1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dupixent 200 mg, solution injectable en seringue préremplie
Dupixent 200 mg, solution injectable en stylo prérempli

2. 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 produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 2,28 mg de polysorbate 80 par dose de 200 mg (1,14 ml). Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. 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.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Dermatite atopique

Adultes et adolescents
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.

Enfants âgés de 6 mois à 11 ans
Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 11 ans qui nécessite un traitement systémique.

Asthme

Adultes et adolescents
Dupixent est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, voir rubrique 5.1, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.

Enfants âgés de 6 à 11 ans
Dupixent est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, voir rubrique 5.1, chez les enfants âgés de 6 à 11 ans qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose moyenne à élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.

Oesophagite à éosinophiles (OeE)

Dupixent est indiqué dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles, chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de 1 an et plus, pesant au moins 15 kg en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements médicamenteux conventionnels (voir rubrique 5.1).

Urticaire Chronique Spontanée (UCS)

Dupixent est indiqué dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée modérée à sévère chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant (âgé de 2 ans et plus), insuffisamment controlés par un traitement antihistaminiques H1 et n'ayant jamais reçu de traitement anti-IgE pour l'UCS.

4.2 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 4.1).

Posologie

Dermatite atopique

Adolescents (âgés de 12 à 17 ans)
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

Enfants âgés de 6 à 11 ans
Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les enfants âgés de 6 à 11 ans est détaillé dans le tableau 2.

Tableau 2 : Schéma posologique du dupilumab pour administration sous-cutanée chez les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique

Poids corporel du patient	Dose initiale	Doses suivantes
De 15 kg à moins de 60 kg	300 mg (une injection de 300 mg) au jour 1, puis 300 mg au jour 15	300 mg toutes les 4 semaines (1x/4 semaines) *, compter 4 semaines après la dose du jour 15
60 kg et plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg toutes les 2 semaines (1x/2 semaines)

*la dose peut être augmentée à 200 mg 1x/2 semaines chez les patients ayant un poids corporel de 15 kg à moins de 60 kg en fonction de l'évaluation du médecin.

Enfants âgés de 6 mois à 5 ans
Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les enfants âgés de 6 mois à 5 ans est détaillé dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Schéma posologique du dupilumab pour administration sous-cutanée chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique

Poids corporel du patient	Dose initiale	Doses suivantes
De 5 kg à moins de 15 kg	200 mg (une injection de 200 mg)	200 mg toutes les 4 semaines (1x/4 semaines)
De 15 kg à moins de 30 kg	300 mg (une injection de 300 mg)	300 mg toutes les 4 semaines (1x/4 semaines)

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'interruption 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

Adultes et adolescents
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.
- dans l'asthme sévère traité par des corticostéroïdes oraux ou dans l'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.

Enfants âgés de 6 à 11 ans
Le schéma posologique recommandé du dupilumab chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans est détaillé dans le tableau 4.

Tableau 4 : Schéma posologique du dupilumab pour administration sous-cutanée chez les enfants âgés de 6 à 11 ans présentant un asthme

Poids corporel	Doses initiales et suivantes
De 15 kg à moins de 30 kg	300 mg toutes les quatre semaines (1x/4 semaines)
De 30 kg à moins de 60 kg	200 mg toutes les deux semaines (1x/2 semaines) ou 300 mg toutes les quatre semaines (1x/4 semaines)
60 kg ou plus	200 mg toutes les deux semaines (1x/2 semaines)

Le schéma posologique recommandé chez les patients pédiatriques (âgés de 6 à 11 ans) présentant un asthme associé à une dermatite atopique sévère, selon l'indication approuvée, est présenté dans le tableau 2.

En cas de corticothérapie orale associée, la dose de corticostéroïdes pourra être diminuée lorsqu'une amélioration clinique avec le dupilumab est observée (voir rubrique 5.1). Il est recommandé de réduire les corticostéroïdes progressivement (voir rubrique 4.4).

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 chez le patient.

Œsophagite à éosinophiles (OeE)

La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de 1 an et plus, pesant au moins 15 kg, est spécifiée dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Dose de dupilumab en administration sous-cutanée chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de 1 an et plus avec une OeE

Poids corporel	Dose
15 à moins de 30kg	200 mg toutes les deux semaines (1x/2 semaines)
30 à moins de 40kg	300 mg toutes les deux semaines (1x2 semaines)
40 kg ou plus	300 mg toutes les semaines (1x/semaine)

Le dupilumab est destiné à un traitement au long cours.

Urticaire Chronique Spontanée (UCS)

Adultes

La dose recommandée de dupilumab chez les adultes est une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines.

Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans
Le schéma posologique recommandé du dupilumab chez l'enfant et l'adolescent âgés de 6 à 17 ans est détaillé dans le tableau 6.

Tableau 6 : Schéma posologique du dupilumab pour administration sous-cutanée chez l'enfant et l'adolescent âgés de 6 à 17 ans atteints d'un UCS*

Poids corporel	Dose initiale	Doses suivantes
De 15 kg à moins de 30 kg	300 mg (une injection de 300 mg) au jour 1, suivie de 300 mg au jour 15	300 mg toutes les quatre semaines (1x/4 semaines), à partir de 4 semaines après la dose du jour 15
De 30 kg à moins de 60 kg	400 mg (deux injections de 200 mg)	200 mg toutes les deux semaines (1x/2 semaines)
60 kg ou plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg toutes les deux semaines (1x/2 semaines)

*Pour les patients pesant de 5 kg à moins de 15 kg, la dose recommandée est de 200 mg toutes les quatre semaines (1x4 semaines).

Enfants âgés de 2 à 5 ans
Le schéma posologique recommandé du dupilumab chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans est détaillé dans le tableau 7.

Tableau 7 : Schéma posologique du dupilumab pour administration sous-cutanée chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans atteint d'un UCS

Poids corporel	Dose initiale et doses suivantes
De 5 kg à moins de 15 kg	200 mg toutes les quatre semaines (1x/4 semaines)
De 15 kg à moins de 30 kg	300 mg toutes les quatre semaines (1x/4 semaines)

La posologie du dupilumab au-delà de 24 semaines n'a pas été étudiée dans le cadre de l'urticaire chronique spontanée (UCS). Après 24 semaines, la nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée périodiquement. Il convient d'envisager l'arrêt du traitement chez les patients n'ayant montré aucune réponse après 24 semaines de traitement contre l'UCS.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose toutes les semaines, celle-ci devra être administrée le plus tôt possible. Commencez un nouveau schéma d'administration à partir de cette date.

En cas d'oubli d'une dose toutes les deux semaines, administrez l'injection dans les 7 jours suivant la dose oubliée, puis reprenez le schéma initial du patient. Si la dose oubliée n'est pas administrée dans les 7 jours, attendez la prochaine dose selon le calendrier initial.

En cas d'oubli d'une dose toutes les quatre semaines, administrez l'injection dans les 7 jours suivant la dose oubliée, puis reprendez le schéma initial du patient. Si la dose oubliée n'est pas administrée dans les 7 jours, administrez la dose et commencez ainsi un nouveau schéma ce jour-là.

Populations spéciales

Sujets âgés
Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (≥ 65 ans) (voir rubrique 5.2).

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 5.2).

Insuffisance hépatique
Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

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 ou d'UCS en fonction du poids corporel (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité du dupilumab chez les enfants atteints de dermatite atopique âgés de moins de 6 mois n'ont pas été établies. La sécurité et l'efficacité du dupilumab chez les enfants avec un poids corporel < 5 kg n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

La sécurité et l'efficacité du dupilumab n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 6 ans présentant un asthme sévère. Aucune donnée n'est disponible.

La sécurité et l'efficacité du dupilumab n'ont pas été établies chez les enfants atteints d'œsophagite à éosinophiles âgés de moins de 1 an ou avec

un poids corporel < 15 kg.

La sécurité et l'efficacité du dupilumab n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 2 ans atteints d'UCS.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée

Le dupilumab en stylo prérempli est destiné à être utilisé chez les adultes et les patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus. Le dupilumab en seringues préremplies est destiné à être utilisé chez les adultes et les patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus. Le dupilumab en stylo prérempli n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

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.

Chaque seringue préremplie ou stylo prérempli est à usage unique.

Pour les indications nécessitant une dose initiale de 400 mg (voir Posologie en rubrique 4.2), 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. Eviter d'injecter le dupilumab dans une zone cutanée qui est sensible, 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. Assurer une formation adéquate aux patients et/ou aux soignants sur la préparation et l'administration du dupilumab avant l'utilisation, conformément aux instructions d'utilisation en fin de notice. Chez les enfants âgés de 12 ans et plus, il est recommandé que le dupilumab soit administré par un adulte ou sous sa surveillance. Chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 12 ans, il est recommandé que le dupilumab soit administré par un soignant.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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.

Exacerbations aiguës de l'asthme ou de la BPCO

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

Corticostéroïdes

Il est recommandé que les corticostéroïdes systémiques, topiques ou inhalés ne soient pas 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 atténuées 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 5.1).

Hypersensibilité

En cas de survenue d'une réaction systémique d'hypersensibilité (immédiate ou retardée), interrompre immédiatement l'administration du dupilumab et instaurer un traitement adapté. 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 (voir rubrique 4.8).

Hyperéosinophilie

Des cas de pneumopathie à éosinophiles et des cas de vascularite en rapport avec une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (ou GEPA) ont été rapportés chez des patients ayant participé au programme de développement dans l'asthme. Au cours du développement clinique dans la polypose 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 des patients adultes présentant un asthme sévère. 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 avec parfois 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 systémique. 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 pré-existantes 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. Des cas d'oxyurose ont été rapportés chez des enfants âgés de 6 à 11 ans ayant participé au programme de développement dans l'asthme pédiatrique (voir rubrique 4.8).

Événements apparentés à une conjonctivite et une kératite

Des événements apparentés à des conjonctivites et des kératites ont été signalés avec dupilumab, principalement chez des patients atteints de dermatite atopique. Certains patients ont signalé des troubles visuels (par exemple, vision floue) associés à une conjonctivite ou une kératite (voir rubrique 4.8).

Recommander aux patients de signaler l'apparition ou l'aggravation de leurs symptômes oculaires aux professionnels de santé. Les patients traités par dupilumab présentant une conjonctivite qui ne guérit pas après un traitement standard ou présentant des signes et symptômes évoquant une kératite doivent passer un examen ophtalmologique, le cas échéant (voir rubrique 4.8).

Patients atteints d'asthme associé

Recommander aux patients traités par le dupilumab qui ont également un asthme associé de ne pas modifier ou arrêter leur traitement anti-asthmatique sans avoir consulté leur médecin. Surveiller étroitement les patients présentant un asthme associé après l'arrêt du dupilumab.

Vaccinations

L'utilisation concomitante de vaccins vivants et vivants atténués avec le dupilumab doit être évitée car la sécurité et l'efficacité cliniques n'ont pas été établies. Il est recommandé que les patients soient à jour dans leurs vaccinations avec des vaccins vivants et vivants atténués selon le calendrier vaccinal en vigueur avant d'initier un traitement par dupilumab. Il n'existe pas de données cliniques permettant de formuler des recommandations plus spécifiques concernant l'administration de vaccins vivants ou vivants atténués chez les patients traités par dupilumab. Les réponses immunitaires au vaccin dcaT et au vaccin polysaccharidique méningococcique ont été évaluées (voir rubrique 4.5).

Teneur en sodium

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

Polysorbate 80 (E433)

Ce médicament contient 2,28 mg de polysorbate 80 par dose de 200 mg (1,14 ml). Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

4.5 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 4.4.

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 dermatite atopique. 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'effet du dupilumab sur la pharmacocinétique des médicaments co-administrés. Les analyses de population n'ont pas mis en évidence d'effet des traitements concomitants courants sur la pharmacocinétique du dupilumab chez les patients présentant un asthme modéré à sévère.

4.6 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 5.3).
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 5.3).

4.7 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 et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents dans la dermatite atopique, l'asthme et la polypose naso-sinusienne sont : réactions au site d'injection (incluant érythème, œdème, prurit, douleur et gonflement), conjonctivite, conjonctivite allergique, arthralgie, herpès buccal et hyperéosinophilie. Une ecchymose ou un hématome au site d'injection a également été signalé comme effet indésirable dans l'œsophagite à éosinophiles, de la BPCO et de l'UCS. Des réactions au site d'injection tels qu'une induration et une dermatite ont également été rapportés chez les patients traités pour une BPCO et l'UCS. Des réactions au site d'injection telles que des rashs ont été rapportées dans la BPCO. De rares cas de maladie sérique, réaction de type maladie sérique, réaction anaphylactique et kératite ulcérative ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Tableau des effets indésirables

Les données de sécurité d'emploi du dupilumab présentées dans le Tableau 8 proviennent principalement de 12 essais randomisés, contrôlés contre placebo, incluant des patients présentant une dermatite atopique, des patients asthmatiques, et des patients présentant une polypose naso-sinusienne. Ces études qui incluaient 4 206 patients recevant du dupilumab et 2 326 patients recevant le placebo pendant la phase contrôlée sont représentatives du profil de sécurité d'emploi global du dupilumab.

Le Tableau 8 présente la liste des effets indésirables observés pendant les études cliniques et/ou le suivi depuis la commercialisation, par classe de systèmes d'organes et fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Tableau 8 : Liste des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Conjonctivite* Herpès buccal*
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Hyperéosinophilie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent Rare	Angiocœdème# Réaction anaphylactique Maladie sérique Réaction de type maladie sérique
Affections oculaires	Fréquent Peu fréquent Rare	Conjonctivite allergique* Kératite*# Blépharite*† Prurit oculaire*† Sécheresse oculaire*† Kératite ulcérative*†#
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Rash cutané du visage#
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Arthralgie#
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Réactions au site d'injection (incluant érythème, œdème, prurit, douleur, gonflement et ecchymose)

*les affections oculaires et l'herpès buccal ont été rapportés de façon prédominante au cours des études conduites dans la dermatite atopique.
†dans les études conduites dans la dermatite atopique, la survenue de prurit oculaire, de blépharite et de sécheresse oculaire était fréquente et la survenue de kératite ulcérative était peu fréquente.
#issu de déclarations depuis la commercialisation.

Description de certains effets indésirables

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 4.4).

Événements apparentés à une conjonctivite et une kératite
Une conjonctivite et une kératite sont survenues plus fréquemment chez les patients présentant une dermatite atopique ayant reçu le dupilumab. La conjonctivite ou la kératite étaient guéries ou en cours de guérison pendant la période de traitement chez la plupart des patients. Dans l'étude à long terme OLE conduite dans la dermatite atopique (AD-1225) à 5 ans, les taux de survenue respectifs de conjonctivite et de kératite sont restés similaires à ceux observés dans le bras dupilumab des études contrôlées versus placebo conduites dans la dermatite atopique. Parmi les patients asthmatiques et parmi ceux atteints de BPCO, la fréquence de survenue des conjonctivites et des kératites était faible et similaire entre le dupilumab et le placebo. Parmi les patients présentant une polypose naso-sinusienne ou un prurigo nodulaire (PN), 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. Parmi les patients atteints d'œsophagite à éosinophiles et d'urticaire chornique spontanée, la fréquence de survenue des conjonctivites était faible et similaire entre les groupes dupilumab et placebo. Aucun cas de kératite n'a été signalé dans le programme de développement de la polypose nasale, du PN et de l'œsophagite à éosinophiles et de l'UCS (voir rubrique 4.4).

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 chez l'adulte. Dans l'étude de 52 semaines portant sur l'association dupilumab + CST dans le traitement de la dermatite atopique chez l'adulte, 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. Ces taux sont restés stables à 5 ans dans l'étude à long terme OLE (AD-1225).

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 dans les indications de dermatite atopique, d'asthme, de polypose naso-sinusienne, de BPCO et d'UCS. 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). Le taux sanguin moyen d'éosinophiles a diminué jusqu'à être inférieur à sa valeur à l'inclusion à la semaine 20 et a été maintenu jusqu'à 5 ans dans l'étude à long terme OLE (AD-1225). Comparé au placebo, aucune augmentation du taux moyen d'éosinophiles sanguins n'a été observée dans le PN (études PRIME et PRIME2). Les taux d'éosinophiles moyens et médians chez les patients atteints d'œsophagite à éosinophiles sous traitement à l'étude ou chez ceux atteints de BPCO (études BOREAS et NOTUS) ont baissé jusqu'à se rapprocher de leurs taux à l'inclusion ou sont restés à des

taux inférieurs à ceux de l'inclusion.

Une hyperéosinophilie apparue sous traitement (≥ 5 000 cellules/µl) a été observée chez < 3 % des patients traités par dupilumab et < 0,5 % des patients traités par placebo (études SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST et VOYAGE ; SINUS-24 et SINUS-52 ; études PRIME et PRIME2 ; Parties A et B de l'étude TREET ; BOREAS et NOTUS ; et études CUPID A, B et C).

Une hyperéosinophilie apparue sous traitement (≥ 5 000 cellules/µl) a été observée chez 8,4 % des patients traités par dupilumab et 0 % des patients traités par placebo dans l'étude AD-1539, avec une diminution des taux médians d'éosinophiles sanguins en dessous des taux à l'inclusion à la fin de la période de traitement.

Infections
Dans les études cliniques de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique chez l'adulte, des infections graves ont été rapportées chez 1,0 % des patients recevant le placebo et chez 0,5 % des patients traités par dupilumab. Dans l'étude CHRONOS de 52 semaines conduite dans la dermatite atopique chez l'adulte, des infections graves ont été rapportées chez 0,6 % des patients traités par le placebo et chez 0,2 % des patients traités par dupilumab. Le taux d'infections graves est resté stable à 5 ans dans l'étude à long terme OLE (AD-1225).

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 l'asthme. L'analyse des données de sécurité sur 24 semaines, a mis en évidence des infections graves rapportées chez 1,0% des patients traités par dupilumab et 1,1% des patients recevant le placebo. Dans l'étude QUEST de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 1,3% des patients traités par dupilumab et chez 1,4% des patients recevant le placebo.

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.

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 le PN. Dans l'ensemble des données de sécurité, des infections graves ont été rapportées chez 1,3 % des patients traités par dupilumab et chez 1,3 % des patients traités par placebo.

L'incidence globale des infections était plus élevée dans le groupe dupilumab (32,0 %) comparé au groupe placebo (24,8 %) sur l'ensemble des données de sécurité de 24 semaines issues de l'étude TREET (Parties A et B) conduite dans l'œsophagite à éosinophiles. L'incidence globale des infections était plus élevée dans le groupe placebo (41,2 %) comparé au groupe dupilumab (35,8 %) dans l'étude EoE KIDS (partie A) conduite dans l'oesophagite à éosinophiles. Dans l'étude des données de sécurité de 24 semaines des études EoE TREET (parties A et B), des infections graves ont été rapportées chez 0,5 % des patients traités par dupilumab et chez 0 % des patients traités par placebo. Aucune infection grave n'a été rapportée dans l'étude EoE KIDS (partie A) conduite dans l'oesophagite à éosinophiles. Les infections des voies respiratoires supérieures, incluant plusieurs affections, y compris, mais sans s'y limiter, COVID-19, la sinusite, l'infection des voies respiratoires, étaient quantitativement plus élevées avec le dupilumab (17,2 %) qu'avec le placebo (10,3 %) dans l'étude EoE TREET (parties A et B), et avec le dupilumab (26,9 %) comparé au placebo (20,6 %) dans l'étude EoE KIDS (partie A).

Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence globale des infections dans le groupe dupilumab comparé au placebo, sur l'ensemble des données de sécurité issues des études cliniques conduites dans la BPCO. Des infections graves ont été rapportées chez 4,9 % des patients traités par dupilumab et chez 4,8 % des patients traités par placebo.

Sur l'ensemble des données de sécurité des études CUPID (A, B et C), il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence globale des infections dans le groupe dupilumab comparé au placebo.,. Dans l'étude des données de sécurité, des infections graves ont été rapportées chez 0,5 % des patients traités par dupilumab et 0,5 % des patients traités par placebo. Aucune infection grave n'a été observée chez les enfants traités par dupilumab dans l'étude PKM16982.

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

La production d'anticorps anti-médicament spécifiques (antidrug 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. Des résultats similaires ont été observés chez les patients adultes atteints de PN qui ont reçu dupilumab 300 mg 1x/2 semaines pour 24 semaines, chez les patients pédiatriques (âgés de 6 mois à 11 ans) atteints de dermatite atopique ayant reçu le dupilumab 200 mg 1x/2 semaines, 200 mg 1x/4 semaines ou 300 mg 1x/4 semaines pendant 16 semaines et chez les patients (âgés de 6 à 11 ans) présentant un asthme et ayant reçu le dupilumab 100 mg 1x/2 semaines ou 200 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines. Des réponses similaires aux ADA ont été observées chez les patients adultes présentant une dermatite atopique traités par dupilumab jusqu'à 5 ans dans l'étude de long terme OLE (AD-1225).

Environ 16 % des patients adolescents atteints de dermatite atopique ayant reçu le dupilumab 300 mg ou 200 mg 1x/2 semaines pendant 16 semaines ont développé des anticorps contre le dupilumab. Environ 3 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 5 % 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 1 % des patients âgés de 1 an et plus atteints d'œsophagite à éosinophiles ayant reçu le dupilumab à raison de 300 mg 1x/semaine (≥ 40kg), ou de 300 mg 1x/2 semaines (≥ 30 kg à < 60 kg), de 200 mg 1x/2 semaines (≥ 15 kg à < 30 kg), ou de 100 mg 1x/2 semaines (≥ 5 kg à < 15 kg) pendant 52 semaines ont développé des anticorps contre le dupilumab ; les réponses en ADA n'étaient ni persistantes ni neutralisantes.

Environ 8 % des patients atteints de BPCO ayant reçu le dupilumab à raison de 300 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines ont développé des anticorps dirigés contre le dupilumab. Environ 3 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 3 % présentaient des anticorps neutralisants.

Environ 4,7 % des patients adultes atteints d'UCS ayant reçu le dupilumab à raison de 300 mg 1x/2 semaines et des patients adolescents atteints

d'UCS ayant reçu 300 mg ou 200 mg 1x/2 semaines pendant 24 semaines ont développé des anticorps dirigés contre le dupilumab ; environ 0,5 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 1% présentaient des anticorps neutralisants. Aucun patient pédiatrique âgé de 2 à 11 ans atteint d'UCS ayant reçu dupilumab 200 mg 1x/4 semaines, 300 mg 1x/4 semaines ou 200 mg 1x/2 semaines pendant 24 semaines n'a développé une réponse en ADA positive au dupilumab.

Indépendamment de leur âge ou de leur population, jusqu'à 7 % des patients dans les groupes placebo étaient positifs pour les anticorps contre le dupilumab. Jusqu'à 3 % d'entre eux ont présenté une réponse en ADA persistante et jusqu'à 2 % présentait des anticorps neutralisants.

Moins de 1 % des patients qui ont reçu dupilumab aux schémas posologiques recommandés a présenté un titre élevé d'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 4.4).

Population pédiatrique

Dermatite atopique

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

Enfants âgés de 6 à 11 ans
La tolérance du dupilumab a été évaluée dans une étude réalisée chez 367 patients âgés de 6 à 11 ans présentant une dermatite atopique sévère (AD-1652). Le profil de tolérance du dupilumab avec des CST concomitants chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 16 était similaire au profil de tolérance observé dans les études réalisées chez des adultes et des adolescents présentant une dermatite atopique.

Enfants âgés de 6 mois à 5 ans
La tolérance du dupilumab avec des CST concomitants a été évaluée dans une étude réalisée chez 161 patients âgés de 6 mois à 5 ans présentant une dermatite atopique modérée à sévère, dont un sous-groupe de 124 patients atteints de dermatite atopique sévère (AD-1539). Le profil de tolérance du dupilumab avec des CST concomitants chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 16 était similaire au profil de tolérance observé dans les études réalisées chez des adultes et des patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans présentant une dermatite atopique.

Dermatite atopique des mains et des pieds
La tolérance du dupilumab a été évaluée chez 27 patients pédiatriques âgés de 12 à 17 ans présentant une dermatite atopique modérée à sévère des mains et des pieds (AD-1924). Le profil de tolérance du dupilumab chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 16 était similaire au profil de tolérance observé dans les études réalisées chez des adultes et des patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus présentant une dermatite atopique modérée à sévère.

Asthme

Adolescents (âgés de 12 à 17 ans)
Un total de 107 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un asthme ont été inclus dans l'étude QUEST de 52 semaines. Le profil de tolérance 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.

Enfants âgés de 6 à 11 ans
Chez les enfants âgés de 6 à 11 ans présentant un asthme modéré à sévère (étude VOYAGE), l'effet indésirable supplémentaire oxyurose a été signalé chez 1,8 % (5 patients) dans les groupes dupilumab mais chez aucun patient dans le groupe placebo. Tous les cas d'oxyurose étaient d'intensité légère à modérée et les patients ont été traités après administration d'un médicament antihelminthique sans arrêt du traitement par dupilumab.

Chez les enfants âgés de 6 à 11 ans présentant un asthme modéré à sévère, une hyperéosinophilie (éosinophiles sanguins ≥ 3 000 cellules/µl ou considérée par l'investigateur comme étant un événement indésirable) a été rapportée chez 6,6 % des patients des groupes dupilumab et chez 0,7 % des patients du groupe placebo. La plupart des cas d'hyperéosinophilie étaient d'intensité légère à modérée et non associés à des symptômes cliniques. Ces cas étaient transitoires, ont diminué au cours du temps et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement par dupilumab.

La tolérance à long terme du dupilumab a été évaluée dans une étude d'extension en ouvert (EXCURSION) chez des enfants âgés de 6 à 11 ans présentant un asthme modéré à sévère qui avaient précédemment participé à l'étude VOYAGE. Parmi les 365 patients ayant participé à l'étude EXCURSION, 350 ont suivi un traitement de 52 semaines et 228 ont suivi un traitement d'une durée cumulative de 104 semaines (VOYAGE et EXCURSION). Le profil de tolérance à long terme du dupilumab dans EXCURSION correspondait à celui observé dans l'étude pivot conduite dans l'asthme (VOYAGE) pendant 52 semaines de traitement.

Œsophagite à éosinophiles (OeE)

Adolescents (de 12 à 17 ans)

Un total de 99 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints d'OeE ont été inclus dans les études TREET (Parties A et B). Le profil de tolérance observé était similaire à celui observé chez les adultes.

Enfants de 1 à 11 ans

La tolérance du dupilumab a été évaluée dans un essai chez 101 enfants âgés de 1 à 11 ans atteints d'œsophagite à éosinophiles (étude EoE KIDS Partie A). Le profil de tolérance du dupilumab chez ces patients jusqu'à la semaine 16 était similaire à celui observé chez les patients adultes et adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints d'œsophagite à éosinophiles.

Un total de 98 patients ayant terminé la partie A ont eu la possibilité d'intégrer une période d'extension de traitement actif de 36 semaines (EoE KIDS Partie B). Le profil de tolérance du dupilumab jusqu'à la semaine 52 était similaire au profil de tolérance observé à la semaine 16.

Urticaire chronique spontanée

Adolescents (12 à 17 ans)

La tolérance du dupilumab a été évaluée chez 12 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant une urticaire chronique spontanée et participant aux études CUPID (études A, B et C). Un évènement indésirable a été rapporté chez un adolescent traité par le dupilumab.

Enfants (âgés de 2 à 11 ans)

La tolérance du dupilumab a été évaluée chez 18 enfants âgés de 2 à 11 ans atteints d'UCS et inclus dans les études PKM16982 et CUPID (études A et C). Ces données étaient généralement cohérentes avec le profil de tolérance observé chez les patients atteints d'UCS traités par le dupilumab.

Tolérance à long terme

Dermatite atopique
Le profil de tolérance du dupilumab + CST (CHRONOS) chez les patients adultes présentant une dermatite atopique suivis jusqu'à la semaine 52 était similaire au profil de tolérance observé à la semaine 16. La tolérance à long-terme du dupilumab a été évaluée dans une étude d'extension en ouvert chez des patients âgés de 6 mois à 17 ans présentant une dermatite atopique modérée à sévère (AD-1434). Le profil de tolérance du dupilumab chez les patients suivis jusqu'à la semaine 52 était similaire au profil de tolérance observé à la semaine 16 dans les études AD-1526, AD-1652 et AD-1539. Le profil de tolérance à long terme du dupilumab observé chez les enfants et les adolescents correspondait à celui observé chez les adultes présentant une dermatite atopique.

Dans l'étude d'extension de phase 3 en ouvert et multicentrique (OLE) (AD-1225), la tolérance à long terme de doses répétées de dupilumab a été évaluée chez 2 677 adultes présentant une dermatite atopique modérée à sévère recevant une posologie de 300 mg une fois par semaine (99,7 %), dont 179 ont été suivis dans cette étude pendant au moins 260 semaines. Le profil de tolérance à long terme observé dans cette étude jusqu'à 5 ans correspondait généralement au profil de tolérance à long terme observé dans les études contrôlées du dupilumab.

Asthme
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 profil de tolérance du dupilumab chez les enfants asthmatiques âgés de 6 à 11 ans ayant participé à l'étude de tolérance à long terme de 52 semaines (EXCURSION) correspondait à celui observé dans l'étude pivot conduite dans l'asthme (VOYAGE) pendant 52 semaines de traitement.

Polypose naso-sinusienne
Le profil de tolérance du dupilumab chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne suivis jusqu'à 52 semaines de traitement correspondait au profil de tolérance observé à 24 semaines.

Œsophagite à éosinophiles

Le profil de tolérance du dupilumab jusqu'à la semaine 52, chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans (étude TREET partie C) et les enfants âgés entre 1 et 11 ans (étude EoE KIDS partie B) correspondait généralement au profil de tolérance observé à 24 semaines, dans les parties A et B de l'étude TREET et à la semaine 16 dans la partie A de l'étude EoE KIDS.

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

Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé : www.afmps.be – Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 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-4Rα/γc), et la signalisation à la fois de l'IL-4 et l'IL-13 via le récepteur de type II (IL-4Rα/IL-13Rα). L'IL-4 et l'IL-13 sont des cytokines majeures des pathologies inflammatoires de type 2 telles que la dermatite atopique, l'asthme, l'œsophagite à éosinophiles et l'urticaire chronique spontanée. 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 chez les adultes et les adolescents atteints de dermatite atopique.

Chez les patients adultes et adolescents asthmatiques, comparativement au placebo, le traitement par dupilumab a nettement diminué la FeNO et les concentrations circulantes d'éotaxine-3, d'IgE totales, d'IgE spécifiques d'un allergène, de la TARC, et de la périostine, qui sont les biomarqueurs de l'inflammation de type 2 évalués dans les essais cliniques. 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. Chez les patients pédiatriques (âgés de 6 à 11 ans) asthmatiques, comparativement au placebo, le traitement par dupilumab a nettement diminué la FeNO et les concentrations circulantes d'IgE totales, des IgE spécifiques à un allergène, et de la TARC, qui sont les biomarqueurs de l'inflammation de type 2 évalués dans les essais cliniques. 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 (âgés de 12 à 17 ans)

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 du dupilumab administré en injections sous-cutanées (SC) à : 1) une dose initiale de 400 mg de 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 ; ou à 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 correspondant. 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 surface corporelle (BSA) était de 56,5 %, et 42,4 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par des immunosuppresseurs systémiques. De plus, 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 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.

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 9.
Tableau 9 : 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 %[d]
EASI-50, % de répondeurs[c]	12,9 %	61,0 %[d]
EASI-75, % de répondeurs[c]	8,2 %	41,5 %[d]
EASI-90, % de répondeurs[c]	2,4 %	23,2 %[d]
EASI, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-23,6 % (5,49)	-65,9 %[d] (3,99)
Score NRS de prurit, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-19,0 % (4,09)	-47,9 %[d] (3,43)
Score NRS de prurit (amélioration ≥ 4 points), % de répondeurs[c]	4,8 %	36,6 %[d]
CDLQI, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-5,1 (0,62)	-8,5[d] (0,50)
CDLQI (amélioration ≥ 6 points), % de répondeurs	19,7 %	60,6 %[e]
POEM, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-3,8 (0,96)	-10,1[d] (0,76)
POEM (amélioration **≥** 6 points), % de répondeurs	9,5 %	63,4 %[e]

[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).
[d]valeurs de p < 0,0001 (statistiquement significatives par rapport au placebo avec ajustement pour la multiplicité).
[e]valeur de p nominale < 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
Dans le groupe dupilumab, une amélioration significative a été observée en termes de symptômes rapportés par les patients,d'impact de la DA sur le sommeil et la qualité de vie liée à la santé, tel que mesurés par les scores POEM, 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.

Enfants (âgés de 6 à 11 ans)

L'efficacité et la sécurité du dupilumab chez les patients pédiatriques avec une administration concomitante de CST (corticothérapie topique) ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (AD-1652) chez 367 patients âgés de 6 à 11 ans atteints de DA sévère définie par un score IGA de 4 (échelle de sévérité de 0 à 4), un score EASI ≥ 21 (échelle de 0 à 72), et une atteinte minimale de la surface corporelle (BSA) ≥ 15 %. Les patients éligibles inclus dans cette étude présentaient auparavant une réponse insuffisante aux traitements topiques. L'inclusion a été stratifiée selon le poids corporel à l'inclusion (< 30 kg ; ≥ 30 kg).
Les patients du groupe dupilumab 1x/2 semaines + CST avec un poids à l'inclusion < 30 kg ont reçu une dose initiale de 200 mg le jour 1, suivie de 100 mg 1x/2 semaines de la semaine 2 à la semaine 14. Les patients avec un poids initial de ≥ 30 kg ont reçu une dose initiale de 400 mg le jour 1, suivie de 200 mg 1x/2 semaines de la semaine 2 à la semaine 14. Les patients dans le groupe dupilumab 1x/4 semaines + CST ont reçu une dose initiale de 600 mg le jour 1, suivie de 300 mg 1x/4 semaines de la semaine 4 à la semaine 12, indépendamment du poids.
Dans cette étude, l'âge moyen était de 8,5 ans, le poids médian était de 29,8 kg, 50,1 % des patients étaient de sexe féminin, 69,2 % étaient de race blanche, 16,9 % étaient de race noire et 7,6 % étaient asiatiques. À l'inclusion, l'atteinte moyenne de la BSA était de 57,6 %, et 16,9 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par des immunosuppresseurs non-stéroïdiens systémiques. Le score EASI moyen à l'inclusion était de 37,9, la moyenne hebdomadaire du score de prurit maximal quotidien à l'inclusion était de 7,8 sur une échelle de 0 à 10, le SCORAD moyen à l'inclusion dans l'étude était de 73,6, le score POEM moyen à l'inclusion dans l'étude était de 20,9 et le score CDLQI moyen à l'inclusion était de 15,1.
Globalement, 91,7 % des patients présentaient au moins une comorbidité allergique ; 64,4 % présentaient des allergies alimentaires, 62,7 %

présentaient d'autres allergies, 60,2 % présentaient une rhinite allergique et 46,7 % de l'asthme.
Les co-critères de jugement principaux étaient la proportion de patients avec un score IGA égal à 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi »), avec une amélioration de 2 points et la proportion de patient avec un score EASI-75 (amélioration du score EASI d'au moins 75%), entre l'inclusion et la semaine 16.

Réponse clinique
Les résultats en fonction des différentes strates de poids à l'inclusion pour les schémas posologiques approuvés sont présentés dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Résultats de l'efficacité du dupilumab avec une administration concomitante de CST dans l'étude AD-1652 à la semaine 16 (population FAS) [a]

	Dupilumab 300 mg 1x/4 semaines[d] + CST	**Placebo + CST**	**Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines[e] + CST**	**Placebo + CST**
	(N = 122)	**(N = 123)**	**(N = 59)**	**(N = 62)**
	≥ 15 kg	**≥ 15 kg**	**≥ 30 kg**	**≥ 30 kg**
IGA 0 ou 1[b], % de répondeurs[c]	32,8 %[f]	11,4 %	39,0 %[h]	9,7 %
EASI-50, % de répondeurs[c]	91,0 %[f]	43,1 %	86,4 %[g]	43,5 %
EASI-75, % de répondeurs[c]	69,7 %[f]	26,8 %	74,6 %[g]	25,8 %
EASI-90, % de répondeurs[c]	41,8 %[f]	7,3 %	35,6 %[h]	8,1 %
EASI, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-82,1 % (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 %[g] (3,61)	-48,3 % (3,63)
Score NRS de prurit, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-54,6 %[f] (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 %[g] (4,01)	-25,0 % (3,95)
Score NRS de prurit (amélioration ≥ 4 points), % de répondeurs[c]	50,8 %[f]	12,3 %	61,4 %[g]	12,9 %
CDLQI, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-10,6[f] (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8[g] (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI (amélioration ≥ 6 points), % de répondeurs	77,3 %[g]	38,8 %	80,8 %[g]	35,8 %
POEM, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-13,6[f] (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6[g] (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM (amélioration ≥ 6 points), % de répondeurs	81,7 %[g]	32,0 %	79,3 %[g]	31,1 %

[a] la population FAS (Full Analysis Set) inclut tous les patients randomisés.
[b] un répondeur est défini comme un sujet avec un score IGA de 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi »).
[c] les patients ayant reçu un traitement de secours ou avec des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs.
[d] au jour 1, les patients ont reçu 600 mg de dupilumab (voir rubrique 5.2).
[e] au jour 1, les patients ont reçu 400 mg de dupilumab (poids à l'inclusion dans l'étude ≥ 30 kg).
[f] valeur de p < 0,0001 (statistiquement significative par rapport au placebo avec ajustement pour la multiplicité)
[g] valeurs de p nominales < 0,0001
[h] valeur de p nominale = 0,0002

Une plus grande proportion de patients randomisés dans le groupe dupilumab + CST avaient présenté une amélioration du score de prurit maximal NRS en comparaison au placebo + CST (définie par une amélioration ≥4 points à la semaine 4).

Dans les groupes dupilumab, une amélioration significative a été observée en termes de symptômes rapportés par les patients, d'impact de la DA sur le sommeil et la qualité de vie, tels que mesurés par les scores POEM, et CDLQI à 16 semaines en comparaison au placebo.

L'efficacité et la sécurité à long terme de dupilumab + CST chez les patients pédiatriques atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui avaient participé à des essais cliniques antérieurs portant sur l'association dupilumab + CST ont été évaluées 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. Certains patients recevant le schéma posologique dupilumab 300 mg 1x/4 semaines + CST ont montré un bénéfice clinique supplémentaire lors du passage au schéma posologique augmenté de dupilumab à 200 mg 1x/2 semaines + CST. Le profil de tolérance de

dupilumab chez les patients suivis pendant 52 semaine correspondait au profil de tolérance à la semaine 16 dans les études AD-1526 et AD-1652.

Population pédiatrique (âgée de 6 mois à 5 ans)

L'efficacité et la sécurité de dupilumab + CST chez les patients pédiatriques ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (AD-1539) chez 162 patients âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère (population en intention de traiter) définie par un score IGA ≥ 3 (sur une échelle de 0 à 4), un score EASI ≥ 16 (sur une échelle de 0 à 72) et une atteinte minimale de la surface corporelle (BSA) ≥ 10. Sur les 162 patients, 125 étaient atteints d'une forme sévère de la dermatite atopique, définie par un score IGA de 4. Les patients éligibles inclus dans cette étude présentaient auparavant une réponse insuffisante aux traitements topiques. L'inclusion a été stratifiée selon le poids corporel à l'inclusion (de ≥ 5 à < 15 kg et de ≥ 15 à < 30 kg).

Les patients dans le groupe dupilumab 1x/4 semaines + CST avec un poids corporel à l'inclusion compris entre ≥ 5 et < 15 kg ont reçu une dose initiale de 200 mg le jour 1, suivie de 200 mg 1x/4 semaines de la semaine 4 à la semaine 12. Les patients dont le poids corporel à l'inclusion était compris entre ≥ 15 et < 30 kg ont reçu une dose initiale de 300 mg le jour 1, suivie de 300 mg 1x/4 semaines de la semaine 4 à la semaine 12. 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 l'étude AD-1539, la moyenne d'âge était de 3,8 ans, le poids médian était de 16,5 kg, 38,9 % des patients étaient de sexe féminin, 68,5 % étaient de race blanche, 18,5 % étaient de race noire et 6,2 % étaient asiatiques. À l'inclusion, l'atteinte moyenne de la surface corporelle (BSA) était de 58,4 % et 15,5 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par des immunosuppresseurs non-stéroïdiens systémiques. Le score EASI moyen à l'inclusion dans l'étude était de 34,1 et la moyenne hebdomadaire du score quotidien de prurit maximal à l'inclusion était de 7,6 sur une échelle de 0 à 10. Globalement, 81,4 % des patients présentaient au moins une comorbidité allergique ; 68,3 % présentaient des allergies alimentaires, 52,8 % d'autres allergies, 44,1 % une rhinite allergique et 25,5 % un asthme.

Ces caractéristiques de la maladie à l'inclusion dans l'étude étaient comparables au sein des populations atteintes de dermatite atopique modérée à sévère et sévère.

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 score EASI-75 (amélioration d'au moins 75 % du score EASI) entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 16. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients avec un score IGA égal à 0 (« blanchi ») ou 1 (« presque blanchi ») à la semaine 16.

Réponse clinique

Les résultats de l'efficacité dans l'étude AD-1539 à la semaine 16 sont présentés dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Résultats de l'efficacité du dupilumab avec une administration concomitante de CST dans l'étude AD-1539 à la semaine 16 (population FAS) [a]

	Dupilumab 200 mg (de 5 à < 15 kg) ou 300 mg (de 15 à < 30 kg) 1x/4 semaines[d] + CST (population en ITT) (N = 83)[a]	Placebo + CST (population en ITT) (N = 79)	Dupilumab 200 mg (de 5 à < 15 kg) ou 300 mg (de 15 à < 30 kg) 1x/4 semaines[d] + CST (population atteinte de AD sévère) (N = 63)	Placebo + CST (population atteinte de AD sévère) (N = 62)
IGA 0 ou 1[b, c]	27,7 %[e]	3,9 %	14,3 %[f]	1,7 %
EASI-50, % de répondeurs[c]	68,7 %[e]	20,2 %	60,3 %[g]	19,2 %
EASI-75[c]	53,0 %[e]	10,7 %	46,0 %[g]	7,2 %
EASI-90[c]	25,3 %[e]	2,8 %	15,9 %[h]	0 %
EASI, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-70,0 %[e] (4,85)	-19,6 % (5,13)	-55,4 %[g] (5,01)	-10,3 % (5,16)
Score NRS de prurit maximal, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)*	-49,4 %[e] (5,03)	-2,2% (5,22)	-41,8[g] (5,35)	0,5 (5,40)
Score NRS de prurit maximal (amélioration ≥ 4 points) [c] *	48,1%[e]	8,9%	42,3%[i]	8,8%
Score NRS de la qualité du sommeil du patient, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)*	2,0[e] (0,25)	0,3 (0,26)	1,7[g] (0,25)	0,2 (0,25)
Score NRS de la douleur cutanée du patient, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)*	-3,9[e] (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4[g] (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)*	-12,9[e] (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6[g] (0,93)	-2,5 (0,95)

[a]la population FAS (*Full Analysis Set*) inclut tous les patients randomisés.
[b]un répondeur est défini comme un sujet avec un score IGA de 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi »).
[c]les patients ayant reçu un traitement de secours (62 % et 19 % dans les bras placebo et dupilumab, respectivement) ou avec des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs.
[d]au jour 1, les patients ont reçu 200 mg (de 5 à < 15 kg) ou 300 mg (de 15 à 30 kg) de dupilumab.
[e] valeurs de p < 0,0001,
[f]valeur de p nominale < 0,05,
[g]valeur de p nominale < 0,0001,
[h]valeur de p nominale < 0,005,
[i]valeur de p nominale < 0,001
* résultat rapporté par l'aidant

Une proportion significativement plus importante de patients randomisés dans le groupe dupilumab + CST a présenté une amélioration rapide du score NRS de prurit maximal en comparaison au placebo + CST (définie comme une amélioration ≥ 4 points dès la semaine 3 ; valeur de p nominale < 0,005) et la proportion de patients ayant présenté une amélioration du score NRS de prurit maximal a continué à augmenter pendant toute la période de traitement.

Dans cette étude, le dupilumab a amélioré de façon significative la qualité de vie liée à la santé telle que mesurée par les scores CDLQI (chez 85 patients âgés de 4 à 5 ans) et IDQOL (chez 77 patients âgés de 6 mois à 3 ans). Au sein de la population en intention de traiter, des variations moyennes (MC) plus importantes des scores CDLQI et IDQOL ont été mesurées à la semaine 16 par rapport à l'inclusion dans l'étude dans le groupe dupilumab + CST (-10,0 et -10,9) en comparaison au placebo + CST (-2,5 et -2,0), respectivement (p < 0,0001). Des améliorations similaires des scores CDLQI et IDQOL ont été observées dans la population atteinte de dermatite atopique sévère.

L'efficacité et la sécurité à long terme de dupilumab + CST chez les patients pédiatriques atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui avaient participé à des essais cliniques antérieurs portant sur l'association dupilumab + CST ont été évaluées 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. Le profil de tolérance du dupilumab chez les patients suivis jusqu'à la semaine 52 était similaire au profil de tolérance observé à la semaine 16 dans l'étude AD-1539.

Dermatite atopique des mains et des pieds (adultes et adolescents)

L'efficacité et la sécurité du dupilumab ont été évaluées dans un essai multicentrique de 16 semaines, randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlé versus placebo (AD-1924) chez 133 patients adultes et pédiatriques âgés de 12 à 17 ans présentant une dermatite atopique

modérée à sévère des mains et des pieds, définie par un score IGA (mains et pieds) ≥ 3 (sur une échelle allant de 0 à 4) et un score d'intensité maximale du prurit ≥ 4 (sur une échelle allant de 0 à 10) sur l'échelle d'évaluation numérique du prurit maximal (NRS) des mains et des pieds. Les patients éligibles présentaient auparavant une réponse insuffisante ou une intolérance au traitement de la dermatite atopique des mains et des pieds par voie topique.

Dans l'étude AD-1924, 38 % des patients étaient de sexe masculin, 80 % étaient de race blanche, 72 % des sujets avaient un score IGA (mains et pieds) de 3 à l'inclusion (dermatite atopique modérée des mains et des pieds) et 28 % des patients avaient un score IGA (mains et pieds) 4 à l'inclusion (dermatite atopique sévère des mains et des pieds). Le score NRS de prurit moyen hebdomadaire des mains et des pieds était de 7,1 à l'inclusion.

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients avec un score IGA des mains et des pieds égal à 0 (« blanchi ») ou 1 (« presque blanchi ») à la semaine 16. Le principal critère d'évaluation secondaire était la réduction du prurit, mesurée par le score NRS de prurit maximal des mains et des pieds (amélioration ≥ 4 points). Les autres résultats rapportés par les patients incluaient l'évaluation du score NRS (0-10) de douleur cutanée mains et pieds, le score NRS (0-10) de la qualité du sommeil, le score de qualité de vie dans le questionnaire d'eczéma de la main (0-117) (QoLHEQ) et le score de productivité au travail et de gêne des activités (WPAI) (0-100%).

La proportion de patients ayant un IGA (mains et pieds) de 0 à 1 à la semaine 16 était de 40,3 % pour le dupilumab et de 16,7 % pour le placebo (différence de traitement 23,6 % ; IC 95 % : 8,84 ; 38,42). La proportion de patients présentant une amélioration (réduction) du score NRS de prurit moyen hebdomadaire des mains et des pieds ≥ 4 à la semaine 16 était de 52,2 % pour le dupilumab et de 13,6 % pour le placebo (différence de traitement 38,6 % ; IC à 95 % : 24,06 ; 53,15).

Des améliorations plus importantes du score NRS de douleur cutanée mains et pieds, du score NRS de la qualité du sommeil, du score QoLHEQ et du score WPAI de la perte de productivité au travail et de la gêne des activités entre l'inclusion et la semaine 16 ont été observées dans le groupe dupilumab par rapport au groupe placebo (la variation moyenne des MC par rapport au placebo : - 4,66 vs -1,93 ($p < 0,0001$) ; 0,88 vs -0,00 ($p < 0,05$) ; - 40,28 vs -16,18 ($p < 0,0001$) ; -38,57 % vs - 22,83 % (valeur de p nominale < 0,001) et - 36,39 % vs - 21,26 % [valeur de p nominale < 0,001] respectivement.

Adultes atteints de dermatite atopique
Pour les données cliniques chez l'adulte atteint de dermatite atopique, veuillez-vous référez au Résumé des Caractéristiques du Produit 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 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/µl 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/µl, 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 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. La dose de corticostéroïdes oraux (CSO) a été optimisée pendant la période de sélection. Le traitement de fond initial était maintenu pendant l'étude. Cependant 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 type caucasien	78,2	82,9	93,8
Durée de l'asthme (ans), moyenne ± 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 ± 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 ± ET	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
VEMS moyen à l'inclusion dans l'étude, exprimé en pourcentage de la valeur prédite (%) (± ET)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% de réversibilité (± ET)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Score ACQ-5 moyen (± ET)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Score AQLQ moyen (± 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 (± 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 **(±** ET)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Numération moyenne d'éosinophiles à l'inclusion dans l'étude (± ET) en cellules/µl	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% de patients avec EOS ≥ 150 cellules/µL ≥ 300 cellules/µlL	 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
[a]la 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 µg 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/µl)

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[f] (0,34;0,58)	56%	264	0,37 (0,29; 0,48)	0,34[f] (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)		

[a]valeur de p = 0 ,0003 ; [b]valeur de p = 0,0001 ; [c]valeur de p = 0,0116 ; [d]valeur de p = 0,0024 ; [e]Valeur de p < 0,0001 (toutes statistiquement significatives par rapport au placebo avec ajustement pour la multiplicité) ; [f]valeur de p nominale < 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)		

[a]valeur de p nominale < 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 1).

Figure 1 : 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

QUEST: éosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/µL **QUEST: éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/µL** **QUEST: FeNO ≥ 25 ppb**

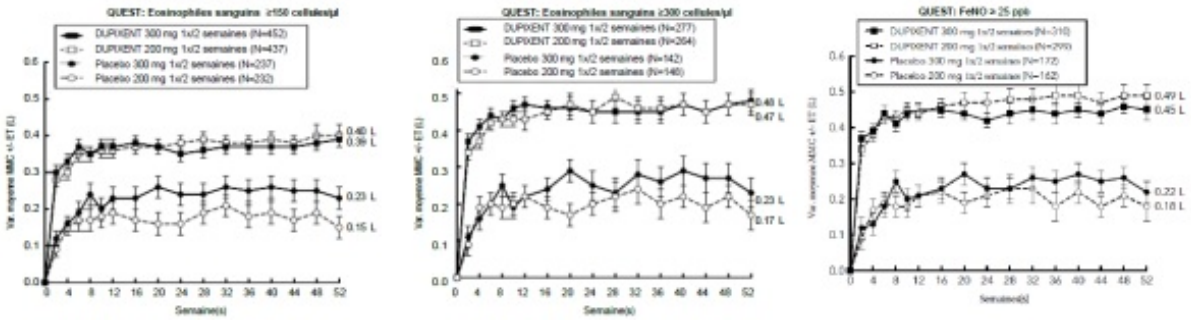


Tableau 15 : Variation moyenne du VEMS pré-bronchodilatateur entre l'inclusion et la semaine 12 des études DRI12544 et QUEST (taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion dans l'étude ≥ 150 cellules/µl et ≥ 300 cellules/µl)

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 (%)**	**Différence moyenne des MC vs placebo (IC à 95 %)**	**N**	**Différence moyenne des MC par rapport à l'inclusion L (%)**	**Différence moyenne des MC 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[f] (0,11 ; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21[f] (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)	

[a]valeur de p < 0 ,0001 ; [b]valeur de p = 0,0004 ; [c]valeur de p = 0,0008 ;
[d]valeur de p = 0,0063 ; [e]valeur de p < 0,0001 (toutes statistiquement significatives par rapport au placebo avec ajustement pour la multiplicité) ;
[f]valeur de p nominale < 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 (%)**	**Différence moyenne des MC vs placebo (IC à 95 %)**	**Différence moyenne des MC par rapport à l'inclusion L (%)**	**Différence moyenne des MC 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 %)	

[a]valeur de p nominale < 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, Tableau 17). 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

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	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	217	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 (%) Différence (% [IC à 95%]) (Dupilumab vs. placebo)	75,91 29,39[b] (15,67; 43,12)	46,51	79,4 36,83[b] (18,94; 54,71)	42,71	77,46 34,53[b] (19,08; 49,97)	42,93
% 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% ≥ 90% ≥ 75% ≥ 50% > 0% Aucune réduction ou augmentation de la dose de CSO, ou abandon de l'étude	 54,3 58,0 72,8 82,7 87,7 12,3	 33,3 34,8 44,9 55,1 66,7 33,3	 60,4 66,7 77,1 85,4 85,4 14,6	 31,7 34,1 41,5 53,7 63,4 36,6	 52,6 54,4 73,7 86,0 89,5 10,5	 28,1 29,8 36,8 50,9 66,7 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)	

[a]estimations de modèle par régression logistique
[b]valeur de p nominale<0,0001
[c]valeur de p nominale= 0,0001
[d]valeur de p nominale = 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.

Etude pédiatrique (âge de 6 à 11 ans ; VOYAGE)

L'efficacité et la sécurité d'emploi du dupilumab chez les patients pédiatriques ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo (VOYAGE) de 52 semaines chez 408 patients âgés de 6 à 11 ans, présentant un asthme modéré à sévère, traités par CSI à dose moyenne ou élevée et un médicament de fond ou uniquement par CSI à dose élevée. Les patients ont été randomisés pour recevoir une dose de dupilumab en fonction du poids corporel ≤ 30 kg ou > 30 kg (N = 273) ou le placebo correspondant (N = 135), toutes les deux semaines. L'efficacité a été évaluée dans des populations présentant une inflammation de type 2, définie comme des taux d'éosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/µL ou une FeNO ≥ 20 ppb.

Le critère d'évaluation principal était le taux annualisé d'exacerbation sévère pendant la période contrôlée par placebo de 52 semaines, et le critère d'évaluation secondaire majeur était la variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-bronchodilatateur en pourcentage de la valeur prédite, à la semaine 12. Les autres critères d'évaluation secondaires comprenaient la variation moyenne par rapport à l'inclusion des scores aux questionnaires ACQ-7-IA et PAQLQ(S)-IA et la proportion de patients répondeurs à ces scores .
Les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion dans l'étude VOYAGE sont présentées dans le Tableau 19 ci-dessous.

Tableau 19. Données démographiques et caractéristiques initiales de l'étude VOYAGE

Paramètre	ÉOS ≥ 150 cellules/µL ou FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	ÉOS ≥ 300 cellules/µL (N = 259)
Âge moyen (années) (ET)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% de femmes	34,3	32,8
% de type caucasien	88,6	87,3
Poids corporel moyen (kg)	36,09	35,94
Moyenne des exacerbations l'année précédente (± ET)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
Dose de CSI (%) Moyenne Élevée	 55,7 43,4	 54,4 44,4
VEMS (l) avant l'administration de la dose à l'inclusion (± ET)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur prédite (%) (± ET)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
% moyen de réversibilité (± ET)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Score ACQ-7-IA moyen (± ET)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Score PAQLQ(S)-IA moyen (± ET)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
% global d'antécédents médicaux de maladie atopique (DA %, RA %)	94 (38,9, 82,6)	96,5 (44,4, 85,7)
IgE totale médiane en UI/mL (± ET)	905,52 (1 140,41)	1 077,00 (1 230,83)
FeNO moyenne en ppb (± ET)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% patients avec FeNO ≥ 20 ppb	58	64,1
Numération moyenne des éosinophiles à l'inclusion (± ET) en cellules/µL	570 (380)	710 (360)
% de patients avec ÉOS ≥ 150 cellules/µL ≥ 300 cellules/µL	 94,6 74	 0 100

CSI = corticostéroïde inhalé ; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde ; ACQ-7-IA = Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered (Questionnaire sur le contrôle de l'asthme à 7 items, administré par l'interviewer) ; PAQLQ(S)-IA = Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities-Interviewer Administered (Questionnaire sur la qualité de vie des enfants asthmatiques avec des activités standardisées, administré par l'interviewer) ; DA = dermatite atopique ; RA = rhinite allergique ; ÉOS = éosinophiles sanguins ; FeNO = fraction de monoxyde d'azote expiré

Le dupilumab a réduit significativement le taux annualisé d'exacerbation sévère de l'asthme pendant la période de traitement de 52 semaines par

rapport au placebo dans la population atteinte d'inflammation de type 2 et dans la population définie par un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/µL ou par une FeNO ≥ 20 ppb à l'inclusion dans l'étude. Des améliorations cliniquement significatives du VEMS pré-bronchodilatateur en pourcentage de la valeur prédite ont été observées à la semaine 12. Des améliorations ont également été observées pour les scores ACQ-7-IA et PAQLQ(S)-IA à la semaine 24 et se sont maintenues à la semaine 52. Des taux plus élevés de patients répondeurs aux questionnaires lACQ-7-IA et PAQLQ(S)-IA ont été observés par rapport au placebo à la semaine 24. Les résultats d'efficacité de l'étude VOYAGE sont présentés dans le Tableau 20.

Dans la population présentant une inflammation de type 2, la variation moyenne des MC par rapport à l'inclusion du VEMS pré-bronchodilatateur à la semaine 12 était de 0,22 L dans le groupe dupilumab et de 0,12 L dans le groupe placebo, avec une différence moyenne des MC par rapport au placebo de 0,10 L (IC à 95 % : 0,04, 0,16). L'effet du traitement s'est maintenu pendant la période de traitement de 52 semaines, avec une différence moyenne des MC par rapport au placebo, à la semaine 52, de 0,17 L (IC à 95 % : 0,09, 0,24).

Dans la population définie par un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/µL à l'inclusion dans l'étude, la variation moyenne des MC par rapport à l'inclusion du VEMS pré-bronchodilatateur à la semaine 12 était de 0,22 l dans le groupe dupilumab et de 0,12 L dans le groupe placebo, avec une différence moyenne des MC par rapport au placebo de 0,10 L (IC à 95 % : 0,03, 0,17). L'effet du traitement a été maintenu au cours de la période de traitement de 52 semaines, avec une différence moyenne des MC par rapport au placebo, à la semaine 52, de 0,17 (IC à 95 % : 0,09, 0,26).

Dans les deux populations de l'analyse principale de l'efficacité, une amélioration rapide du FEF25-75 % et du VEMS/CVF a été observée (l'apparition d'une différence a été observée dès la semaine 2) et s'est maintenue pendant la période de traitement de 52 semaines, voir le Tableau 20.

Tableau 20 : Taux d'exacerbations sévères, variation moyenne par rapport à l'inclusion du VEMS, des taux de réponses évalués par les questionnaires ACQ-7-IA et PAQLQ(S)-IA dans l'étude VOYAGE

Traitement	**ÉOS ≥ 150 cellules/µl ou FeNO ≥ 20 ppb**			**ÉOS ≥ 300 cellules/µl**			**FeNO ≥ 20 ppb**		
Taux annualisé d'exacerbations sévères sur 52 semaines									
	N	**Taux (IC à 95 %)**	**Risque relatif (IC à 95 %)**	**N**	**Taux (IC à 95 %)**	**Risque relatif (IC à 95 %)**	**N**	**Taux (IC à 95 %)**	**Risque relatif (IC à 95 %)**
Dupilumab 100 mg 1x/2 semaines (< 30 kg)/ 200 mg 1x/2 semaines (≥ 30 kg)	236	0,305 (0,223, 0,416)	0,407[b] (0,274, 0,605)	175	0,235 (0,160, 0,345)	0,353[b] (0,222, 0,562)	141	0,271 (0,170, 0,432)	0,384[c] (0,227, 0,649)
Placebo	114	0,748 (0,542, 1,034)		84	0,665 (0,467, 0,949)		62	0,705 (0,421, 1,180)	
Variation moyenne par rapport à l'inclusion du VEMS en pourcentage de la valeur prédite à la semaine 12									
	N	**Δ moyenne des MC par rapport à l'inclusion**	**Différence moyenne des MC par rapport au placebo (IC à 95 %)**	**N**	**Δ moyenne des MC par rapport à l'inclusion**	**Différence moyenne des MC par rapport au placebo (IC à 95 %)**	**N**	**Δ moyenne des MC par rapport à l'inclusion**	**Différence moyenne des MC par rapport au placebo (IC à 95 %)**
Dupilumab 100 mg 1x/2 semaines (< 30 kg)/ 200 mg 1x/2 semaines (≥ 30 kg)	229	10,53	5,21[c] (2,14, 8,27)	168	10,15	5,32[d] (1,76, 8,88)	141	11,36	6,74[d] (2,54, 10,93)
Placebo	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
Variation moyenne par rapport à l'inclusion dans l'étude du FEF 25-75 % en pourcentage de la valeur prédite à la semaine 12									
	N	**Δ moyenne des MC par rapport à l'inclusion**	**Différence moyenne des MC par rapport au placebo (IC à 95 %)**	**N**	**Δ moyenne des MC par rapport à l'inclusion**	**Différence moyenne des MC par rapport au placebo (IC à 95 %)**	**N**	**Δ moyenne des MC par rapport à l'inclusion**	**Différence moyenne des MC par rapport au placebo (IC à 95 %)**

Dupilumab 100 mg 1x/2 semaines (< 30 kg)/ 200 mg 1x/2 semaines (≥ 30 kg)	229	16,70	11,93[e] (7,44, 16,43)	168	16,91	13,92[e] (8,89, 18,95)	141	17,96	13,97[e] (8,30, 19,65)
Placebo	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
Variation moyenne par rapport à l'inclusion du VEMS/CVF en %à la semaine 12									
	N	**Δ moyenne des MC par rapport à l'inclusion**	**Différence moyenne des MC par rapport au placebo (IC à 95 %)**	**N**	**Δ moyenne des MC par rapport à l'inclusion**	**Différence moyenne des MC par rapport au placebo (IC à 95 %)**	**N**	**Δ moyenne des MC par rapport à l'inclusion**	**Différence moyenne des MC par rapport au placebo (IC à 95 %)**
Dupilumab 100 mg 1x/2 semaines (< 30 kg)/ 200 mg 1x/2 semaines (≥ 30 kg)	229	5,67	3,73[e] (2,25, 5,21)	168	6,10	4,63[e] (2,97, 6,29)	141	6,84	4,95[e] (3,08, 6,81)
Placebo	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
ACQ-7-IA à la semaine 24[a]									
	N	**Taux de répondeurs en %**	**OR vs placebo (IC à 95 %)**	**N**	**Taux de répondeurs en %**	**OR vs placebo (IC à 95 %)**	**N**	**Taux de répondeurs en %**	**OR vs placebo (IC à 95 %)**
Dupilumab 100 mg 1x/2 semaines (< 30 kg)/ 200 mg 1x/2 semaines (≥ 30 kg)	236	79,2	1,82[g] (1,02, 3,24)	175	80,6	2,79[f] (1,43, 5,44)	141	80,9	2,60[g] (1,21, 5,59)
Placebo	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
PAQLQ(S)-IA à la semaine 24[a]									
	N	**répondeurs taux %**	**OR vs. placebo (IC à 95 %)**	**N**	**Taux de répondeurs en %**	**OR vs. placebo (IC à 95 %)**	**N**	**Taux de répondeurs en %**	**OR vs. placebo (IC à 95 %)**
Dupilumab 100 mg 1x/2 semaines (< 30 kg)/ 200 mg 1x/2 semaines (≥ 30 kg)	211	73,0	1,57 (0,87, 2,84)	158	72,8	1,84 (0,92, 3,65)	131	75,6	2,09 (0,95, 4,61)
Placebo	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

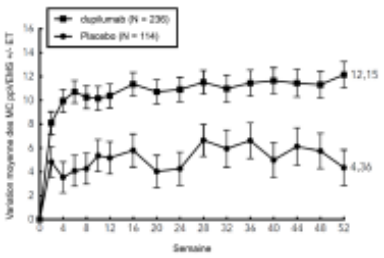
[a]le taux de répondeurs a été défini par une amélioration du score de 0,5 ou plus (échelle allant de 0 à 6 pour le questionnaire ACQ-7-IA et de 1 à 7 pour le questionnaire PAQLQ(S)) ; [b]valeur de p < 0,0001 ; [c]valeur de p < 0,001 ; [d]valeur de p < 0,01 (toutes statistiquement significatives par rapport au placebo avec ajustement pour la multiplicité) ; [e]valeur de p nominale < 0,0001 ; [f]valeur de p nominale < 0,01 ; [g]valeur de p nominale < 0,05

Des améliorations significatives du VEMS en pourcentage de la valeur prédite ont été observées dès la semaine 2 et se sont maintenues jusqu'à la semaine 52 dans l'étude VOYAGE.

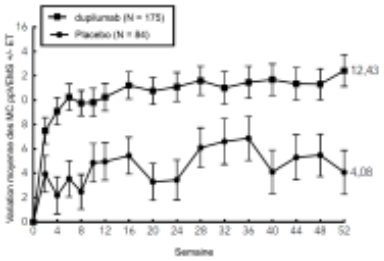
Les améliorations du VEMS en pourcentage de la valeur prédite au cours du temps dans l'étude VOYAGE sont présentées dans la Figure 2.

Figure 2 : Variation moyenne par rapport à l'inclusion du VEMS (L) pré-bronchodilatateur en pourcentage de la valeur prédite au cours du temps dans l'étude VOYAGE (taux d'éosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/µl ou FeNO ≥ 20 ppb à l'inclusion, taux d'éosinophiles à l'inclusion ≥ 300 cellules/µl et taux de FeNO à l'inclusion ≥ 20 ppb)

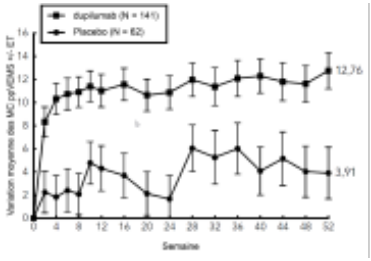
Taux d'éosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/µL ou FeNO ≥ 20 ppb à l'inclusion



Taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion ≥ 300 cellules/µL



FeNO ≥ 20 ppb à l'inclusion



Dans l'étude VOYAGE, dans la population présentant une inflammation de type 2, le nombre total moyen de cures de corticothérapie systémique par an pour traiter l'asthme a été réduit de 59,3 % par rapport au placebo (0,350 [IC à 95 % : 0,256, 0,477] contre 0,860 [IC à 95 % : 0,616, 1,200]). Dans la population définie par un taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion ≥ 300 cellules/µL, le nombre total moyen de cures de corticothérapie systémique par an pour l'asthme a été réduit de 66,0 % par rapport au placebo (0,274 [IC à 95 % : 0,188, 0,399] versus 0,806 [IC à 95 % : 0,563, 1,154]).

Le dupilumab a amélioré, à la semaine 52, l'état de santé général, mesuré par l'échelle visuelle analogique européenne de la qualité de vie à 5 dimensions pour les jeunes (EQ-VAS) chez les populations avec une inflammation de type 2 et un nombre d'éosinophiles sanguins à l'inclusion dans l'étude ≥ 300 cellules/µL ; la différence moyenne des MC par rapport au placebo était respectivement de 4,73 (IC à 95 % : 1,18, 8,28) et de 3,38 (IC à 95 % : -0,66, 7,43).

Le dupilumab a réduit, à la semaine 52, l'impact de l'asthme des patients pédiatriques sur la qualité de vie de l'aidant mesurée par le questionnaire de qualité de vie pour les enfants asthmatiques (Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire, PACQLQ) à la fois dans la population présentant une inflammation de type 2 et la population avec un taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion dans l'étude ≥ 300 cellules/µL ; la différence moyenne des MC par rapport au placebo était respectivement de 0,47 (IC à 95 % : 0,22, 0,72), et de 0,50 (IC à 95 % : 0,21, 0,79).

Étude d'extension à long terme (EXCURSION)

L'efficacité du dupilumab, mesurée comme critère secondaire, a été évaluée chez 365 enfants asthmatiques (âgés de 6 à 11 ans) dans le cadre de l'étude d'extension à long terme (EXCURSION). Une réduction durable des exacerbations nécessitant une hospitalisation et/ou des visites aux urgences, ainsi qu'une réduction de l'exposition aux corticostéroïdes oraux systémiques ont été observées. Des améliorations significatives de la fonction respiratoire ont été observées pour de multiples paramètres, notamment le VEMS en pourcentage de la valeur prédite, la CVF en pourcentage de la valeur prédite, le rapport VEMS/CVF et le DEM 25-75% en pourcentage de la valeur prédite. En outre, 75 % des patients ont atteint et/ou maintenu une fonction respiratoire normale avec un VEMS en pourcentage de la valeur prédite avant bronchodilatation > 80 % à la fin de l'étude EXCURSION. L'efficacité a été maintenue pendant une durée cumulative de traitement allant jusqu'à 104 semaines (VOYAGE et EXCURSION).

Enfants âgés de 1 à 11 ans atteints d'OeE

L'efficacité et la sécurité du dupilumab ont été évaluées chez des enfants âgés de 1 à 11 ans atteints d'œsophagite à éosinophiles dans une étude en deux parties d'une durée allant jusqu'à 52 semaines (EoE-KIDS Partie A et Partie B). Tous les patients inclus devaient être en échec à un traitement médicamenteux conventionnel (inhibiteurs de la pompe à protons), 77,5% ont été traités par un autre traitement médicamenteux conventionnel (corticoïdes topiques à avaler) avant inclusion, et 53,5% des patients étaient insuffisamment contrôlés, intolérants ou présentaient une contre-indication aux traitements par corticoïdes topiques à avaler. Les patients éligibles avaient des éosinophiles intraépithéliaux ≥ 15 par champ de forte puissance (eos/hpf) malgré un traitement par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), soit avant, soit pendant la période de sélection et des antécédents de signes et de symptômes d'OeE. La partie A était une étude d'une durée de 16 semaines, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique, contrôlée par placebo. La partie B était une période d'extension avec traitement actif évaluant les schémas thérapeutiques de dupilumab pendant 36 semaines supplémentaires.

La partie A a évalué le dupilumab versus placebo avec des schémas posologiques basés sur le poids corporel (≥ 5 à < 15 kg (100 mg 1x/2 semaines), ≥ 15 à < 30 kg (200 mg 1x/ 2 semaines) et ≥ 30 à <60 kg (300 mg 1x/2 semaines). Le schéma posologique recommandé pour le dupilumab a été sélectionné pour les enfants âgés de 1 à 11 ans pesant ≥ 40 kg (300 mg par semaine) sur la base de simulations avec un modèle pharmacocinétique de population correspondant aux expositions des adultes et patients pédiatriques âgés de 12 à 17 ans avec une OeE et recevant 300 mg une fois par semaine, pour lesquels une efficacité histologique et symptomatique a été observée [voir rubrique 5.1 et rubrique 5.2].

Un total de 71 patients a été inclus dans la partie A. L'âge moyen était de 7 ans (de 1 à 11 ans), le poids médian était de 24,8 kg, 74,6% des patients étaient de sexe masculin, 87,3% étaient blancs, 9,9 % étaient noirs, et 1,4% étaient asiatiques. Un total de 55 patients de la partie A ont poursuivi dans la partie B.

Le critère principal d'efficacité dans la partie A était la proportion de patients atteignant une rémission histologique définie par un nombre maximal d'éosinophiles intraépithéliaux œsophagiens ≤ 6 eos/hpf à la semaine 16. Les critères secondaires incluaient la proportion de patients atteignant un nombre maximal d'éosinophiles intraépithéliaux œsophagiens < 15 eos/hpf et une modification par rapport à la visite d'inclusion des paramètres suivants : nombre maximal d'éosinophiles intraépithéliaux œsophagiens (eos/hpf), variation absolue du score moyen du système d'évaluation histologique EoEHSS, variation absolue du score moyen de stade de l'EoEHSS et variation absolue du score de référence endoscopique de l'œsophagite à éosinophiles (EoE-EREFS). L'impact sur les signes d'OeE a été mesuré en utilisant les résultats rapportés par les observateurs ; le questionnaire des soignants portant sur les signes/symptômes pédiatriques (PESQ-C) a évalué la proportion de jours avec un ou plusieurs signes d'OeE et le score des symptômes d'œsophagite éosinophilique pédiatrique (PEESS) a évalué la fréquence et la sévérité des signes d'OeE.

Les résultats d'efficacité pour la Partie A sont présentés dans le Tableau 21 et ci-dessous.

Tableau 21 : Résultats d'efficacité du dupilumab à la semaine 16 chez les sujets âgés de 1 à 11 ans atteints d'OeE (EoE KIDS Partie A)

	Dupilumab [a] N=37	Placebo N=34	Différence par rapport au placebo (IC à 95%)
Critère d'évaluation primaire			
Proportion de patients atteignant une rémission histologique (nombre maximal d'éosinophiles intraépithéliaux oesophagiens ≤ 6 eos/hpf), n (%)[b]	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19 ; 80,85)
Critères d'évaluation secondaires			
Proportion de sujets atteignant un pic du nombre d'éosinophiles oesophagiens intraépithéliaux < 15 eos/hpf, n (%)[b]	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07 ; 94,10)
Pourcentage de variation par rapport à la visite d'inclusion du nombre maximal d'éosinophiles intrapépithéliaux oesophagiens (eos/hpf), MC moyen (ES)[c]	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25 ; -74,90)
Variation absolue du score de grade EoEHSS (0-3[d]) par rapport à la visite d'inclusion, MC moyen (ES)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0.902 (-1,03 ; -0,77)
Variation absolue du score de stage EoEHSS (0-3[d]) par rapport à la visite d'inclusion, MC moyen (ES)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,05)	-0,883 (-1,01 ; -0,76)
Variation absolue du score de référence endoscopique de l'œsophagite à éosinophiles EoE-EREFFS (0-18[e]) par rapport à la visite d'inclusion, MC moyen (ES)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94 ; -2,63)

[a] DUPIXENT a été évalué par paliers de doses en fonction du poids corporel : ≥ 5 à < 15 kg (100 mg 1x/2 semaines), ≥ 15 à < 30 kg (200 mg 1x/2 semaines) et ≥ 30 à < 60 kg (300 mg 1x/2semaines).
[b] Pour la rémission histologique, la différence en pourcentage est estimée selon la méthode de Mantel-Haenszel, en adjustant en fonction du groupe de poids initial (≥5 à < 15 kg, ≥ 15 à < 30 kg et ≥ 30 à < 60 kg).
[c] La différence de variation absolue ou de variation en pourcentage est estimée en utilisant le modèle ANCOVA avec une valeur de base comme covariable et le traitement, le groupe de poids initial (≥5 à <15 kg, ≥15 à <30 kg et ≥30 à < 60 kg) comme facteurs fixes.
[d] Les scores EoEHSS sont compris entre 0 et 3 ; les scores plus élevés indiquent une sévérité et une extension des anomalies histologiques.
[e] Les scores globaux EoE-EREFS sont compris entre 0 et 18 ; les scores plus élevés indiquent une aggravation de l' inflammation endoscopique et des résultats de remodelage.

Dans la partie A, une proportion plus importante de patients randomisés dans le groupe dupilumab a obtenu une rémission histologique (nombre maximal d'éosinophiles intraépithéliaux œsophagiens de ≤ 6 eos/hpf) par rapport au placebo. La proportion de sujets présentant une rémission histologique observée après 16 semaines de traitement dans la Partie A a été maintenue pendant 52 semaines dans la Partie B.

Une amélioration quantitative du nombre de jours avec 1 ou plusieurs signes d'OeE (PESQ-C) a été observée après 16 semaines de traitement par le dupilumab dans la Partie A et a été maintenue pendant 52 semaines dans la Partie B.

Une amélioration nominale significative de la fréquence et de la sévérité des signes d'OeE (PEESS-Version Aidant) a été observée après 16 semaines de traitement dans la Partie A. Le PEESS-Version Aidant n'a pas été mesuré dans la Partie B.

Adultes et adolescents atteints d'oesophagite à éosinophiles

Pour les données cliniques chez les adultes et les adolescents atteints d'oesophagite à éosinophiles, veuillezvous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du dupilumab 300 mg.

Efficacité clinique dans l'urticaire chronique spontanée (UCS)

Le programme de développement pour l'urticaire chronique spontanée (UCS) comprenait trois études randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentriques, contrôlées contre placebo, avec une période de traitement de 24 semaines (étude CUPID A, étude CUPID B et étude CUPID C). Dans toutes les études cliniques sur l'urticaire chronique spontanée (UCS), le dupilumab a été utilisé en association avec des antihistaminiques H1. L'efficacité du dupilumab chez les patients atteints d'UCS est étayée par les études CUPID A et C, qui ont inclus des patients adultes et pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans) qui étaient symptomatiques malgré l'utilisation d'antihistaminiques H1 et naïfs de traitements anti-IgE. La sécurité du dupilumab chez les patients atteints d'UCS est étayée par les études CUPID A, B et C. Dans les études CUPID, les patients du groupe dupilumab ont reçu des injections sous-cutanées de dupilumab 600 mg au Jour 1, suivies de 300 mg toutes les deux semaines (1x/2 semaines). Les patients adolescents pesant < 60 kg ont reçu du dupilumab 400 mg au Jour 1, suivi de 200 mg toutes les deux semaines (1x/2 semaines).

Études CUPID A et C

Les études CUPID A et C ont évalué l'efficacité du dupilumab chez des participants atteints d'UCS qui étaient symptomatiques malgré l'utilisation

d'antihistaminiques H1 et naïfs de traitement anti-IgE. Ces études ont inclus 289 patients âgés de 6 ans et plus qui ont été randomisés pour recevoir du dupilumab toutes les deux semaines (N=144) ou un placebo (N=145) en complément d'un traitement de fond par antihistaminique.

Le critère d'évaluation principal d'efficacité était la variation par rapport à l'inclusion du score d'activité de l'urticaire sur 7 jours (UAS7 *Urticaria Activity Score*) à la semaine 24. La sévérité de la maladie a été mesurée par le score hebdomadaire d'activité de l'urticaire (UAS7, échelle de 0 à 42), qui est un composite du score hebdomadaire de sévérité du prurit (ISS7 *Itch Severity Score*, échelle de 0 à 21) et du score hebdomadaire du nombre de papules urticariennes (HSS7 *Hives Severity Score*, échelle de 0 à 21).

Le critère d'évaluation secondaire clé était la variation par rapport à l'inclusion du score de sévérité du prurit sur 7 jours (ISS7) à la semaine 24. Le score ISS7 était défini comme la somme des scores quotidiens de sévérité du prurit (ISS) enregistrés au même moment de la journée pendant une période de 7 jours, allant de 0 à 21.

Les autres critères d'évaluation secondaires comprenaient la variation par rapport à l'inclusion du score du nombre de papules urticariennes sur 7 jours (HSS7) à la semaine 24 et la proportion de patients atteignant un score UAS7≤6 et un score UAS7=0 à la semaine 24.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des études CUPID A et C sont présentées dans le Tableau 22 ci-dessous.

Tableau 22 : Données démographiques et caractéristiques à l'inclusion dans les études CUPID A et C

Paramètre	**CUPID Étude A (N=138)**	**CUPID Étude C (N=151)**	**Regroupées (N = 289)**
Âge (ans), moyenne (ET)	41,3 (15,5)	44,7 (16,9)	43,1 (16,3)
% d'hommes	34,1	29,8	31,8
IMC (kg/m^2), moyenne (ET)	27,67 (6,47)	26,81 (6,16)	27,22 (6,31)
Durée de la maladie (ans), moyenne (ET)	5,7 (8,5)	6,5 (9,8)	6,1 (9,2)
Score UAS7 à l'inclusion, moyenne (ET)	31,3 (7,7)	28,3 (7,5)	29,8 (7,7)
Activité sévère de l'UCS (UAS7 ≥ 28)	70,3	59,6	64,7
Score ISS7 à l'inclusion, moyenne (ET)	15,9 (4,0)	15,1 (3,8)	15,5 (3,9)
Score HSS7 à l'inclusion, moyenne (ET)	15,4 (4,3)	13,2 (4,7)	14,2 (4,7)
Score UCT à l'inclusion, moyenne (ET)	3,7 (2,3)	5,2 (3,2)	4,5 (2,9)
Taux médian d'IgE totales à l'inclusion (UI/ml)	101,0	107,3	103,0

Les résultats des critères d'évaluation principaux et secondaires des études CUPID A et C sont présentés dans le Tableau 23.

Tableau 23 : Résultats des critères d'évaluation principaux et secondaires des études CUPID A et C

	ETUDE CUPID A			ETUDE CUPID C		
	Dupilumab (N=70)	**Placebo (N=68)**	**Différence (IC à 95 %) pour Dupilumab vs Placebo[b]**	**Dupilumab (N=74)**	**Placebo (N=77)**	**Différence (IC à 95 %) pour Dupilumab vs Placebo[b]**
Critère d'évaluation principal						
Variation par rapport à l'inclusion du score UAS7 à la semaine 24[a]	-20,53 (1,76)	-12,00 (1,81)	-8,53 (-13,16 ; -3,90)	-15,86 (2,66)	-11,21 (2,65)	-4,65 (-8,65 ; - 0,65)
Critères d'évaluation secondaires						
Variation par rapport à l'inclusion du score ISS7 à la semaine 24[a]	-10,24 (0,91)	-6,01 (0,94)	-4,23 (-6,63 ; -1,84)	-8,64 (1,41)	-6,10 (1,40)	-2,54 (-4,65 ; -0,43)
Variation par rapport à l'inclusion du score HSS7 à la semaine 24[a]	-10,28 (0,91)	-5,90 (0,93)	-4,38 (-6,78 ; -1,98)	-7,27 (1,32)	-5,11 (1,31)	-2,17 (-4,15 ; -0,19)
	Dupilumab (N=70)	**Placebo (N=68)**	**Odds ratio (IC à 95 %) pour Dupilumab vs Placebo[b]**	**Dupilumab (N=74)**	**Placebo (N=77)**	**Odds ratio (IC à 95 %) pour Dupilumab vs Placebo[b]**
Proportion de patients avec un score UAS7 ≤6 à la semaine 24[a]	32 (45,7)	16 (23,5)	2,848 (1,301 ; 6,234)	30 (40,5)	18 (23,4)	3,137 (1,371 ; 7,176)
Proportion de patients avec un score UAS7 = 0 à la semaine 24[a]	22 (31,4)	9 (13,2)	2,908 (1,173 ; 7,209)	22 (29,7)	14 (18,2)	2,677 (1,127 ; 6,359)

[a] Les valeurs présentées sont les variations moyennes des moindres carrés (MC) par rapport à l'inclusion (ET) pour les variables continues et le nombre et pourcentage de répondeurs pour les variables binaires.
[b] La différence est la différence des moyennes des MC pour les variables continues et odds ratio pour les variables binaires.

Le traitement par dupilumab a conduit à une amélioration au cours du temps du score UAS7 pendant la période de traitement de 24 semaines (Figure 3).

Figure 3 : Variation moyenne des MC par rapport à l'inclusion du score UAS7 jusqu'à la semaine 24 dans les études CUPID A et C, population ITT

Fig 3a. Etude A

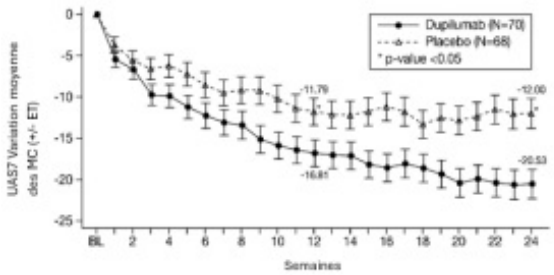
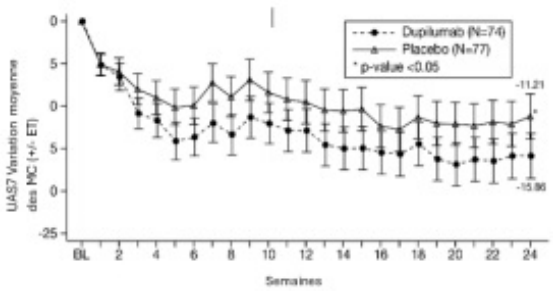


Fig 3b. Etude C



Une amélioration similaire des scores HSS7 et ISS7 a été observée sur 2

Population pédiatrique
Dermatite atopique
La sécurité et l'efficacité du dupilumab ont été évaluées chez des patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus atteints de dermatite atopique. L'utilisation du dupilumab dans ce groupe d'âge est étayée par l'étude AD-1526 qui a inclus 251 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère, par l'étude AD-1652 qui a inclus 367 patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans atteints de dermite atopique

sévère et par l'étude AD-1539 qui a inclus 162 enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique modéré à sévère (125 patients étaient atteints d'une forme sévère de dermatite atopique). Son utilisation à long terme est étayée par l'étude AD-1434 qui a inclus 823 patients pédiatriques âgés de 6 mois à 17 ans, dont 275 adolescents, 368 enfants âgés de 6 à 11 ans et 180 enfants âgés de 6 mois à 5 ans. La sécurité et l'efficacité étaient généralement comparables chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans, les enfants âgés de 6 à 11 ans, les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) et adultes atteints de dermatite atopique (voir rubrique 4.8). La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques âgés de < 6 mois atteints de dermatite atopique.

Asthme
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. Le profil de tolérance 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.

Au total, 408 enfants âgés de 6 à 11 ans présentant un asthme modéré à sévère ont été inclus dans l'étude VOYAGE, qui évaluait des doses de 100 mg 1x/2 semaines et de 200 mg 1x/2 semaines. L'efficacité du dupilumab 300 mg 1x/4 semaines chez des enfants âgés de 6 à 11 ans est extrapolée à partir de l'efficacité des doses de 100 mg et 200 mg 1x/2 semaines de l'étude VOYAGE et des doses de 200 mg et 300 mg 1x/2 semaines chez les adultes et les adolescents (étude QUEST). Les patients ayant terminé la période de traitement de l'étude VOYAGE pouvaient participer à l'étude d'extension en ouvert (EXCURSION). Dix-huit patients (≥ 15 kg à < 30 kg) sur 365 patients ont été exposés à une dose de 300 mg 1x/4 semaines dans cette étude, et le profil de sécurité d'emploi était similaire à celui observé dans l'étude VOYAGE. La sécurité d'emploi et l'efficacité chez les patients pédiatriques âgés de < 6 ans atteints d'asthme n'ont pas été établies.

Oesophagite à éosinophiles

La sécurité et l'efficacité du dupilumab dans le traitement de l'OeE ont été établies chez des patients pédiatriques âgés de 1 à 17 ans. L'utilisation du dupilumab dans cette population est soutenue par des études adéquates et bien contrôlées et des données pharmacocinétiques supplémentaires. Un total de 72 patients pédiatriques âgés de 12 à 17 ans ont reçu 300 mg de dupilumab une fois par semaine ou un placebo pendant 24 semaines (parties A et B de l'étude TREET). Parmi eux, 37 patients ont été traités par le dupilumab dans les parties A et B ; 34 ont poursuivi le traitement avec 300 mg une fois par semaine pendant 28 semaines supplémentaires (partie C de l'étude TREET). Un total de 71 patients pédiatriques âgés de 1 à 11 ans ont reçu 100 mg de dupilumab 1x/2 semaines, 200 mg 1x/2 semaines, 300 mg 1x/2 semaines ou le placebo pendant 16 semaines (EoE KIDS Partie A). Parmi ceux-ci, 37 ont été traités par le dupilumab dans la partie A, tous ont poursuivi le traitement avec ces schémas thérapeutiques pendant 36 semaines supplémentaires (EoE KIDS Partie B). L'utilisation du dupilumab 300 mg une fois par semaine chez les patients âgés de 1 à 11 ans présentant une OeE avec un poids corporel ≥ 40 kg est également étayée par une analyse pharmacocinétique de population [voir rubrique 5.1]. La sécurité d'emploi et l'efficacité du dupilumab chez l'adulte et l'enfant étaient similaires [voir rubrique 4.8 et 5.1].

Urticaire chronique spontanée

La sécurité et l'efficacité du dupilumab dans le traitement de l'UCS ont été établies chez les patients pédiatriques âgés de 2 à 17 ans.

La sécurité et l'efficacité chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans atteints d'UCS n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2).

Au total, 12 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints d'UCS ont été inclus dans les études CUPID A, B et C ont reçu 200 mg de dupilumab 1x/2 semaines (30 kg à <60 kg), 300 mg 1x/2 semaines (≥60 kg) ou un placebo. L'efficacité du dupilumab dans le traitement de l'UCS chez les adolescents est basée sur l'extrapolation de l'efficacité chez les adultes atteints de cette pathologie. La posologie recommandée chez l'adulte et l'adolescent est basée sur le poids corporel.

Un total de 20 patients pédiatriques âgés de 2 à 11 ans atteints d'UCS ont été inclus dans les études CUPID (A et C) et PKM16982.
Parmi eux, 18 enfants ont reçu du dupilumab [200 mg 1x/4 semaines (5 kg à < 15 kg), 300 mg 1x/4 semaines (15 kg à < 30 kg), ou 200 mg 1x/2 semaines (30 kg à < 60 kg)], et 2 ont reçu un placebo. L'efficacité du dupilumab dans le traitement de l'UCS chez les patients pédiatriques âgés de 2 à 11 ans est fondée sur l'extrapolation de l'efficacité chez les adultes atteints de cette pathologie. La posologie recommandée chez les patients pédiatriques est basée sur le poids corporel.

L'efficacité du dupilumab dans le traitement de l'UCS chez les enfants âgés de 2 à 11 ans est en outre étayée par l'étude PKM16982, qui a inclus 15 patients, ayant reçu 200 mg 1x/4 semaines (N = 1), 300 mg 1x/4 semaines (N = 6) ou 200 mg 1x/2 semaines (N = 8).

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 l'asthme (voir rubrique 4.2 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 polypose naso-sinusienne, du prurigo nodulaire, et de la bronchopneumopathie chronique obstructive et de la pemphigoïde bulleuse (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du dupilumab est similaire chez les patients atteints de dermatite atopique, d'asthme, d'œsophagite à éosinophiles et d'UCS.

Absorption

Après l'injection sous-cutanée (SC) d'une dose unique de 75 à 600 mg de dupilumab chez les adultes, 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 d'UCS, 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 toutes les deux semaines. Dans les essais cliniques, la moyenne ± ET des concentrations résiduelles à l'état d'équilibre variait de 69,2 ± 36,9 µg/mL à 80,2 ± 35,3 µg/mL pour une dose de 300 mg et de 29,2 ± 18,7 à 36,5 ± 22,2 µg/mL pour une dose de 200 mg administrée toutes les deux semaines chez les adultes.

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-4Rα.
Après la dernière dose à l'état d'équilibre de 300 mg 1x/semaine, de 300 mg 1x/2 semaines, de 200 mg 1x/2 semaines, de 300 mg 1x/4 semaines ou de 200 mg 1x/4 semaines, les délais médians de dimunition en-dessous de la limite inférieure de détection, déterminés par l'analyse de PK de population, variaient de 9 à 13 semaines pour les adultes et les adolescents et étaient environ 1,5 fois et 2,5 fois plus longs chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans et de moins de 6 ans, respectivement.

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 1 539 patients atteints de dermatite atopique, incluant des patients présentant une dermatite atopique des mains et des pieds exposés au dupilumab dans une étude de phase 2 de recherche de dose ou des études de phase 3 contrôlées versus placebo, 71 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 atteints de dermatite atopique, 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.

Parmi les 198 patients atteints d'UCS exposés au dupilumab, un total de 30 patients étaient âgés de 65 ans et plus, dont 7 patients âgés de 75 ans et plus. L'efficacité et la sécurité dans ce groupe d'âge étaient similaires à celles observées dans la population globale de l'étude.

Origine ethnique
Aucune corrélation entre la origine ethnique 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

Dermatite atopique

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, l'âge n'a pas affecté la clairance du dupilumab chez les adultes et les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans. Chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois à 5 ans, la clairance augmente avec l'âge mais est prise en compte dans le schéma posologique recommandé.

La pharmacocinétique du dupilumab n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques (âgés < 6 mois) ou ayant un poids corporel < 5 kg 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) soit 300 mg (≥ 60 kg), la moyenne ± ET des concentrations résiduelles du dupilumab à l'état d'équilibre était de 54,5 ± 27,0 µg/mL.

Pour les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique et recevant 300 mg une fois toutes les 4 semaines (1x/4 semaines) (≥ 15 kg) dans l'étude AD-1652, la moyenne ± ET des concentrations résiduelles du dupilumab à l'état d'équilibre était de 76,3 ± 37,2 µg/mL. A la semaine 16 dans l'étude AD-1434 chez les enfants âgés de 6 à 11 ans qui ont commencé à 300 mg toutes les 4 semaines (1x/4 semaines) (≥ 15 kg), et dont les doses ont été augmentées à 200 mg toutes les deux semaines (1x/2 semaines) (≥ 15 kg et < 60 kg) ou à 300 mg toutes les 2 semaines (≥ 60 kg), la moyenne ± ET des concentrations résiduelles à l'état d'équilibre était de 108 ± 53,8 µg/mL. Pour les enfants âgés de 6 à 11 ans recevant 300 mg 1x/4 semaines, les doses initiales de 300 mg aux jours 1 et 15 ont conduit une exposition à l'état d'équilibre similaire à une dose initiale de 600 mg au jour 1, selon la simulation pharmacocinétique.

Pour les enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique et recevant 300 mg (≥ 15 à < 30 kg) ou 200 mg (≥ 5 à < 15 kg) une fois toutes les 4 semaines (1x/4 semaines), la moyenne ± ET des concentrations résiduelles du dupilumab à l'état d'équilibre était de 110 ± 42,8 µg/mL et de 109 ± 50,8 µg/mL, respectivement.

Asthme
La pharmacocinétique du dupilumab chez des patients pédiatriques (< 6 ans) atteints d'asthme n'a pas été étudiée.

Au total, 107 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un asthme ont été inclus dans l'étude QUEST. La moyenne ± ET des concentrations résiduelles à l'état d'équilibre de dupilumab étaient respectivement de 107 µg/mL ± 51,6 µg/mL et 46,7 µg/mL ± 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.

Dans l'étude VOYAGE, la pharmacocinétique du dupilumab a été étudiée après une administration sous-cutanée de 100 mg 1x/2 semaines (pour 91 enfants pesant < 30 kg) ou de 200 mg 1x/2 semaines (pour 179 enfants pesant ≥ 30 kg) chez 270 patients présentant un asthme modéré à sévère. Le volume de distribution du dupilumab d'environ 3,7 L a été estimé par l'analyse de la pharmacocinétique de population. Les concentrations à l'état d'équilibre ont été atteintes à la semaine 12. La concentration résiduelle moyenne ± ET à l'état d'équilibre était de 58,4 ± 28,0 µg/mL et 85,1 ± 44,9 µg/mL, respectivement. Une étude de simulation d'une dose sous-cutanée de 300 mg 1x/4 semaines chez des enfants âgés de 6 à 11 ans ayant un poids corporel compris entre ≥ 15 kg et < 30 kg et entre ≥ 30 kg et < 60 kg a entraîné des concentrations résiduelles à l'état d'équilibre prédites similaires aux concentrations résiduelles observées pour une dose de respectivement 200 mg 1x/2 semaines (≥ 30 kg) et de 100 mg 1x/2 semaines (< 30 kg). En outre, l'étude de simulation d'une dose sous-cutanée de 300 mg 1x/4 semaines chez des enfants âgés de 6 à 11 ans ayant un poids corporel compris entre ≥ 15 kg et < 60 kg a entraîné des concentrations résiduelles à l'état d'équilibre prédites similaires à celles dont l'efficacité a été démontrée chez les adultes et les adolescents. Après la dernière dose à l'état d'équilibre, le délai médian pour obtenir une diminution des concentrations de dupilumab en dessous de la limite inférieure de détection, estimé par l'analyse de pharmacocinétique de population, était de 14 à 18 semaines pour une dose de 100 mg 1x/2 semaines, de 200 mg 1x/2 semaines ou de 300 mg 1x/4 semaines.

Œsophagite à éosinophiles

Dans une étude clinique (EoE KIDS Partie A), la pharmacocinétique du dupilumab a été étudiée chez 36 enfants âgés de 1 à 11 ans atteints d'OeE et traités par le dupilumab [>5 à <15 kg (100 mg 1x/2 semaines), ≥15 à <30 kg (200 mg 1x/2 semaines), et ≥ 30 à < 60 kg (300 mg 1x/2 semaines)], la concentration résiduelle moyenne du dupilumab ± ET à l'état d'équilibre était de 163±60,8 mcg/ml.

Des simulations chez des patients pédiatriques âgés de 1 à 11 ans ont été réalisées à l'aide d'un modèle pharmacocinétique de population afin de prédire les concentrations résiduelles de dupilumab à l'état d'équilibre, comme suit : ≥ 15 à < 30 kg recevant 200 mg 1x/2 semaines (170±78 mcg/ml) ; ≥ 30 à < 40 kg recevant 300 mg 1x/2 semaines (158±63 mcg/ml) ; ou ≥ 40 kg recevant 300 mg une fois par semaine (276±99 mcg/ml). Les concentrations résiduelles à l'état d'équilibre ont également été simulées pour des patients adultes et pédiatriques âgés de 12 à 17 ans et les patients de ≥ 30 à <40 kg recevant 300 mg 1x/2 semaines(159±61 mcg/ml).

Urticaire chronique spontanée

L'utilisation du dupilumab 200 mg 1x/4 semaines, 300 mg 1x/4 semaines ou 200 mg 1x/2 semaines chez les patients pédiatriques âgés de 2 à 11 ans atteints d'UCS et ayant un poids corporel < 60 kg est basée sur une analyse pharmacocinétique de population.

La pharmacocinétique chez les enfants (< 2 ans) atteints d'UCS n'a pas été établie.

Au total, 12 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints d'UCS ont été inclus dans les études CUPID A, B et C. La concentration résiduelle observée à l'état d'équilibre chez les 5 adolescents atteints d'UCS qui ont reçu 300 mg de dupilumab 1x/2 semaines ou 200 mg 1x/2 semaines pendant 24 semaines se situait dans l'intervalle des concentrations résiduelles individuelles à l'état d'équilibre chez les patients adultes atteints d'UCS qui ont reçu 300 mg de dupilumab 1x/2 semaines pendant 24 semaines.

Un total de 20 enfants âgés de 2 à 11 ans atteints d'UCS ont été inclus dans les études PKM16982 et CUPID (A et C). À la semaine 24, la concentration résiduelle moyenne à l'état d'équilibre ± ET observée chez les 18 patients pédiatriques âgés de 2 à 11 ans ayant reçu dupilumab 200 mg 1x/4 semaines, 300 mg 1x/4 semaines ou 200 mg 1x/2 semaines était de 91,1 ± 39,4 mcg/ml.

5.3 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 doses 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 4.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Monochlorhydrate de L-arginine
L-histidine
Monochlorhydrate de L-histidine monohydraté
Polysorbate 80 (E 433)
Acétate de sodium trihydraté
Acide acétique glacial (E 260)
Saccharose
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Le cas échéant, la seringue préremplie ou le stylo prérempli peut être sorti(e) du réfrigérateur et conservé(e) dans sa boîte pendant au maximum 14 jours, à température ambiante n'excédant pas 25 °C, à l'abri de la lumière. La date de retrait du réfrigérateur doit être inscrite dans l'espace prévu à cet effet sur le conditionnement extérieur. La boîte doit être éliminée si elle est laissée hors du réfrigérateur plus de 14 jours ou si la date de péremption est dépassée.

6.4 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.

6.5 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 gauge 12,7 mm (½ pouce), sertie en acier inoxydable à parois minces.

Conditionnements :

- 1 seringue préremplie
- 2 seringues préremplies
- 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 gauge 12,7 mm (½ pouce), sertie en acier inoxydable à parois minces.

Le stylo prérempli est disponible soit avec un capuchon rond et une fenêtre de visualisation ovale entourée d'une flèche, soit avec un capuchon carré avec des stries et une fenêtre de visualisation ovale sans flèche.

Conditionnement :

- 1 stylo prérempli
- 2 stylos préremplis
- 6 stylos préremplis
- Conditionnement multiple contenant 6 stylos préremplis (2 boîtes de 3)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Des instructions complètes pour l'administration de Dupixent en seringue préremplie ou en stylo prérempli figurent à la fin de la notice.

La solution doit être claire ou légèrement opalescente, incolore ou jaune pâle. Si la solution est trouble, décolorée ou contient des particules visibles, la solution 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.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82, avenue Raspail
94250 Gentilly
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1229/009
EU/1/17/1229/010
EU/1/17/1229/012
EU/1/17/1229/013
EU/1/17/1229/014
EU/1/17/1229/016
EU/1/17/1229/023
EU/1/17/1229/024
EU/1/17/1229/025

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 septembre 2017
Date de dernier renouvellement : 02 septembre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

04/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments
http://www.ema.europa.eu