésions de la DA sur une échelle de sévérité de 0 à 4, un score EASI ≥ 16 sur une échelle de 0 à 72, et une surface corporelle atteinte minimale (BSA) ≥ 10 %. Les patients éligibles inclus dans cette étude présentaient auparavant une réponse insuffisante aux traitements topiques.

Les patients ont reçu 1) une dose initiale de 400 mg du dupilumab (deux injections de 200 mg) le jour 1, suivie par 200 mg une fois toutes les deux semaines (1x/2 semaines) pour les patients ayant un poids corporel initial < 60 kg, ou une dose initiale de 600 mg de dupilumab (deux injections de 300 mg) le jour 1, suivie par 300 mg 1x/2 semaines pour les patients ayant un poids corporel initial ≥ 60 kg ; 2) une dose initiale de 600 mg de dupilumab (deux injections de 300 mg) le jour 1, suivie par 300 mg une fois toutes les quatre semaines (1x/4 semaines) quel que soit le poids corporel initial ; ou 3) un placebo. Le dupilumab a été administré par injection sous-cutanée (SC). En cas de symptômes intolérables, les patients étaient autorisés à recevoir un traitement de secours à la discrétion de l'investigateur. Les patients ayant reçu un traitement de secours ont été considérés comme non-répondeurs.

Dans cette étude, la moyenne d'âge était de 14,5 ans, le poids médian était de 59,4 kg, 41,0 % des sujets étaient de sexe féminin, 62,5 % étaient de race blanche, 15,1 % étaient asiatiques, et 12,0 % étaient de

race noire. À l'inclusion dans l'étude, 46,2 % des patients avaient un score IGA de 3 (DA modérée), 53,8 % des patients avaient un score IGA à l'inclusion dans l'étude de 4 (DA sévère), l'atteinte moyenne de la BSA était de 56,5 %, et 42,4 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par des immunosuppresseurs systémiques. Le score EASI (Eczema Area and Severity Index) moyen à l'inclusion dans l'étude était de 35,5, le score NRS de prurit moyen hebdomadaire à l'inclusion dans l'étude était de 7,6, le SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) moyen à l'inclusion dans l'étude était de 70,3, le score POEM (Patient Oriented Eczema Measure) moyen à l'inclusion dans l'étude était de 21,0, et le score CDLQI (Children Dermatology Life Quality Index [index de qualité de vie des enfants en dermatologie]) moyen à l'inclusion dans l'étude était de 13,6. Globalement, 92,0 % des patients présentaient au moins un état allergique coexistant ; 65,6 % présentaient une rhinite allergique, 53,6 % de l'asthme, et 60,8 % des allergies alimentaires.

Les co-critères d'évaluation principaux étaient la proportion de patients avec un score IGA égal à 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi »), avec une amélioration d'au moins 2 points, et la proportion de patients avec un EASI-75 (amélioration d'au moins 75 % du score EASI) entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 16. Les autres critères d'évaluation incluaient la proportion de sujets avec un EASI-50 ou EASI-90 (amélioration du score EASI d'au moins 50 % et 90 % respectivement par rapport à l'inclusion dans l'étude), la réduction du prurit mesuré par le score de prurit maximal NRS, et le pourcentage de variation du score de l'échelle SCORAD entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 16. Les autres critères d'évaluation secondaires incluaient la variation moyenne entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 16 des scores POEM et CDLQI.

Réponse clinique

Les résultats de l'efficacité à la semaine 16 pour l'étude réalisée chez les adolescents atteints de dermatite atopique sont présentés dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Résultats de l'efficacité du dupilumab dans l'étude réalisée chez les adolescents atteints de dermatite atopique à la semaine 16 (population FAS)

	AD-1526 (FAS)^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (< 60 kg) et 300 mg (≥ 60 kg) 1x/2 sem.
Patients randomisés	85^a	82^a
IGA 0 ou 1 ^b , % de répondeurs ^c	2,4 %	24,4 %
EASI-50, % de répondeurs ^c	12,9 %	61,0 %
EASI-75, % de répondeurs ^c	8,2 %	41,5 %
EASI-90, % de répondeurs ^c	2,4 %	23,2 %
EASI, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % (3,99)
SCORAD, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-17,6 % (3,76)	-51,6 % (3,23)
Score NRS de prurit, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % (3,43)
Score NRS de prurit (amélioration > 4 points), % de répondeurs ^c	4,8 %	36,6 %
BSA, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-11,7 % (2,72)	-30,1 % (2,34)
CDLQI, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-5,1 (0,62)	-8,5 (0,50)

CDLQI (amélioration ≥ 6 points), % de répondeurs	19,7 %	60,6 %
POEM, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-3,8 (0,96)	-10,1 (0,76)
POEM (amélioration ≥ 6 points), % de répondeurs	9,5 %	63,4 %

^a La population FAS (Full Analysis Set) comprend tous les patients randomisés.

^b Un répondeur est défini comme un sujet avec un score IGA de 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi ») avec une réduction ≥ 2 points sur l'échelle IGA 0 - 4.

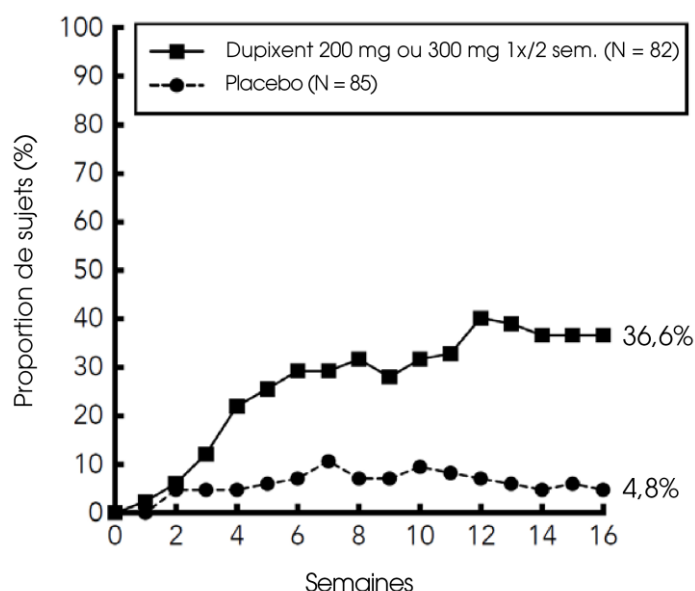
^c Les patients ayant reçu un traitement de secours ou avec des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs (58,8 % et 20,7 % respectivement dans les bras placebo et Dupixent).

Toutes les valeurs $p < 0,0001$.

Une proportion plus importante de patients randomisés dans le groupe placebo a eu besoin d'un traitement de secours (dermocorticoïdes topiques, corticostéroïdes systémiques ou immunosuppresseurs non-stéroïdiens systémiques) par comparaison au groupe dupilumab (58,8 % et 20,7 % respectivement).

Une proportion significativement plus importante de patients randomisés dans le groupe dupilumab a présenté une amélioration rapide du score NRS de prurit par comparaison au placebo (définie comme une amélioration > 4 points dès la semaine 4 ; valeurs nominales de $p < 0,001$) et la proportion de patients ayant une amélioration du score NRS de prurit a continué à augmenter pendant toute la période de traitement (voir Figure 5). L'amélioration du score NRS de prurit a été accompagnée d'une amélioration des signes objectifs de dermatite atopique.

Figure 5 : Proportion de patients adolescents avec une amélioration ≥ 4 points du score NRS de prurit dans l'étude AD-1526^a (FAS)^b



^a Dans les analyses principales des critères d'évaluation de l'efficacité, les sujets ayant reçu un traitement de secours ou ayant des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs.

^b La population FAS (Full Analysis Set) inclut tous les sujets randomisés.

Dans le groupe dupilumab, une amélioration significative a été observée en termes de symptômes rapportés par le patient et d'impact de la DA sur le sommeil et la qualité de vie liée à la santé, tel que mesuré par les scores POEM, SCORAD et CDLQI à 16 semaines par comparaison au placebo.

L'efficacité à long terme du dupilumab chez les patients adolescents atteints de DA modérée à sévère qui avaient participé à des essais cliniques antérieurs portant sur le dupilumab a été évaluée dans une étude d'extension en ouvert (AD-1434). Les données d'efficacité issues de cette étude suggèrent que le bénéfice clinique obtenu à la semaine 16 a été maintenu jusqu'à la semaine 52.

Efficacité et sécurité cliniques dans l'asthme

Le programme de développement de l'asthme incluait trois études multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, en groupes parallèles (DRI12544, QUEST et VENTURE) d'une durée de traitement de 24 à 52 semaines, qui incluaient un total de 2 888 patients (âgés de 12 ans ou plus). Les patients ont été inclus quel que soit leur taux d'éosinophiles sanguins ou d'autres biomarqueurs de l'inflammation de type 2 (p. ex., FeNO ou IgE) à l'inclusion. Les recommandations thérapeutiques de l'asthme définissent l'inflammation de type 2 comme une éosinophilie ≥ 150 cellules/ μ l et/ou FeNO ≥ 20 ppb. Dans les études DRI12544 et QUEST, les analyses de sous-groupes prédéterminées incluaient des éosinophiles sanguins ≥ 150 et ≥ 300 cellules/ μ l, FeNO ≥ 25 et ≥ 50 ppb.

L'étude DRI12544 était une étude de recherche de dose de 24 semaines, qui incluait 776 patients (âgés de 18 ans et plus). Le dupilumab a été évalué comparativement au placebo chez des patients adultes présentant un asthme modéré à sévère et recevant une dose moyenne à élevée de corticoïdes inhalés et un bêta-agoniste de longue durée d'action. Le critère d'évaluation principal était la variation du VEMS (L) entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 12. Le taux annualisé d'exacerbations sévères d'asthme a également été évalué au cours de la période contrôlée contre placebo de 24 semaines. Les résultats ont été évalués dans la population globale (sans restriction sur le taux minimal d'éosinophiles ou d'autres biomarqueurs d'inflammation de type 2 à l'inclusion dans l'étude) et dans les sous-groupes en fonction de la numération d'éosinophiles sanguins à l'inclusion dans l'étude.

L'étude QUEST était une étude de confirmation de 52 semaines, qui comprenait 1 902 patients (âgés de 12 ans ou plus). Le dupilumab a été évalué comparativement au placebo chez 107 adolescents et 1 795 patients adultes présentant un asthme persistant et recevant une corticothérapie inhalée à dose moyenne ou élevée et un second traitement de fond. Les patients nécessitant un troisième traitement de fond pouvaient également être inclus dans cet essai. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit 200 mg de Dupixent toutes les deux semaines (N=631), soit 300 mg de Dupixent toutes les deux semaines (N=633) (ou dans le groupe placebo correspondant pour le 200 mg (N=317) ou le 300 mg (N=321)) après administration d'une dose initiale de 400 mg, 600 mg ou de placebo, respectivement. Les critères d'évaluation principaux étaient le taux annualisé d'exacerbations sévères survenant au cours de la période contrôlée contre placebo de 52 semaines et la variation du VEMS mesuré avant administration du bronchodilatateur entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 12 dans la population globale (sans restriction sur le nombre minimal d'éosinophiles ou d'autres biomarqueurs d'inflammation de type 2 à l'inclusion dans l'étude) et les sous-groupes en fonction du taux d'éosinophiles sanguins et de la FeNO à l'inclusion.

L'étude VENTURE était une étude de réduction des corticostéroïdes oraux de 24 semaines conduites chez 210 patients présentant un asthme, sans restriction sur les taux des biomarqueurs de l'inflammation de type 2 à l'inclusion, et qui nécessitaient une corticothérapie orale quotidienne en complément de l'utilisation régulière d'une dose élevée de corticostéroïdes inhalés associés à un autre traitement de fond. Après avoir optimisé la dose de corticostéroïdes oraux (CSO) pendant la période de sélection, les patients ont reçu 300 mg de dupilumab (n = 103) ou un placebo (n = 107) une fois toutes les deux semaines pendant 24 semaines après une dose initiale de 600 mg ou un placebo. Le traitement de fond initial était maintenu pendant l'étude. La dose de CSO était réduite toutes les 4 semaines pendant la phase de réduction des CSO (semaines 4 à 20), tant que l'asthme restait contrôlé. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de réduction de la dose de corticostéroïdes oraux évaluée dans la population globale, correspondant à la différence entre la dose de corticostéroïdes oraux lors des semaines 20 à 24, tout en maintenant le contrôle de l'asthme avec une dose de corticostéroïdes oraux préalablement optimisée (avant inclusion dans l'étude).

Les données démographiques et les caractéristiques de l'asthme à l'inclusion de ces 3 études sont fournies dans le Tableau 12 ci-dessous.

Tableau 12 : Données démographiques et caractéristiques de l'asthme à l'inclusion dans les études

Paramètres	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1 902)	VENTURE (n = 210)
Moyenne d'âge (ans) (ET)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% de femmes	63,1	62,9	60,5
% de race blanche	78,2	82,9	93,8
Durée de l'asthme (ans), moyenne $\pm$ ET	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Patients n'ayant jamais fumé, (%)	77,4	80,7	80,5
Moyenne des exacerbations l'année précédente $\pm$ ET	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Utilisation de CSI à dose élevée (%) ^a	49,5	51,5	88,6
VEMS (L) avant une dose lors de la visite à l'inclusion $\pm$ ET	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Pourcentage de variation moyenne du VEMS à l'inclusion dans l'étude (%) ($\pm$ ET)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% de réversibilité ($\pm$ ET)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Score ACQ-5 moyen ($\pm$ ET)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Score AQLQ moyen ($\pm$ ET)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Antécédents médicaux de maladie atopique % global (DA %, PN %, RA %)	72,9 (8,0, 10,6, 61,7)	77,7 (10,3, 12,7, 68,6)	72,4 (7,6, 21,0, 55,7)
FeNO moyen en ppb ($\pm$ ET)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% de patients avec FeNO ppb ≥ 25 ≥ 50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
IgE totale moyenne en UI/ml ($\pm$ ET)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Numération moyenne d'éosinophiles à l'inclusion dans l'étude ($\pm$ ET) en cellules/ μ l	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% de patients avec EOS ≥ 150 cellules/ μ l ≥ 300 cellules/ μ l	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

CSI = corticostéroïdes inhalés ; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde ; ACQ-5 = Asthma Control Questionnaire-5 (questionnaire sur le contrôle de l'asthme à 5 items) ; AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire (questionnaire sur la qualité de vie liée à l'asthme) ; DA = dermatite atopique ; PN = polypose nasale ; RA = rhinite allergique ; FeNO = fraction de monoxyde d'azote expiré ; EOS= éosinophiles sanguins
^aLa population des études du dupilumab dans l'asthme incluait des patients recevant des doses moyenne ou élevée de CSI. La dose moyenne de CSI était définie en terme d'équivalent à 500 μ g de fluticasone ou équivalent par jour.

Exacerbations

Dans la population globale de DRI12544 et QUEST, les patients recevant le dupilumab 200 mg ou 300 mg toutes les deux semaines présentaient des réductions significatives du taux d'exacerbations sévères d'asthme comparativement au placebo. Ces réductions d'exacerbations étaient plus importantes chez des sujets présentant des taux initiaux plus élevés de marqueurs de l'inflammation de type 2 tels que les éosinophiles sanguins et la FeNO (Tableaux 13 et 14).

Tableau 13 : Taux d'exacerbations sévères dans les études DRI12544 et QUEST (taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion ≥ 150 et ≥ 300 cellules/ μ l)

Traitement	Taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion							
	≥150 cellules/μl				≥300 cellules/μl			
	Exacerbations par an			% de réduction	Exacerbations par an			% de réduction
	N	Taux (95% CI)	Risque relatif (95%CI)		N	Taux (95% CI)	Risque relatif (95%CI)	
Toutes les exacerbations sévères								
Etude DRI12544								
Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines	120	0,29 (0,16 ; 0,53)	0,28 ^a (0,14; 0,55)	72%	65	0,30 (0,13; 0,68)	0,29 ^c (0,11; 0,76)	71%
Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines	129	0,28 (0,16 ; 0,50)	0,27 ^b (0,14; 0,52)	73%	64	0,20 (0,08; 0,52)	0,19 ^d (0,07; 0,56)	81%
Placebo	127	1,05 (0,69; 1,60)			68	1,04 (0,57; 1,90)		
Etude QUEST								
Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines	437	0,45 (0,37; 0,54)	0,44 ^e (0,34; 0,58)	56%	264	0,37 (0,29; 0,48)	0,34 ^e (0,24; 0,48)	66%
Placebo	232	1,01 (0,81; 1,25)			148	1,08 (0,85; 1,38)		
Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines	452	0,43 (0,36; 0,53)	0,40 ^e (0,31; 0,53)	60%	277	0,40 (0,32; 0,51)	0,33 ^e (0,23; 0,45)	67%
Placebo	237	1,08 (0,88; 1,33)			142	1,24 (0,97; 1,57)		

^aValeur p=0,0003

^bValeur p=0,0001

^cValeur p=0,0116

^dValeur p=0,0024

^eValeur p<0,0001

Tableau 14 : Taux d'exacerbations sévères dans l'étude QUEST définie par les sous-groupes selon la FeNO à l'inclusion dans l'étude

Traitement	Exacerbations par an			Pourcentage de réduction
	N	Taux (IC à 95 %)	Risque relatif (IC à 95 %)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines	299	0,35 (0,27 ; 0,45)	0,35 (0,25 ; 0,50) ^a	65 %
Placebo	162	1,00 (0,78 ; 1,30)		
Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines	310	0,43 (0,35 ; 0,54)	0,39 (0,28 ; 0,54) ^a	61%
Placebo	172	1,12 (0,88 ; 1,43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines	119	0,33 (0,22 ; 0,48)	0,31 (0,18 ; 0,52) ^a	69%
Placebo	71	1,057 (0,72 ; 1,55)		
Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines	124	0,39 (0,27 ; 0,558)	0,31 (0,19 ; 0,49) ^a	69%
Placebo	75	1,27 (0,90 ; 1,80)		

^aValeur p<0,0001

Dans l'analyse regroupée de DRI12544 et QUEST, les hospitalisations et/ou les consultations aux urgences dues à des exacerbations sévères ont été réduites respectivement de 25,5% et de 46,9% sous dupilumab 200 mg et 300 mg administré toutes les deux semaines.

Fonction pulmonaire

Des augmentations cliniquement significatives du VEMS pré-bronchodilatateur ont été observées à la semaine 12 dans les études DRI12544 et QUEST. L'amélioration du VEMS était plus importante chez les patients présentant à l'inclusion les taux les plus élevés de biomarqueurs d'inflammation de type 2 tels que les éosinophiles sanguins ou la FeNO (Tableaux 15 et 16).

Des améliorations significatives du VEMS ont été observées dès la semaine 2 après la première dose de dupilumab pour les doses de 200 mg et de 300 mg et se sont maintenues pendant 24 semaines (DRI12544) et pendant 52 semaines dans l'étude QUEST (voir Figure 6).

Figure 6 : Variation moyenne du VEMS (L) pré-bronchodilatateur dans le temps par rapport à l'inclusion dans l'étude (éosinophiles à l'inclusion dans l'étude ≥ 150 cellules/μl et ≥ 300 cellules/μl et FeNO ≥ 25ppb) dans l'étude QUEST

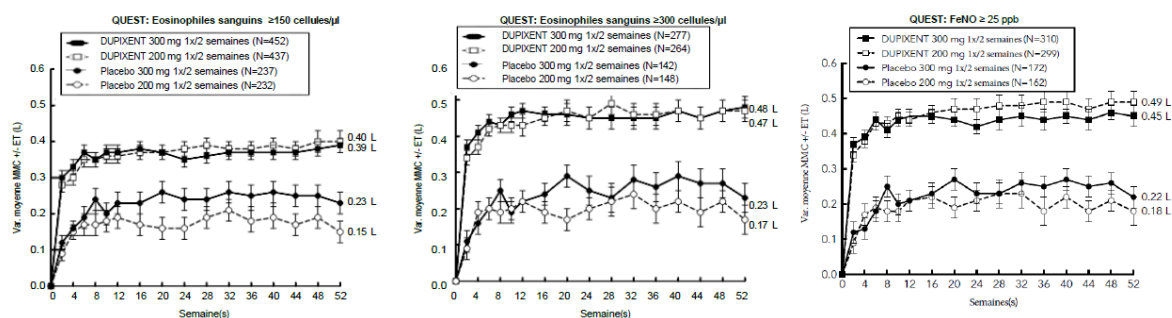


Tableau 15 : Variation moyenne du VEMS pré-bronchodilatateur entre l'inclusion et la semaine 12 des études DRI12544 et QUEST (taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion dans l'étude ≥ 150 cellules/ μ l et ≥ 300 cellules/ μ l)

Traitement	Taux d'éosinophiles sanguins lors de la visite d'inclusion					
	≥ 150 cellules/μl			≥ 300 cellules/μl		
	N	Différence moyenne des MC par rapport à l'inclusion L (%)	Moyenne des MC Différence vs placebo (IC à 95 %)	N	Différence moyenne des MC par rapport à l'inclusion L (%)	Moyenne des MC Différence vs placebo (IC à 95 %)
Etude DRI12544						
Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines	120	0,32 (18,25)	0,23 ^a (0,13 ; 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^c (0,11 ; 0,40)
Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines	129	0,26 (17,1)	0,18 ^b (0,08 ; 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06 ; 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
Etude QUEST						
Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines	437	0,36 (23,6)	0,17 ^e (0,11 ; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^e (0,13 ; 0,29)
Placebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines	452	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09 ; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16 ; 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^aValeur p<0 ,0001

^bValeur p=0,0004

^cValeur p=0,0008

^dValeur p =0,0063

^eValeur p<0,0001

Tableau 16: Variation moyenne du VEMS pré-bronchodilatateur par rapport à l'inclusion dans l'étude à la semaine 12 et à la semaine 52 dans l'étude QUEST dans les sous-groupes selon la FeNO à l'inclusion dans l'étude

Traitement		Semaine 12		Semaine 52	
	N	Différence moyenne des MC par rapport à l'inclusion L (%)	Moyenne des MC Différence vs placebo (IC à 95 %)	Différence moyenne des MC par rapport à l'inclusion L (%)	Moyenne des MC Différence vs placebo (IC à 95 %)
FeNO ≥ 25 ppb					
Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines	288	0,44 (29,0 %)	0,23 (0,15 ; 0,31) ^a	0,49 (31,6%)	0,30 (0,22 ; 0,39) ^a
Placebo	157	0,21 (14,1 %)		0,18 (13,2%)	
Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines	295	0,45 (29,8 %)	0,24 (0,16 ; 0,31) ^a	0,45 (30,5%)	0,23 (0,15 ; 0,31) ^a
Placebo	167	0,21 (13,7 %)		0,22 (13,6%)	
FeNO ≥ 50 ppb					
Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines	114	0,53 (33,5 %)	0,30 (0,17 ; 0,44) ^a	0,59 (36,4%)	0,38 (0,24 ; 0,53) ^a
Placebo	69	0,23 (14,9%)		0,21 (14,6%)	
Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines	113	0,59 (37,6 %)	0,39 (0,26 ; 0,52) ^a	0,55 (35,8%)	0,30 (0,16 ; 0,44) ^a
Placebo	73	0,19 (13 %)		0,25 (13,6%)	

^aValeur p <0,0001

Qualité de vie/Résultats déclarés par le patient dans l'asthme

Le taux de réponse au traitement évalué par les questionnaires ACQ-5 et AQLQ(S), critère d'évaluation secondaire pré-spécifié, a été analysé à 24 semaines (DRI12544 et VENTURE) et à 52 semaines (QUEST). Le taux de réponse a été défini par une amélioration du score de 0,5 ou plus (échelle allant de 0 à 6 pour le questionnaire ACQ-5 et de 1 à 7 pour le questionnaire AQLQ(S)). Les améliorations de l'ACQ-5 et de l'AQLQ(S) ont été observées dès la semaine 2 et se sont maintenues pendant 24 semaines dans l'étude DRI12544 et pendant 52 semaines dans l'étude QUEST. Des résultats similaires ont été observés dans l'étude VENTURE. Les résultats des taux de réponse au traitement évalué par les questionnaires ACQ-5 et AQLQ(S) chez les patients ayant à l'inclusion des taux élevés de biomarqueurs de l'inflammation de type 2 dans QUEST à la semaine 52 sont présentés dans le tableau 17.

Tableau 17 taux de réponse aux questionnaires ACQ-5 et AQLQ(S) à la semaine 52 dans QUEST

PRO	Traitement	Eosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/µl		Eosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/µl		FeNO ≥ 25 ppb	
		N	Taux de réponse %	N	Taux de réponse (%)	N	Taux de réponse (%)
ACQ-5	Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines	39 5	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	20 1	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines	40 8	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	21 7	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines	39 5	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	20 1	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines	40 8	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	21 7	53,9	129	55,0	159	58,5

Étude de réduction des corticostéroïdes oraux (VENTURE)

L'étude VENTURE a évalué l'effet du dupilumab sur la réduction de l'utilisation de la corticothérapie orale d'entretien. Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont présentées dans le tableau 12. Tous les patients étaient traités par corticostéroïdes oraux pendant au moins 6 mois au moment du début de l'étude. L'utilisation moyenne de corticostéroïdes oraux à l'inclusion dans l'étude était de 11,75 mg dans le groupe placebo et de 10,75 mg dans le groupe recevant le dupilumab.

Dans cette étude de 24 semaines, les exacerbations d'asthme (définies par une augmentation temporaire de la dose de corticostéroïdes oraux d'au moins 3 jours) ont été réduites de 59% chez les sujets recevant le dupilumab par rapport à ceux sous placebo (taux annualisé respectivement de 0,65 pour le groupe dupilumab et de 1,60 pour le groupe placebo ; risque relatif de 0,41 [IC à 95 % 0,26 ; 0,63]) et l'amélioration du VEMS pré-bronchodilatateur entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 24 était supérieure chez les sujets recevant le dupilumab par rapport à ceux recevant le placebo (différence moyenne des moindres carrés pour le dupilumab versus placebo de 0,22 L [IC à 95 % : 0,09 à 0,34 L]). Les effets sur la fonction pulmonaire, sur les corticostéroïdes oraux et sur la diminution des exacerbations étaient similaires, quels que soient les taux de biomarqueurs d'inflammation de type 2 à l'inclusion dans l'étude (par exemple : éosinophiles sanguins, FeNO). Les questionnaires ACQ-5 et AQLQ(S) ont également été évalués dans l'étude VENTURE et ont montré des améliorations similaires à ceux de l'étude QUEST.

Les résultats selon les niveaux de biomarqueurs à l'inclusion de l'étude VENTURE sont présentés dans le tableau 18.

Tableau 18 : Effet du dupilumab sur la réduction de la dose de CSO dans l'étude VENTURE (taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion ≥ 150 et ≥ 300 cellules/µl et FeNO ≥ 25 ppb)

	Eosinophiles sanguins à l'inclusion ≥ 150 cellules/µl		Eosinophiles sanguins à l'inclusion ≥ 300 cellules/µl		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg 1x/2semaines N=81	Placebo N=69	Dupilumab 300 mg 1x/2semaines N=48	Placebo N=41	Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines N=57	Placebo N=57
Critère d'évaluation principal (semaine 24)						
Pourcentage de réduction des CSO par rapport à l'inclusion dans l'étude						
Pourcentage de réduction moyen global par rapport à l'inclusion dans l'étude (%)	75,91	46,51	79,4	42,71	77,46	42,93
Différence (% [IC à 95%]) (Dupilumab vs. placebo)	29,39 ^b (15,67; 43,12)		36,83 ^b (18,94; 54,71)		34,53 ^b (19,08; 49,97)	
% de réduction médian de la dose de CSO quotidienne par rapport à l'inclusion dans l'étude	100	50	100	50	100	50
Pourcentage de réduction par rapport à l'inclusion dans l'étude						
100%	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
≥ 90%	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
≥ 75%	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
≥ 50%	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
> 0%	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
Aucune réduction ou augmentation de la dose de CSO, ou abandon de l'étude	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Critère d'évaluation secondaires (semaine 24)^a						
Proportion de patients ayant obtenu une réduction de la dose de CSO à <5 mg/jour	77	44	84	40	79	34
Odds ratio (IC 95%)	4,29 ^c (2,04 ; 9,04)		8,04 ^d (2,71 ; 23,82)		7,21 ^b (2,69 ; 19,28)	

^aEstimations de modèle par régression logistique

^bValeur p <0,0001

^cValeur p =0,0001

^dValeur p =0,0002

Etude d'extension à long terme (TRAVERSE)

La tolérance à long terme du dupilumab a été évaluée dans une étude d'extension en ouvert (TRAVERSE) chez 2 193 patients adultes et 89 patients adolescents présentant un asthme modéré à sévère. Parmi eux 185 adultes atteints d'un asthme cortico-dépendant avaient participé aux études cliniques précédentes menées sur dupilumab (DRI12544, QUEST et VENTURE) (voir rubrique 4.8). L'efficacité évaluée en critère secondaire, était similaire à celle observée dans les études pivots et a été maintenue jusqu'à 96 semaines. Chez les adultes ayant un asthme cortico-dépendant, une réduction

des exacerbations et une amélioration de la fonction respiratoire ont été maintenues jusqu'à 96 semaines, malgré la diminution ou l'arrêt de la dose des corticostéroïdes oraux.

Efficacité clinique dans la polypose naso-sinusienne

Le programme de développement dans la polypose naso-sinusienne comprenait deux études randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentriques et contrôlées contre placebo (SINUS-24 et SINUS 52) chez 724 patients âgés de 18 ans et plus avec un traitement de fond par des corticostéroïdes administré par voie nasale. Ces études ont inclus des patients présentant une polypose naso-sinusienne sévère malgré une chirurgie naso-sinusienne ou un traitement préalable, ou des patients non éligibles à un traitement par des corticostéroïdes systémiques au cours des 2 dernières années. Un traitement de secours par des corticostéroïdes systémiques ou par chirurgie au cours des études était autorisé sur décision de l'investigateur.

Dans l'étude SINUS-24, un total de 276 patients a été randomisé pour recevoir 300 mg de dupilumab (n = 143) ou un placebo (n = 133) toutes les deux semaines pendant 24 semaines. Dans l'étude SINUS-52, 448 patients ont été randomisés pour recevoir 300 mg de dupilumab (n = 150) toutes les deux semaines pendant 52 semaines, 300 mg de dupilumab (n = 145) toutes les deux semaines jusqu'à la semaine 24 suivi de 300 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 52, ou un placebo (N = 153). Tous les patients présentaient des signes d'opacification des sinus sur le score de tomodensitométrie (TDM) des sinus de Lund MacKay et 73 % à 90 % des patients présentaient une opacification de l'ensemble des sinus. Les patients ont été stratifiés selon leurs antécédents chirurgicaux et la présence concomitante d'un asthme/maladie respiratoire exacerbée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Les critères principaux associés d'évaluation de l'efficacité étaient la variation du score endoscopique bilatéral des polypes nasaux entre l'entrée dans l'étude et la semaine 24 évalué par des lecteurs centralisés en aveugle et la différence moyenne du score d'obstruction/congestion nasale sur 28 jours, reporté quotidiennement par les patients dans leur cahier de suivi. Pour le score endoscopique les polypes de chaque côté du nez étaient classés selon une échelle catégorielle (0 = aucun polype ; 1 = petits polypes dans le méat médian n'atteignant pas le bord inférieur du cornet moyen ; 2 = polypes atteignant le bord inférieur du cornet moyen ; 3 = gros polypes atteignant le bord inférieur du cornet inférieur ou polypes au milieu du cornet moyen ; 4 = gros polypes entraînant une obstruction complète de la cavité nasale inférieure). Le score total correspondait à la somme des scores du côté droit et du côté gauche. La congestion nasale a été évaluée quotidiennement par les patients selon une échelle de gravité catégorielle de 0 à 3 (0 = aucun symptôme ; 1 = symptômes légers ; 2 = symptômes modérés ; 3 = symptômes sévères).

Dans les deux études, les principaux critères d'évaluation secondaires à la semaine 24 étaient les variations par rapport aux valeurs à l'inclusion dans l'étude : score sinusal TDM de Lund MacKay score total des symptômes, test d'identification des odeurs de l'Université de Pennsylvanie (UPSIT), perte quotidienne de l'odorat et questionnaire à 22 items d'évaluation des symptômes naso-sinusiens (SNOT-22). Dans les deux études regroupées, la réduction de la proportion de patients ayant eu recours à un traitement de secours par corticothérapie systémique et/ou chirurgie naso-sinusienne ainsi que l'amélioration du VEMS dans le sous-groupe asthme ont été évaluées. Les autres critères d'évaluation secondaires comprenaient le questionnaire de contrôle de l'asthme à 6 items (ACQ-6) dans le sous-groupe de patients présentant un asthme concomitant.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales dans ces 2 études sont présentées dans le tableau 19 ci-dessous.

Tableau 19: Données démographiques et caractéristiques initiales des études portant sur la PNS

Paramètres	SINUS-24 (N=276)	SINUS-52 (N=448)
Age moyen (années) (ET)	50,49 (13,39)	51,95 (12,45)
% patients de sexe masculin	57,2	62,3
Durée moyenne de la polypose naso-sinusienne(années) (ET)	11,11 (9,16)	10,94 (9,63)
Patients avec ≥ 1 chirurgie (%)	71,7	58,3

Patients traités par corticothérapie systémique au cours des 2 dernières années (%)	64,9	80,1
SPN endoscopique moyen bilatéral (ET), score 0 à 8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Score de congestion nasale moyen ^a (ET), score 0 à 3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Score sinusal TDM de Lund MacKay total, moyenne ^a , (ET), score 0 à 24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Score moyen du test de l'odorat (UPSIT) ^a (ET), score 0 à 40	14,56 (2,71)	13,61 (8,02)
Score de la perte de l'odorat (matin) moyen ^a , (ET), score 0 à 3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Score SNOT-22 total moyen ^a (ET), score 0 à 110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Score de sévérité de la rhinosinusite ^a , (ET), 0 à 10 cm	7,68 (2,05)	8,00 (2,08)
Taux moyen d'éosinophiles dans le sang (cellules/ μ L) (ET)	437 (333)	431 (353)
Taux total moyen (IgE) IU/mL (ET)	211,97 (275,73)	239,84 (341,53)
% global d'atopie (maladies inflammatoires de type 2) dans les antécédents médicaux	75,4%	82,4%
Asthme (%)	58,3	59,6
VEMS moyen (L)(ET)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
Pourcentage de la valeur prédite du VEMS (%) (ET)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Score ACQ-6 moyen ^a (ET)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
Maladie respiratoire exacerbée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (%)	30,4	26,8

^aLes scores les plus élevés indiquent une sévérité plus importante de la maladie, à l'exception du test UPSIT, où les scores les plus élevés indiquent une maladie moins sévère, ET= écart type ; SPN = score des polypes nasaux; UPSIT = score d'identification des odeurs de l'Université de Pennsylvanie ; SNOT-22 = questionnaire d'évaluation des symptômes naso-sinusiens à 22 items ; EVA = échelle visuelle analogique ; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde; ACQ-6 = questionnaire du contrôle de l'asthme à 6 items.

Réponse clinique (SINUS-24 et SINUS-52)

Les résultats des critères d'évaluation principaux et secondaires pour les études portant sur la polyposse naso-sinusienne sont présentés dans le tableau 20.

Tableau 20: Résultats des critères d'évaluation principaux et secondaires dans les études cliniques portant sur la polyposse naso-sinusienne.

	SINUS -24					SINUS -52				
	Placebo (n=133)		Dupilumab 300mg 1x/2sem (n=143)		Variation moyenne des MC par rapport au placebo (IC à 95%)	Placebo (n=153)		Dupilumab 300mg 1x/2sem (n=295)		Variation moyenne des MC par rapport au placebo (IC à 95%)
Critères d'évaluation Principaux à la Semaine 24										
Scores	Moyenn e à l'inclusi on dans l'étude	Variati on moyen ne des MC	Moyenn e à l'inclusi on dans l'étude	Variati on moyen ne des MC		Moyenn e à l'inclusi on dans l'étude	Variatio n moyenn e des MC	Moyenne à l'inclusio n dans l'étude	Variatio n moyenn e des MC	
SPN	5,86	0,17	5,64	-1,89	-2,06 (-2,43; -1,69)	5,96	0,10	6,18	-1,71	-1,80 (-2,10; -1,51)

CN	2,45	-0,45	2,26	-1,34	-0,89 (-1,07; -0,71)	2,38	-0,38	2,46	-1,25	-0,87 (-1,03; -0,71)
Critères d'évaluation secondaires clés à la Semaine 24										
Scores	Moyenne à l'inclusion dans l'étude	Variation moyenne des MC	Moyenne à l'inclusion dans l'étude	Variation moyenne des MC		Moyenne à l'inclusion dans l'étude	Variation moyenne des MC	Moyenne à l'inclusion dans l'étude	Variation moyenne des MC	
Score TDM de LMK des sinus	19,55	-0,74	18,55	-8,18	-7,44 (-8,35; -6,53)	17,65	-0,09	18,12	-5,21	-5,13 (-5,80; -4,46)
Score total des symptômes	7,28	-1,17	6,82	-3,77	-2,61 (-3,04; -2,17)	7,08	-1,00	7,30	-3,45	-2,44 (-2,87; -2,02)
UPSIT	14,44	0,70	14,68	11,26	10,56 (8,79; 12,34)	13,78	-0,81	13,53	9,71	10,52 (8,98; 12,07)
Perte de l'odorat	2,73	-0,29	2,70	-1,41	-1,12 (-1,31; -0,93)	2,72	-0,23	2,77	-1,21	-0,98 (-1,15; -0,81)
SNOT-22	50,87	-9,31	48,0	-30,43	-21,12 (-25,17; -17,06)	53,48	-10,40	51,02	-27,77	-17,36 (-20,87; -13,85)
EVA	7,96	-1,34	7,42	-4,54	-3,20 (-3,79; -2,60)	7,98	-1,39	8,01	-4,32	-2,93 (-3,45; -2,40)

Une réduction du score représente une amélioration, à l'exception du test UPSIT où une augmentation du score représente une amélioration.

Le score total des symptômes est un score composite de la sévérité consistant en la somme des symptômes quotidiens de la congestion nasale, perte de l'odorat et de la rhinorrhée antérieure/postérieure.

CN = congestion nasale, SPN = score de polyposse nasale; LMK = score TDM de Lund-Mackay total; UPSIT = score d'identification des odeurs de l'Université de Pennsylvanie ; SNOT-22 = questionnaire d'évaluation des symptômes naso-sinusiens à 22 items; STS = score total des symptômes; EVA = échelle visuelle analogique pour la rhinosinusite (toutes valeurs p <0,0001, nominales pour l'EVA)

Les résultats de l'étude SINUS-52 à la semaine 52 sont présentés dans le tableau 21

Table 21: Résultats d'efficacité de l'étude SINUS-52 à la semaine 52

	Placebo (n=153)		Dupilumab 300mg 1x/2sem (n=150)		Variation moyenne des MC par rapport au placebo (IC à 95%)	Dupilumab 300mg 1x/2sem- 1x/4sem (n=145)		Variation moyenne des MC par rapport au placebo (IC à 95%)
	Moyenne à l'inclusion dans l'étude	Variation moyenne des MC	Moyenne à l'inclusion dans l'étude	Variation moyenne des MC		Moyenne à l'inclusion dans l'étude	Variation moyenne des MC	
SPN	5,96	0,15	6,07	-2,24	-2,40 (-2,77; -2,02)	6,29	-2,06	-2,21 (-2,59; -1,83)
CN	2,38	-0,37	2,48	-1,35	-0,98 (-1,17; -0,79)	2,44	-1,48	-1,10 (-1,29; -0,91)
Score TDM de LMK des sinus	17,65	0,11	18,42	-6,83	-6,94 (-7,87; -6,01)	17,81	-5,60	-5,71 (-6,64; -4,77)

Score total des symptômes	7,08	-0,94	7,31	-3,79	-2,85 (-3,35; -2,35)	7,28	-4,16	-3,22 (-3,73; -2,72)
UPSIT	13,78	-0,77	13,46	9,53	10,30 (8,50; 12,10)	13,60	9,99	10,76 (8,95; 12,57)
Perte de l'odorat	2,72	-0,19	2,81	-1,29	-1,10 (-1,31; -0,89)	2,73	-1,49	-1,30 (-1,51; -1,09)
SNOT-22	53,48	-8,88	50,16	-29,84	-20,96 (-25,03; -16,89)	51,89	-30,52	-21,65 (-25,71; -17,58)
EVA	7,98	-0,93	8,24	-4,74	-3,81 (-4,46; -3,17)	7,78	-4,39	-3,46 (-4,10; -2,81)

Une réduction du score représente une amélioration, sauf dans le cas du test UPSIT où c'est une augmentation du score qui représente une amélioration.

Le score total des symptômes est un score composite de sévérité consistant en la somme des symptômes quotidiens de la congestion nasale, la perte de l'odorat et la rhinorrhée antérieure/postérieure.

CN = congestion nasale, SPN = score des polypes nasaux; LMK = score TDM de Lund-Mackay total ; UPSIT = score d'identification des odeurs de l'Université de Pennsylvanie; SNOT-22 = questionnaire d'évaluation des symptômes naso-sinusiens à 22 items; STS = score total des symptômes; EVA = échelle visuelle analogique pour la rhinosinusite (toutes les valeurs $p < 0,0001$)

Une efficacité statistiquement et cliniquement significative a été observée dans l'étude SINUS-24 en ce qui concerne l'amélioration du SPN endoscopique bilatéral à la semaine 24. Au cours de la période post-traitement durant laquelle l'administration du dupilumab avait été interrompue, l'effet du traitement a diminué au cours du temps (voir Figure 7a). Des résultats similaires ont également été observés dans l'étude SINUS-52 à la semaine 24 et à la semaine 52 avec une amélioration progressive au cours du temps (voir Figure 7b).

Figure 7. Variation moyenne des moindres carrés (MC) du score des polypes nasaux bilatéraux (SPN) entre l'inclusion dans l'étude dans les études SINUS-24 et SINUS-52 – Population en ITT

Figure 7a. SINUS-24

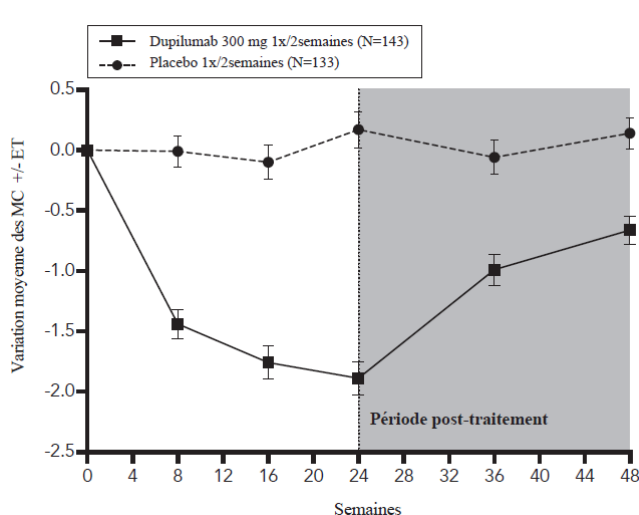
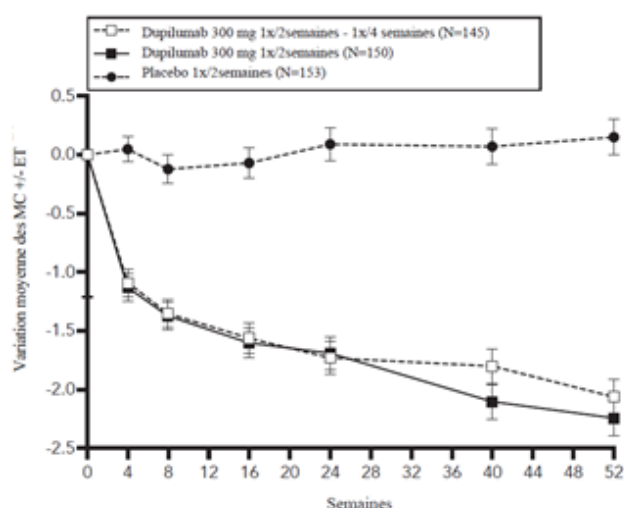


Figure 7b. SINUS-52



Dans les deux études, des améliorations significatives de la congestion nasale et de la sévérité de la perte quotidienne de l'odorat ont été observées dès la première évaluation à la semaine 4. La variation moyenne des moindres carrés (MC) pour la congestion nasale (CN) à la semaine 4 dans le groupe dupilumab par rapport au groupe placebo était de -0,41 (IC à 95% : -0,52 ; -0,30) dans l'étude SINUS-24 et de -0,37 (IC à 95% : -0,46 ; -0,27) dans l'étude SINUS-52. La variation moyenne des moindres carrés (MC) pour la perte d'odorat à la semaine 4 dans le groupe dupilumab par rapport au groupe

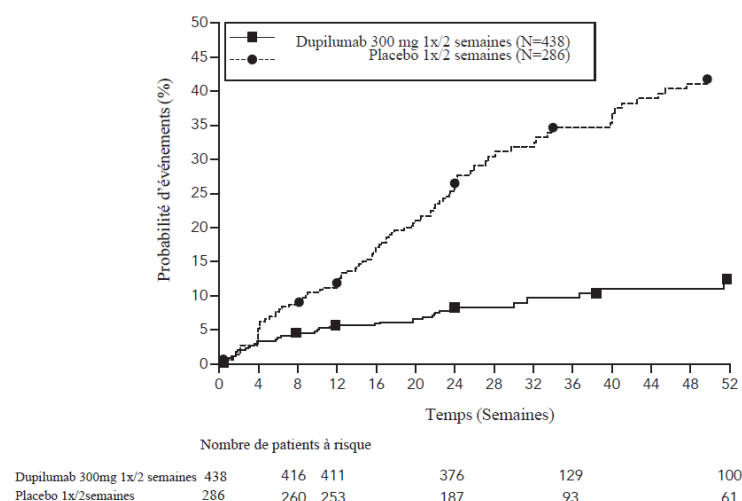
placebo était de -0,34 (IC à 95% : -0,44 ; -0,25) dans l'étude SINUS-24 et de -0,31 (IC à 95% : -0,41 ; -0,22) dans l'étude SINUS-52.

Une réduction de la proportion de patients présentant une anosmie a été observée dans les études SINUS-24 et SINUS-52. A l'inclusion 74% à 79% des patients présentaient une anosmie, qui a été réduite à 24% dans SINUS-24 et à 30% dans SINUS-52 à la semaine 24 comparé à l'absence de variation dans les bras placebo. Une amélioration du débit nasal inspiratoire de pointe (DNIP) a été observée à la semaine 24 dans les études SINUS-24 et SINUS-52. La variation moyenne des MC dans le groupe dupilumab par rapport au groupe placebo était de 40,4 L/min (IC à 95% : 30,4 ; 50,4) et de 36,6 L/min (IC à 95% : 28,0 ; 45,3), respectivement.

Parmi les patients présentant un score EVA de rhinosinusite >7 à l'inclusion, un pourcentage plus élevé de patients a atteint un score EVA ≤7 dans le bras dupilumab comparé au bras placebo (83,3% versus 39,4% dans l'étude SINUS-24 et 75,0% versus 39,3% dans l'étude SINUS-52) à la semaine 24.

Dans une analyse prédéfinie des données regroupées des deux études ajustée en fonction de la multiplicité, le traitement par le dupilumab a entraîné une réduction significative de l'utilisation d'une corticothérapie systémique et du besoin de chirurgie naso-sinusienne par rapport au placebo (HR de 0,24; IC à 95% : 0,17 ; 0,35) (voir Figure 8). La proportion de patients nécessitant une corticothérapie systémique a été réduite de 74% (HR de 0,26; IC à 95% : 0,18 ; 0,38). Le nombre total de cures de corticothérapie systémique par an a été réduit de 75% (RR de 0,25; IC à 95% : 0,17 ; 0,37). La dose totale annualisée individuelle moyenne de corticostéroïdes systémiques prescrits (en mg) au cours de la période de traitement était de 71% plus faible dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo (60,5 [531,3] mg versus 209,5 [497,2] mg, respectivement). La proportion de patients nécessitant une intervention chirurgicale a été réduite de 83% (HR de 0,17; IC à 95% : 0,07 ; 0,46).

Figure 8. Courbe de Kaplan Meier du temps écoulé avant la première corticothérapie systémique et/ou intervention chirurgicale naso-sinusienne pendant la période de traitement – Population en ITT [SINUS-24 et SINUS-52 poolées]



Les effets de dupilumab sur les critères d'évaluation principaux que sont le score des polypes nasaux et la congestion nasale ainsi que les critères d'évaluation secondaires clés sur le score TDM de LMK des sinus étaient similaires chez les patients avant chirurgie et ceux sans chirurgie.

Chez les patients présentant un asthme associé, des améliorations significatives du VEMS et de l'ACQ-6 ont été observées à semaine 24, indépendamment des taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion dans l'étude. La variation moyenne des MC des données regroupées du VEMS entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 24 pour le groupe dupilumab 300 1x/2 semaines était de 0,14 contre -0,07 L pour le groupe placebo, avec une différence de 0,21 L (IC à 95% : 0,13 ; 0,29). De plus,

des améliorations du VEMS étaient notées dès la première évaluation post inclusion, à la semaine 8 dans l'étude SINUS-24 et à la semaine 4 dans l'étude SINUS-52. Des améliorations de l'ACQ-6 chez les patients présentant un asthme associé ont été observées dans les deux études. La réponse était définie comme une amélioration du score de 0,5 ou plus. La variation moyenne des MC dans le groupe dupilumab et le placebo était de -0,76 (IC à 95% : -1,00 à -0,51) à la semaine 24 dans l'étude SINUS-24 et de -0,94 (IC à 95% : -1,19 ; -0,69) dans l'étude SINUS-52.

Le taux de réponse ACQ-6 dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines, à la semaine 24 dans l'étude SINUS-24 était de 56% versus 28% dans le groupe placebo (OR 3,17; IC à 95% : 1,65 ; 6,09). Le taux de réponse ACQ-6 dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines, à la semaine 52 dans l'étude SINUS-52 était de 46% versus 14% dans le groupe placebo (OR 7,02; IC à 95% : 3,10 ; 15,90).

Chez les patients présentant une maladie respiratoire exacerbée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les effets du dupilumab sur les critères d'évaluation principaux du SPN et de la CN ainsi que les critères d'évaluation secondaires clés sur le score TDM de LMK des sinus étaient similaires avec ceux observés dans la population totale de la PNS.

Population pédiatrique

Au total, 107 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un asthme modéré à sévère ont été inclus dans l'étude QUEST et ont reçu 200 mg (n = 21) ou 300 mg (n = 18) de dupilumab (ou 200 mg [n = 34] ou 300 mg [n = 34] du placebo correspondant) toutes les deux semaines. L'efficacité a été observée chez les adolescents et les adultes en termes d'exacerbations d'asthme sévère et de fonction pulmonaire. Les deux dosages à 200 mg et à 300 mg administrés toutes les deux semaines ont montré des améliorations significatives du VEMS (différence moyenne des MC par rapport à l'inclusion à la semaine 12) de 0,36 L et 0,27 L, respectivement. Une réduction du taux d'exacerbations sévères était observée à la dose de 200 mg administrée toutes les 2 semaines, comme pour l'adulte. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques (âgés de < 12 ans) asthmatiques sévères. Le profil d'effets indésirables chez les adolescents était généralement similaire à celui des adultes.

Un total de 89 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un asthme modéré à sévère ont été inclus dans une étude en ouvert à long terme (TRAVERSE). Dans cette étude, l'efficacité, évaluée en critère secondaire, était similaire à celle observée dans les études pivots et était maintenue jusqu'à 96 semaines.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le dupilumab dans un ou plusieurs des sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la dermatite atopique et de l'asthme (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » pour les informations concernant l'usage pédiatrique). L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le dupilumab dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la polyposse naso-sinusienne (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Propriétés pharmacocinétiques :

La pharmacocinétique du dupilumab est similaire chez les patients atteints de dermatite atopique, d'asthme et de la polyposse naso-sinusienne.

Absorption

Après l'injection sous-cutanée (SC) d'une dose unique de 75 à 600 mg de dupilumab, les temps médians écoulés jusqu'à la concentration sérique maximale (t_{max}) étaient de 3 à 7 jours. La biodisponibilité absolue du dupilumab après administration SC d'une dose est similaire entre les

patients DA, les patients asthmatiques et les patients atteints de polypose naso-sinusienne, variant de 61 % à 64 %, telle que déterminée par une analyse de pharmacocinétique (PK) de population.

Les concentrations à l'état d'équilibre étaient atteintes à la semaine 16 après l'administration d'une première dose de 600 mg, puis de doses de 300 mg une semaine sur deux ou d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines sans dose de charge. Dans les essais cliniques, la moyenne $\pm$ ET des concentrations résiduelles à l'état d'équilibre variait de $69,2 \pm 36,9$ $\mu\text{g/ml}$ à $80,2 \pm 35,3$ $\mu\text{g/ml}$ pour une dose de 300 mg et de $29,2 \pm 18,7$ à $36,5 \pm 22,2$ $\mu\text{g/ml}$ pour une dose de 200 mg administrée une semaine sur deux.

Distribution

Un volume de distribution pour le dupilumab d'environ 4,6 l a été estimé lors de l'analyse de PK de population, ce qui indique que le dupilumab est distribué principalement dans le système vasculaire.

Biotransformation

Aucune étude spécifique du métabolisme n'a été menée car le dupilumab est une protéine. Il est anticipé que le dupilumab se dégrade en petits peptides et acides aminés individuels.

Élimination

L'élimination du dupilumab se fait par l'intermédiaire de voies parallèles linéaires et non linéaires. À hautes concentrations, l'élimination du dupilumab se fait principalement par le biais d'une voie protéolytique non saturable, alors qu'aux faibles concentrations, l'élimination se fait surtout par liaison non linéaire saturable à la cible, le récepteur IL-4R α .

Après la dernière dose à l'état d'équilibre, le délai médian pour que les concentrations de dupilumab diminuent en-dessous de la limite inférieure de détection, déterminée par l'analyse de PK de population, était de 9 semaines pour le schéma thérapeutique 200 mg 1x/2 semaines, de 10 à 11 semaines pour le schéma thérapeutique 300 mg 1x/2 semaines et de 13 semaines pour le schéma thérapeutique 300 mg 1x/semaine.

Linéarité/non-linéarité

À cause d'une clairance non-linéaire, l'exposition au dupilumab, mesurée par l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps, augmente avec la dose d'une façon plus que proportionnelle suite à des injections SC uniques comprises entre 75 et 600 mg.

Populations spéciales

Sexe

Aucune corrélation entre le sexe et un impact cliniquement significatif sur l'exposition systémique du dupilumab n'a été observée au cours de l'analyse de PK de population.

Sujets âgés

Sur les 1 472 patients atteints de dermatite atopique exposés au dupilumab dans une étude de phase 2 de recherche de dose ou des études de phase 3 contrôlées versus placebo, 67 patients au total étaient âgés de 65 ans ou plus. Bien qu'aucune différence en termes de sécurité ou d'efficacité n'ait été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes, le nombre de patients âgés de 65 ans ou plus n'est pas suffisant pour déterminer si leur réponse est différente de celle des patients plus jeunes.

Aucune corrélation entre l'âge et un impact cliniquement significatif sur l'exposition systémique du dupilumab n'a été observée au cours de l'analyse de PK de population. Cependant, l'analyse comprenait seulement 61 patients âgés de plus de 65 ans.

Sur les 1 977 patients asthmatiques exposés au dupilumab, 240 patients au total avaient 65 ans ou plus et 39 patients étaient âgés de 75 ans ou plus. L'efficacité et la sécurité dans ce groupe d'âge étaient similaires à celles observées de la population globale de l'étude.

Seulement 79 patients âgés de plus de 65 ans ont été exposés à dupilumab dans les études portant sur la polypose naso-sinusienne dont 11 étaient âgés de plus de 75 ans.

Race

Aucune corrélation entre la race et un impact cliniquement significatif sur l'exposition systémique du dupilumab n'a été observée au cours de l'analyse de PK de population.

Insuffisance hépatique

Le dupilumab étant un anticorps monoclonal, ne devrait pas être éliminé de manière importante par voie hépatique. Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du dupilumab.

Insuffisance rénale

Le dupilumab étant un anticorps monoclonal, ne devrait pas être éliminé de manière importante par voie rénale. Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du dupilumab. L'analyse de PK de population n'a pas mis en évidence d'impact cliniquement significatif d'une insuffisance rénale légère ou modérée sur l'exposition systémique au dupilumab. Très peu de données sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Poids corporel

Les concentrations résiduelles de dupilumab étaient inférieures chez les sujets dont le poids corporel était élevé, sans que cela n'ait d'effet sur l'efficacité. Seuls 6 patients dont le poids corporel ≥ 130 kg ont été exposés à dupilumab dans les études portant sur la polypose naso-sinusienne.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du dupilumab n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques (âgés < 12 ans) atteints de dermatite atopique.

Pour les adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique et recevant une fois toutes les 2 semaines soit 200 mg (< 60 kg) ou 300 mg (≥ 60 kg), la moyenne $\pm$ ET des concentrations résiduelles du dupilumab à l'état d'équilibre était de $54,5 \pm 27,0$ µg/ml.

Au total, 107 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un asthme modéré à sévère ont été inclus dans l'étude QUEST. La moyenne $\pm$ ET des concentrations résiduelles à l'état d'équilibre de dupilumab étaient respectivement de 107 µg/ml $\pm 51,6$ µg/ml et $46,7$ µg/ml $\pm 26,9$ µg/ml pour une dose de 300 mg ou de 200 mg administrés une semaine sur deux. Aucune différence pharmacocinétique liée à l'âge n'a été observée chez les patients adolescents après correction en fonction du poids corporel.

La polypose naso-sinusienne ne survient habituellement pas chez les enfants. La pharmacocinétique de dupilumab chez les patients pédiatriques (< 18 ans) présentant une polypose naso-sinusienne n'a pas été étudiée.

Données de sécurité préclinique :

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée (comprenant notamment la pharmacologie de sécurité) et de toxicité des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le potentiel mutagène du dupilumab n'a pas été étudié ; cependant, on ne s'attend pas à ce que des anticorps monoclonaux altèrent l'ADN ou les chromosomes.

Aucune étude de cancérogénèse n'a été réalisée avec le dupilumab. Une évaluation des informations disponibles concernant l'inhibition des récepteurs IL-4Rα et des données de toxicologie chez l'animal avec des anticorps de substitution n'indique pas un risque accru de cancer pour le dupilumab.

Au cours d'une étude sur la reproduction chez le singe, en utilisant un anticorps de substitution spécifique du récepteur IL-4Rα du singe, aucune malformation fœtale n'a été observée à des concentrations qui saturaient le récepteur IL-4Rα.

Une étude élargie du développement pré- et post-natal a montré que le médicament ne produisait pas d'effet indésirable sur les femelles gravides ou leurs progénitures jusqu'à 6 mois après la mise bas/après la naissance.

Des études sur la fertilité réalisées chez des souris mâles et femelles en utilisant un anticorps de substitution dirigé contre le récepteur IL-4Rα n'ont montré aucune altération de la fertilité (voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement »).

DONNÉES PHARMACEUTIQUES :

Incompatibilités :

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Durée de conservation :

Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie : 3 ans

Dupixent 300 mg, solution injectable en stylo prérempli : 30 mois.

Le cas échéant, les seringues préremplies ou les stylos préremplis peuvent être conservés à une température ambiante ne dépassant pas 25 °C pendant 14 jours au maximum. Ne pas conserver à une température dépassant 25 °C. Si les boîtes nécessitent d'être sorties de façon permanente du réfrigérateur, la date de retrait du réfrigérateur doit être complétée sur l'emballage extérieur. Après sa sortie du réfrigérateur, Dupixent doit être utilisé dans les 14 jours suivants ou être jeté.

Précautions particulières de conservation :

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Nature et contenu de l'emballage extérieur :

Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie.

2 ml de solution dans une seringue préremplie en verre siliconé transparent de type 1 avec ou sans dispositif de protection d'aiguille, munie d'une aiguille fixe de calibre 27 gauges 12,7 mm (½ pouce), sertie en acier inoxydable à parois minces.

Conditionnements :

- 1 seringue préremplie
- 2 seringues préremplies
- Conditionnement multiple contenant 3 seringues préremplies (3 boîtes de 1)
- Conditionnement multiple contenant 6 seringues préremplies (3 boîtes de 2)

Dupixent 300 mg, solution injectable en stylo prérempli.

2 ml de solution dans un stylo prérempli en verre siliconé transparent de type 1 muni d'une aiguille fixe de calibre 27 gauges 12,7 mm (½ pouce), sertie en acier inoxydable à parois minces.

Conditionnements :

- 1 stylo prérempli
- 2 stylos préremplis
- 3 stylos préremplis
- 6 stylos préremplis

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Précautions particulières d'élimination et manipulation :

Les instructions pour la préparation et l'administration du Dupixent en seringue préremplie ou en stylo prérempli sont présentées dans la notice.

La solution doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle. Si la solution est trouble, présente une modification de la coloration ou si elle contient des particules visibles, elle ne doit pas être utilisée.

Après sa sortie du réfrigérateur, la seringue préremplie ou le stylo prérempli de 300 mg doit être laissé à température ambiante n'excédant pas 25°C pendant 45 min avant l'injection de Dupixent.

La seringue préremplie ou le stylo prérempli ne doit pas être exposé à la chaleur ou à la lumière du soleil et ne doit pas être secouée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Après utilisation, placer la seringue préremplie ou le stylo prérempli dans un récipient résistant à la perforation et jeter le tout conformément aux exigences des réglementations locales. Ne pas recycler le récipient. Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX :

34009 301 166 4 7 (EU/1/17/1229/006) - Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie – Seringue préremplie avec dispositif de protection d'aiguille (verre) – 2 ml (150 mg/ml) – Boîte de 2 seringues préremplies.

34009 301 991 9 0 (EU/1/17/1229/018) – Dupixent 300 mg, solution injectable en stylo prérempli – Stylo prérempli (verre) – 2 ml (150 mg/ml) – Boîte de 2 stylos préremplis

Dermatite atopique chez l'adulte et l'adolescent : Remboursé Sec. Soc. à 65%. Agréé aux collectivités. Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique. PPTTC 1382,59 €.

Asthme : Remboursé Sec. Soc. à 65%. Agréé aux collectivités.

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique. PPTTC 1382,59 €.

Polypose naso-sinusienne : non remboursable et non agréé aux collectivités à la date du 17/11/2020 (demande d'admission à l'étude).

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en pneumologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en oto-rhino-laryngologie.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie
75008 Paris
France

EXPLOITANT :

sanofi-aventis France
82 avenue Raspail – 94250 Gentilly.
Information médicale et Pharmacovigilance :
Métropole : 0 800 394 000 (Service & appel gratuits)
DOM-TOM : 0 800 626 626 (Service & appel gratuits)
www.sanofi.fr

DATE DE REVISION : septembre 2020/V2

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : <http://www.ema.europa.eu/>.

« Sanofi-aventis France et ses collaborateurs s'engagent :

- à respecter la charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments et le référentiel de certification, notamment l'interdiction de remise de cadeaux et d'échantillons ainsi que les règles d'hospitalité dans le cadre des relations avec les professionnels de santé définies dans le Code de la Santé Publique et la charte.
- à connaître et respecter les règles d'organisation des rencontres édictées par le professionnel de santé (horaires, durée, fréquence, lieu) ainsi que les conditions d'accès et de circulation au sein des différents lieux d'exercice où elles se déroulent.
- à présenter au professionnel de santé à sa demande, les règles de déontologie portées par la charte et la certification et à répondre à ses questions.

Pour plus d'informations sur la politique qualité de Sanofi-Aventis France en matière d'information promotionnelle et sur les règles de déontologie appliquées, vous pouvez les consulter sur le site internet sanofi.fr ou contacter l'un des numéros suivants :

- Métropole : 0 800 394 000 (services & appels gratuits)
- DOM TOM : 0 800 626 626 (services & appels gratuits)
- Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Ces numéros sont également mis à votre disposition pour tout commentaire sur la qualité de la visite médicale ; tout signalement relatif à un défaut de qualité sur l'un de nos produits ou à de la pharmacovigilance ; ou toute demande d'information médicale.

Les données personnelles utilisées pour vous communiquer le présent document (données que vous nous fournissez, données issues des bases de données professionnelles de tiers pour lesquelles Sanofi dispose de licences d'utilisation) sont traitées sous le contrôle de Sanofi-Aventis France, 82 avenue Raspail, 94259 Gentilly.

Vos données personnelles sont traitées pour vous adresser des informations sur l'environnement médical de Sanofi-Aventis France, les ruptures de stocks et les services et/ou produits de Sanofi-Aventis France. Ces traitements s'effectuent :

- sur la base d'obligations légales et réglementaires incombant à Sanofi notamment pour ce qui concerne l'envoi d'informations médicales ;
- sur la base de l'intérêt légitime de Sanofi-Aventis France à vous proposer ses services et/ou produits.

Conformément aux droits qui vous sont accordés par la loi, vous avez la possibilité :

- d'accéder sur simple requête à vos données – en quel cas vous pouvez nous demander une copie de vos données personnelles, à moins que vos données soit mises directement à votre disposition ;
- de demander une rectification de vos données personnelles si ces données sont inexactes, incomplètes ou obsolètes ;

- d'obtenir l'effacement de vos données, dans les cas spécifiques prévus par la loi ;
- d'obtenir une limitation du traitement de vos données, dans les cas prévus par la loi
- de vous opposer au traitement de vos données, dans les cas prévues par la loi.

Pour exercer vos droits, ou en cas de difficulté, vous pouvez obtenir tout renseignement relatif à vos données personnelles en vous adressant directement au DPO de Sanofi à cette adresse :Privacy-Office-France@sanofi.com. Vous avez également le droit de déposer une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).