ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dupilumab 300 mg, solution injectable en seringue préremplie

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

Dupilumab 300 mg, solution injectable en stylo prérempli

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

Dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humain produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 4 mg de polysorbate 80 par dose de 300 mg (2 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.

Polypose naso-sinusienne (PNS)

Dupixent est indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie.

Prurigo nodulaire (PN)

Dupixent est indiqué dans le traitement du prurigo nodulaire (PN) modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

Œsophagite 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).

Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)

Dupixent est indiqué chez les adultes en traitement de fond additionnel de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) caractérisée par un taux élevé d'éosinophiles sanguins, non contrôlée par l'association corticostéroïdes inhalés (CSI), béta-2-agoniste à longue durée d'action (LABA) et antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA) ou par l'association LABA/LAMA seule si les CSI ne sont pas adaptés (voir rubrique 5.1).

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

Adultes
Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les patients adultes est une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie de 300 mg administrés toutes les deux semaines par injection sous-cutanée.

Adolescents (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) *, à partir de 4 semaines après la dose du jour J15
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 :

- pour l'asthme sévère traité par des corticostéroïdes oraux ou pour 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.
- pour les autres situations : une dose initiale de 400 mg (soit 2 injections de 200 mg), suivie d'une dose de 200 mg administrée toutes les deux semaines en injection sous-cutanée.

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 ci-dessous.

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). Les corticostéroïdes doivent être réduits 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.

Polypose naso-sinusienne

La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte est une dose initiale de 300 mg suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines.
Dupilumab est destiné à un traitement au long cours. L'interruption du traitement doit être envisagée en cas d'absence de réponse après 24 semaines de traitement. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 24 semaines.

Prurigo nodulaire (PN)

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

Le dupilumab peut être utilisé avec ou sans corticothérapie locale.

Les données des essais cliniques dans le PN sont disponibles pour des patients traités jusqu'à 24 semaines. L'interruption du traitement devra être envisagé chez les patients qui ne présentent aucune réponse après 24 semaines de traitement pour le PN.

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.

Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)

La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte est de 300 mg, administrée toutes les deux semaines.
Le dupilumab est destiné à un traitement au long cours. Le traitement n'a pas été étudiée au-delà d'une durée de 52 semaines. L'interruption du traitement doit être envisagée chez les patients chez lesquels aucune réponse clinique n'est observée après 52 semaines de traitement.

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 en fonction du poids corporel pour les patients âgés de 12 ans et plus atteints d’asthme et d’œsophagite à éosinophiles et chez les patients adultes atteints de dermatite atopique, de polypose naso-sinusienne, de PN ou de BPCO (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 n’ont pas été établies dans le traitement de la polypose naso-sinusienne chez les enfants âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée n’est disponible.

La sécurité et l’efficacité du dupilumab chez les enfants atteints de PN âgés de moins de 18 ans 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 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 18 ans atteints de BPCO. Aucune donnée n’est disponible.

<u>Mode d’administration</u>

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 seringue préremplie 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 600 mg (voir Posologie en rubrique 4.2), administrer successivement deux injections de 300 mg dans des sites d’injection différents.

Il est recommandé d’alterner les sites d’injection à chaque injection. Le dupilumab ne doit pas être injecté dans une zone cutanée qui est 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. Une formation adaptée des patients et/ou des soignants sur la préparation et l’administration du dupilumab devra être assurée 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, le dupilumab doit être 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

Les corticostéroïdes systémiques, topiques ou inhalés ne doivent pas être interrompus brutalement après l'instauration du traitement par le dupilumab. Les réductions de la dose de corticostéroïdes, le cas échéant, doivent être progressives et effectuées sous le contrôle direct d'un médecin. Une réduction de la dose de corticostéroïdes peut être associée à des symptômes systémiques de sevrage et/ou révéler des affections précédemment 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), l'administration du dupilumab doit être interrompue immédiatement et un traitement adapté instauré. Des cas de réaction anaphylactique, d'angioedème et de maladie sérique ou de réaction de type maladie sérique ont été signalés. Des réactions anaphylactiques et des angioedèmes sont survenus dans les minutes et jusqu'à sept jours après l'injection du dupilumab (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).

Il convient de 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

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

Vaccinations

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 de 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 300 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Polysorbate 80 (E433)

Ce médicament contient 4 mg de polysorbate 80 par dose de 300 mg (2 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 rapportés chez les patients traités pour une dermatite atopique, un asthme et une 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 au site d'injection a également été signalée comme effet indésirable au cours des traitement de l'œsophagite à éosinophiles et de la BPCO. Des réactions au site d'injection tels qu'une induration, un rash et une dermatite ont également été rapportés chez les patients traités pour une 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 6 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 6 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). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Tableau 6: 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	Angioœdème[#] 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 par rapport au placebo dans les études conduites dans la dermatite atopique. La conjonctivite et 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 et un 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. Aucun cas de kératite n'a été signalé dans le programme de développement de la polypose naso-sinusienne ou du PN. Parmi les patients

atteints d'œsophagite à éosinophiles, 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 l'œsophagite à éosinophiles (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 et de BPCO. Les taux d'éosinophiles ont ensuite diminué au cours de l'étude, revenant quasiment à leurs valeurs à l'inclusion dans l'étude. Les taux d'éosinophiles sont revenus à leurs valeurs à l'inclusion au cours de l'étude de tolérance d'extension en ouvert conduite dans l'asthme (TRAVERSE). 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 rapportée 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, PRIME et PRIME2 ; Parties A et B de l'étude TREET ; BOREAS et NOTUS).

Une hyperéosinophilie apparue sous traitement (≥ 5 000 cellules/µl) a été rapportée 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 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 EoE 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, la COVID-19, la sinusite, l'infection des voies respiratoires supérieures, 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.

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

La production d'anticorps anti-médicament spécifiques (Antirug 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 ayant reçu dupilumab 300 mg 1x/2 semaines pendant 24 semaines, chez les patients pédiatriques (âgés de 6 mois à 11 ans) atteints de dermatite atopique ayant reçu du 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 du 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'une œsophagite à éosinophiles ayant reçu le dupilumab à raison de 300 mg 1x/semaine (≥ 40 kg), 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 a 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.

Indépendamment de leur âge ou de leur population, jusqu'à 7 % des patients dans les groupes placebo étaient positifs pour les anticorps dirigés 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 ayant reçu le 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).

<u>Population pédiatrique</u>

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

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 (âgés de 12 à 17 ans)

Un total de 99 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints d'une œsophagite à éosinophiles 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 âgés 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.

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 atteints de 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 âgé de plus de 12 ans (étude TREET partie C) et les enfants âgés de 1 à 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 le système national de déclaration – voir Annexe V

4.9 Surdosage

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

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, la polypose naso-sinusienne, le prurigo nodulaire, l'œsophagite à éosinophiles et la BPCO. 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, d'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.

Chez les patients atteints de BPCO, le traitement par dupilumab a diminué les biomarqueurs de type 2 y compris la FeNO et les IgE totales, par rapport au placebo. Des diminutions de la FeNO ont été observées dès la 4ème semaine. Ces effets sur les biomarqueurs de type 2 se sont maintenus tout au long du traitement par dupilumab.

Efficacité et sécurité cliniques dans la dermatite atopique

Adultes atteints de dermatite atopique

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

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

Critères d'évaluation
Dans les trois études pivots, les co-critères d'évaluation principaux étaient la proportion de patients avec un score IGA égal à 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi ») avec une réduction ≥ 2 points sur l'échelle IGA 0 - 4 et la proportion de patients avec une amélioration d'au moins 75% du score EASI (EASI-75). Les principaux critères secondaires et les autres critères secondaires cliniquement pertinents sont présentés dans le tableau 7.

Caractéristiques à l'inclusion dans l'étude
Dans les études en monothérapie (SOLO 1 et SOLO 2), parmi tous les groupes de traitement, la moyenne d'âge était de 38,3 ans, la moyenne de poids de 76,9 kg, 42,1 % des sujets étaient des femmes, 68,1 % étaient blancs, 21,8 % étaient asiatiques, et 6,8 % étaient noirs.
Dans ces études, 51,6 % des patients avaient un score IGA à l'inclusion dans l'étude de 3 (DA modérée), 48,3 % des patients avaient un score IGA à l'inclusion dans l'étude de 4 (DA sévère) et 32,4 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par des immunosuppresseurs systémiques. Le score EASI moyen à l'inclusion dans l'étude était de 33,0, l'échelle d'évaluation numérique de prurit (score NRS -Numerical Rating Scale- de prurit) moyen hebdomadaire à l'inclusion dans l'étude était de 7,4, le score POEM moyen à l'inclusion dans l'étude était de 20,5, le score DLQI moyen à l'inclusion dans l'étude était de 15,0, et le score total HADS moyen à l'inclusion dans l'étude était de 13,3.
Dans l'étude en association avec des CST (CHRONOS), parmi tous les groupes de traitement, la moyenne d'âge était de 37,1 ans, la moyenne de poids de 74,5 kg, 39,7 % des sujets étaient des femmes, 66,2 % étaient blancs, 27,2 % étaient asiatiques, et 4,6 % étaient noirs. Dans cette étude, 53,1 % des patients avaient un score IGA à l'inclusion dans l'étude de 3, 46,9 % des patients avaient un score IGA à l'inclusion dans l'étude de 4 et 33,6 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par des immunosuppresseurs systémiques. Le score EASI moyen à l'inclusion dans l'étude était de 32,5, le score NRS de prurit moyen hebdomadaire à l'inclusion dans l'étude était de 7,3, le score

POEM moyen à l'inclusion dans l'étude était de 20,1, le score DLQI moyen à l'inclusion dans l'étude était de 14,5, et le score total HADS moyen à l'inclusion dans l'étude était de 12,7.

Réponse clinique

Études en monothérapie de 16 semaines (SOLO 1 et SOLO 2) et étude avec CST concomitants de 52 semaines (CHRONOS)

Dans les études SOLO 1, SOLO 2, et CHRONOS, de l'inclusion dans l'étude jusqu'à la semaine 16, une proportion significativement plus importante de patients randomisés dans les groupes dupilumab a atteint une réponse IGA de 0 ou 1, un score EASI-75, et/ou une amélioration ≥ 4 points du score NRS de prurit (critère secondaire principal) par comparaison au placebo (voir Tableau 7).

Une proportion significativement plus importante de patients randomisés dans le groupe dupilumab seul ou avec CST a obtenu une amélioration rapide du score NRS de prurit par rapport au placebo ou au placebo + CST (défini comme une amélioration ≥ 4 points dès la semaine 2, $p < 0,01$) et $p < 0,05$, respectivement).

Un effet thérapeutique continu du dupilumab a été observé dans l'étude CHRONOS jusqu'à la semaine 52 (voir tableau 7).

Les résultats d'efficacité pour les co-critères primaires, secondaires principaux et les autres critères secondaires cliniquement pertinents pour les trois études sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7: Résultats de l'efficacité du dupilumab en monothérapie à la semaine 16 (population FAS) avec un traitement concomitant par CST[a] à la semaine 16 et la semaine 52

	SOLO 1 Semaine 16 (FAS)[b]		**SOLO 2 Semaine 16 (FAS)[b]**		**CHRONOS Semaine 16 (FAS)[h]**		**CHRONOS Semaine 52 (FAS Semaine 52)[h]**	
	Placebo	**Dupilumab 300 mg 1x/2 sem**	**Placebo**	**Dupilumab 300 mg 1x/2 sem**	**Placebo + CST**	**Dupilumab 300 mg 1x/2 sem + CST**	**Placebo + CST**	**Dupilumab 300 mg 1x/2 sem + CST**
Patients randomisés	224	224	236	233	315	106	264	89
IGA de 0 ou 1[c], % de répondeurs[d]	10,3 %	37,9 %[g]	8,5 %	36,1 %[g]	12,4 %	38,7 %[g]	12,5 %	36,0 %[g]
EASI-50, % de répondeurs[d]	24,6 %	68,8 %[g]	22,0 %	65,2 %[g]	37,5 %	80,2 %[j]	29,9 %	78,7 %[j]
EASI-75, % de répondeurs[d]	14,7 %	51,3 %[g]	11,9 %	44,2 %[g]	23,2 %	68,9 %[g]	21,6 %	65,2 %[g]
EASI-90, % de répondeurs[d]	7,6 %	35,7 %[g]	7,2 %	30,0 %[g]	11,1 %	39,6 %[j]	15,5 %	50,6 %[j]
Score NRS de prurit, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET)	-26,1 % (3,02)	-51,0 %[g] (2,50)	-15,4 % (2,98)	-44,3 %[g] (2,28)	-30,3 % (2,36)	-56,6 %[g] (3,95)	-31,7 % (3,95)	-57,0 %[i] (6,17)
Score NRS de prurit (amélioration	12,3 % (26/212)	40,8 %[g] (87/213)	9,5 % (21/221)	36,0 %[g] (81/225)	19,7 % (59/299)	58,8 %[g] (60/102)	12,9 % (32/249)	51,2 %[g] (44/86)

	SOLO 1 Semaine 16 (FAS)[b]		SOLO 2 Semaine 16 (FAS)[b]		CHRONOS Semaine 16 (FAS)[h]		CHRONOS Semaine 52 (FAS Semaine 52)[h]	
	Placebo	**Dupilumab 300 mg 1x/2 sem**	**Placebo**	**Dupilumab 300 mg 1x/2 sem**	**Placebo + CST**	**Dupilumab 300 mg 1x/2 sem + CST**	**Placebo + CST**	**Dupilumab 300 mg 1x/2 sem + CST**
≥ 4 points), % de répondeurs[d, e, f]								

MC = moindres carrés; ET = écart type
[a]Tous les patients étaient sous traitement par corticostéroïdes topiques de fond et les patients étaient autorisés à utiliser des inhibteurs de la calcineurine topique.
[b]La population FAS (*Full analysis set* [Analyse de la population totale de l'étude]) inclut tous les patients randomisés.
[c]Un répondeur est défini comme un patient avec un score IGA de 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi ») avec une réduction > 2 points sur l'échelle IGA 0 - 4.
[d]Les patients ayant reçu un traitement de secours ou avec des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs.
[e]Le nombre de patients présentant un score NRS de prurit à l'inclusion dans l'étude ≥ 4 comme dénominateur.
[f]Une proportion significativement plus importante de patients sous dupilumab a présenté une amélioration du score NRS de prurit ≥ 4 points en comparaison au placebo à la semaine 2 ($p < 0,01$).
[g]valeur de $p < 0,0001$
[h]La population FAS inclut tous les patients randomisés. La population FAS à la Semaine 52 inclut tous les patients randomisés au moins un an avant la date limite de recueil des données de l'analyse primaire.
[i]valeur de p nominale = 0,0005
[j]valeur de p nominale < 0,0001

Dans les études SOLO1, SOLO2 et CHRONOS des résultats similaires ont été observés chez les patients recevant du dupilumab 300 mg 1x/sem.

La Figure 1a et la Figure 1b présentent la variation moyenne en pourcentage depuis l'inclusion dans l'étude du score EASI et la variation moyenne en pourcentage par rapport à l'inclusion dans l'étude du score NRS, respectivement, jusqu'à la Semaine 16 dans SOLO1 et SOLO2.

La Figure 2a et la Figure 2b présentent la variation moyenne en pourcentage depuis l'inclusion dans l'étude du score EASI et la variation moyenne en pourcentage depuis l'inclusion dans l'étude du score NRS, respectivement, jusqu'à la Semaine 52 dans CHRONOS.

Figure 1: Changement moyen en pourcentage par rapport à l'inclusion dans l'étude du score EASI (Fig 1a) et dans l'étude du score NRS (Fig 1b) dans SOLO1[a] et SOLO2[a] (FAS)[b]

Figure 1a. SOLO1 et SOLO2 EASI

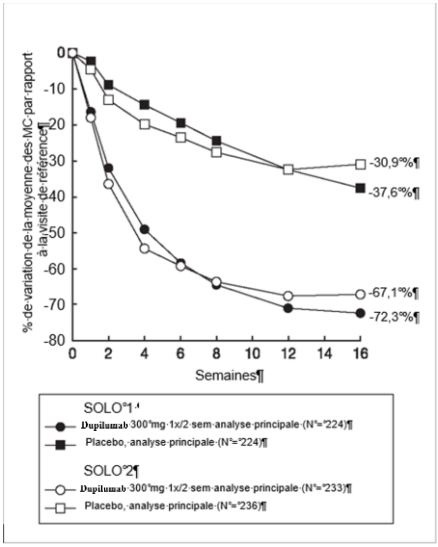
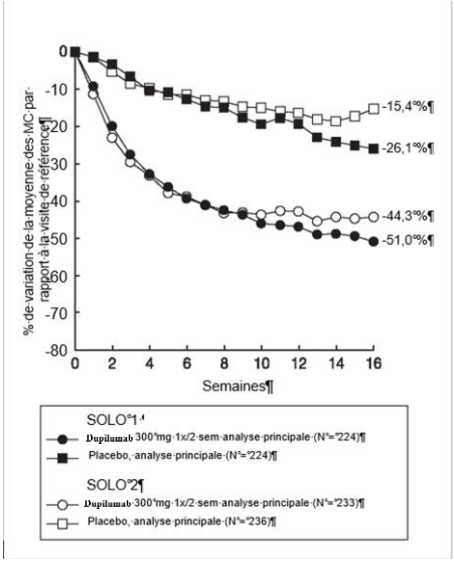


Figure 1b. SOLO1 et SOLO2 NRS

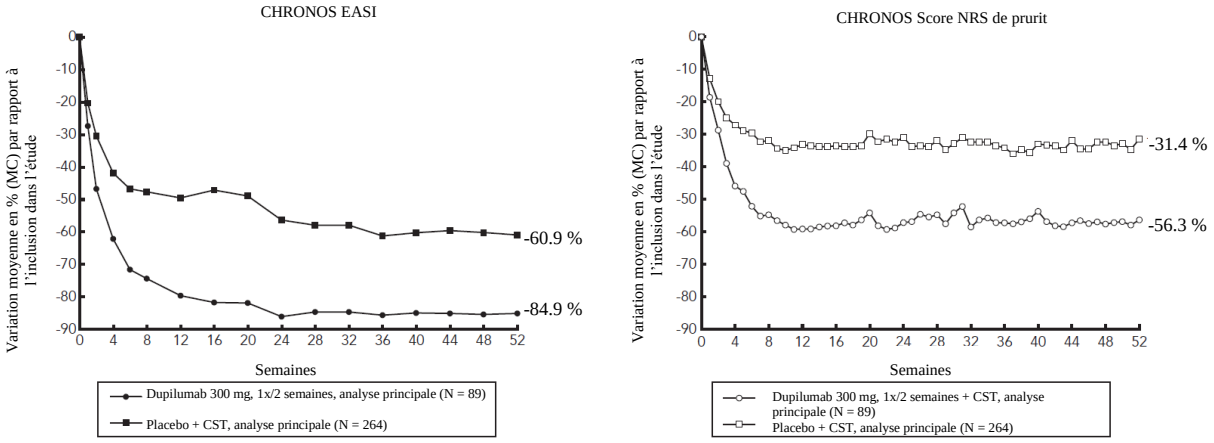


MC = moindres carrés

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

[b]La population FAS inclut tous les patients randomisés.

Figure 2 : Variation moyenne en pourcentage par rapport à l'inclusion dans l'étude du score EASI et NRS de prurit dans les études CHRONOS[a] (FAS Semaine 52)[b]



MC = moindres carrés
[a]Dans les analyses principales des critères d'évaluation de l'efficacité, les patients ayant reçu un traitement de secours ou ayant des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs.
[b]La population FAS inclut tous les patients randomisés.

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

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

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

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

Les critères d'évaluation primaire (proportion de patients avec un score EASI-75) et secondaires à la semaine 16 de l'étude CAFE sont résumés dans le Tableau 8.

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

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

(toutes les valeurs de $p < 0,0001$, statistiquement significatives par rapport au placebo avec ajustement pour la multiplicité.)

Dans le sous-groupe de patients de l'étude CHRONOS de 52 semaines comparable à la population de l'étude CAFE, 69,6 % des patients traités par dupilumab 300 mg 1x/2 semaines ont obtenu un score EASI-75 contre 18,0 % des patients traités par placebo à la semaine 16 et 52,4 % des patients traités par dupilumab 300 mg 1x/2 semaines contre 18,6 % des patients traités par placebo à la semaine 52. Dans ce sous-groupe, la variation du score NRS de prurit entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 16 était de -51,4 % chez les patients traités par dupilumab 300 mg 1x/2 semaines contre -30,2 % chez les patients du groupe placebo ; à la semaine 52, la variation était de -54,8 % chez les patients du groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines et de -30,9 % chez les patients du groupe placebo.

Maintien et durabilité de la réponse (étude SOLO CONTINUE)

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

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

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

Les critères primaires et secondaires pour l'étude SOLO CONTINUE jusqu'à 52 semaines sont résumés dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Résultats des critères d'évaluation primaires et secondaires de l'étude SOLO CONTINUE

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

†valeur de p<0,05, *valeur de p<0,01, **valeur de p<0,001, ***valeur de p≤0,0001(toutes statistiquement significatives par rapport au placebo avec ajustement pour la multiplicité).

Dans l'étude SOLO CONTINUE, une tendance à l'augmentation de la positivité des anticorps anti-médicaments (anti-drug antibody, ADA*)* survenant sous traitement a été observée avec l'augmentation de l'intervalle entre les doses. Les ADA survenant sous traitement : 1x/semaine : 1,2 %, 1x/2 semaines : 4,3 %, 1x/4 semaines : 6,0 %, 1x/8 semaines : 11,7 %. La production des ADA durant plus de 12 semaines : 1x/semaine : 0,0 %, 1x/2 semaines : 1,4 %, 1x/4 semaines : 0,0 %, 1x/8 semaines : 2,6 %.

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

Dans les deux études en monothérapie (SOLO 1 et SOLO 2), une amélioration significative a été observée dans les deux groupes de traitement, le dupilumab 300 mg 1x/2 semaines et 300 mg 1x/semaine, en termes de symptômes rapportés par le patient et d'impact de la DA sur le sommeil, l'anxiété et les symptômes de dépression, mesurés par le score HADS et la qualité de vie liée à la santé, tels que mesurés, respectivement, par les scores POEM et DLQI à 16 semaines comparativement au placebo (voir Tableau 10).

De manière similaire, dans l'étude en association avec les CST (CHRONOS), les traitements par dupilumab 300 mg 1x/2 semaines + CST et dupilumab 300 mg 1x/semaine + CST ont amélioré les symptômes rapportés par le patient et l'impact de la DA sur le sommeil et la qualité de vie liée à la santé, tels que mesurés, respectivement, par les scores POEM et DLQI à 52 semaines, par comparaison au placebo + CST (voir Tableau 10).

Tableau 10 : Résultats des autres critères d'évaluation secondaires du dupilumab en monothérapie à la semaine 16 et associé aux CST à la semaine 16 et à la semaine 52

	SOLO 1 Semaine 16 (FAS)		**SOLO 2 Semaine 16 (FAS)**		**CHRONOS Semaine 16 (FAS)**		**CHRONOS Semaine 52 (FAS Semaine 52)**	
	Placebo	**Dupilumab 300 mg 1x/2 sem**	**Placebo**	**Dupilumab 300 mg 1x/2 sem**	**Placebo + CST**	**Dupilumab 300 mg 1x/2 sem + CST**	**Placebo + CST**	**Dupilumab 300 mg 1x/2 sem + CST**
Patients randomisés	224	224	236	233	315	106	264	89
DLQI, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (ET))	-5,3 (0,50)	-9,3[a] (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3[a] (0,38)	-5,8 (0,34)	-10,0[f] (0,50)	-7,2 (0,40)	-11,4[f] (0,57)
POEM, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (ET)	-5,1 (0,67)	-11,6[a] (0,49)	-3,3 (0,55)	-10,2[a] (0,49)	-5,3 (0,41)	-12,7[f] (0,64)	-7,0 (0,57)	-14,2[f] (0,78)
HADS, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (ET)	-3,0 (0,65)	-5,2[b] (0,54)	-0,8 (0,44)	-5,1[a] (0,39)	-4,0 (0,37)	-4,9[c] (0,58)	-3,8 (0,47)	-5,5[e] (0,71)
DLQI (amélioration ≥ 4 points), % de répondeurs[d]	30,5 % (65/213)	64,1 %[f] (134/209)	27,6 % (62/225)	73,1 %[f] (163/223)	43,0 % (129/300)	74,3 %[f] (231/311)	30,3 % (77/254)	80,0 %[f] (68/85)
POEM (amélioration ≥ 4 points), % de répondeurs[d]	26,9 % (60/223)	67,6 %[f] (150/222)	24,4 % (57/234)	71,7 %[f] (167/233)	36,9 % (115/312)	77,4 %[f] (246/318)	26,1 % (68/261)	76,4 %[f] (68/89)
Patients atteignant un score HADS-anxiété et HADS-dépression < 8, %[d]	12,4 % (12/97)	41,0 %[f] (41/100)	6,1 % (7/115)	39,5 %[f] (51/129)	26,4 % (39/148)	47,4 %[g] (73/154)	18,0 % (24/133)	43,4 %[g] (23/53)

MC = moindres carrés ; ET = écart type

[a]valeur de p < 0,0001,[b]valeur de p < 0,001, [c]valeur de p < 0,05 (toutes statistiquement significatives par rapport au placebo avec ajustement pour la multiplicité).

[d]le nombre de patient présentant des scores de pruritus DLQI, POEM, et HADS à l'inclusion dans l'étude comme dénominateurs.

[e]valeur de p nominale < 0,05, [f]valeur de p nominale < 0,0001, [g]valeur de p nominale < 0,001

Dans les études SOLO1, SOLO2 et CHRONOS des résultats similaires ont été observés chez les patients recevant du dupilumab 300 mg 1xsem.

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 du dupilumab (deux injections de 200 mg) le jour 1, suivie par 200 mg une fois toutes les deux semaines (1x/2 semaines) pour les patients ayant un poids corporel initial < 60 kg, ou une dose initiale de 600 mg de dupilumab (deux injections de 300 mg) le jour 1, suivie par 300 mg 1x/2 semaines pour les patients ayant un poids corporel initial ≥ 60 kg ; 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 11.

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

	AD-1526 (FAS)[a]	
	Placebo	**Dupilumab 200 mg (< 60 kg) et 300 mg (≥ 60 kg) 1x/2 sem.**
Patients randomisés	**85[a]**	**82[a]**
IGA 0 ou 1[b], % de répondeurs[c]	2,4 %	24,4 %[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 et 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 à l'inclusion ≥ 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 dans l'étude 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 était de 20,9, et le score CDLQI moyen à l'inclusion dans l'étude 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 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.

Réponse clinique

Les résultats en fonction des différentes strates de poids à l'inclusion pour les schémas posologiques approuvés sont présentés dans le Tableau 12.

Tableau 12 : 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 %[f] (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 modéré 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 semaines correspondait au profil de tolérance observé 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 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 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 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 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 13.

Tableau 13 : 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 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 de ≥ 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 du pic 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).

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 conduites chez 210 patients présentant un asthme, sans restriction sur les taux des biomarqueurs de l'inflammation de type 2 à l'inclusion, et qui nécessitaient une corticothérapie orale quotidienne en complément de l'utilisation régulière d'une dose élevée de corticostéroïdes inhalés associés à un autre traitement de fond. 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 14 ci-dessous.

Tableau 14 : 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)
Moyenne à l'inclusion dans l'étude du VEMS 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 moyenne 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/µL	 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 termes d'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 15 et 16).

Tableau 15 : 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 p < 0,0001 (tous statistiquement significatives par rapport au placebo avec ajustement pour la multiplicité), [f]valeur de p nominale < 0,0001

Tableau 16 : 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 17 et 18).

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 3).

Figure 3 : Variation moyenne du VEMS (L) pré-bronchodilatateur dans le temps par rapport à l'inclusion dans l'étude (éosinophiles à l'inclusion dans l'étude ≥ 150 cellules/µl et ≥ 300 cellules/µl et FeNO ≥ 25ppb) dans l'étude QUEST

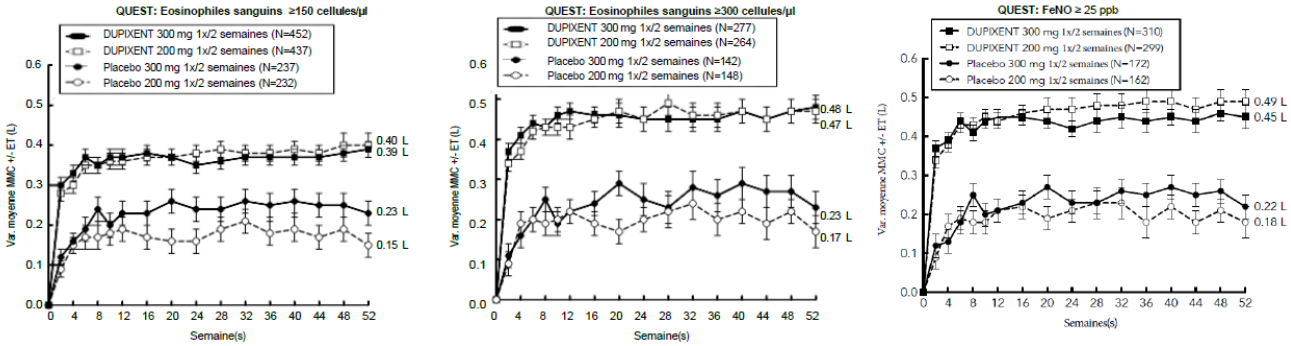


Tableau 17 : Variation moyenne du VEMS pré-bronchodilatateur entre l'inclusion et la semaine 12 des études DRI12544 et QUEST (taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion dans l'étude ≥ 150 cellules/µl et ≥ 300 cellules/µl)

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 p = 0,0063, [e]Valeur p < 0,0001 (toutes statistiquement significatives par rapport au placebo avec ajustement pour la multiplicité) ; [f]valeur de p nominale < 0,0001

Tableau 18 : 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 19). 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 19 : 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 14. 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 20.

Tableau 20 : 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'exacerbations sévères 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 initiales de l'étude VOYAGE sont présentées dans le Tableau 21 ci-dessous.

Tableau 21. 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 (ans) (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 21.

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 DEM25-75 % et du VEMS/CVF a été observée (l'apparition d'une différence a été observée dès la semaine 2) et s'est maintenue au cours de la période de traitement de 52 semaines, voir le Tableau 22.

Tableau 22 : 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	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)

(≥ 30 kg)									
Placebo	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
Variation moyenne par rapport à l'inclusion dans l'étude du DEM 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 dans l'étude du VEMS/CVF à la semaine 12									
	N	**Δ moyenne des MC par rapport à ll'inclusion**	**Différence moyenne des MC par rapport au placebo (IC à 95 %)**	**N**	**Δ moyenne des MC par rapport à ll'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 24a									
	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 24a									
	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	

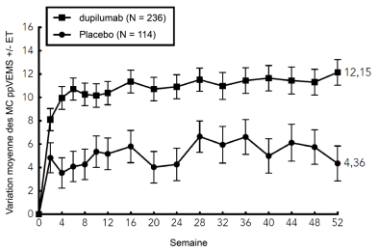
[a]le taux de répondeurs a été défini par une amélioration du score de 0,5 ou plus (échelle allant de 0 à 6 pour le questionnaire ACQ-7-IA et de 1 à 7 pour le questionnaire PAQLQ(S)); [b]valeur de p < 0,0001 ; [c]valeur de p < 0,001 ; [d]valeur de p < 0,01 (toutes statistiquement significatives par rapport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

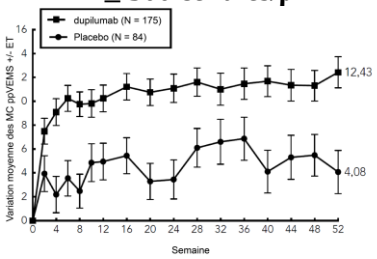
Les améliorations du VEMS en pourcentage de la valeur prédite au cours du temps dans l'étude VOYAGE sont présentées dans la Figure 4.

Figure 4 : 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 , taux d'éosinophiles ≥ 300 cellules/µl et FeNO ≥ 20 ppb à l'inclusion)

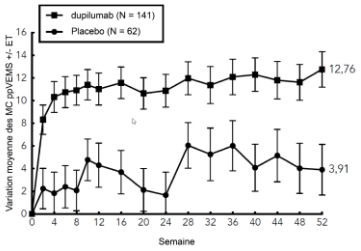
Taux d'éosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/µl ou FeNO ≥ 20 ppb à l'inclusion



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



Inclusion FeNO ≥ 20 ppb



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 traiter 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 dans 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).

Efficacité clinique dans la polypose naso-sinusienne

Le programme de développement dans la polypose naso-sinusienne comprenait deux études randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentriques et contrôlées contre placebo

(SINUS-24 et SINUS 52) chez 724 patients âgés de 18 ans et plus avec un traitement de fond par des corticostéroïdes administré par voie nasale. Ces études ont inclus des patients présentant une polypose naso-sinusienne sévère malgré une chirurgie naso-sinusienne ou un traitement préalable, ou des patients non éligibles à un traitement par des corticostéroïdes systémiques au cours des 2 dernières années. Un traitement de secours par des corticostéroïdes systémiques ou par chirurgie au cours des études était autorisé sur décision de l'investigateur. Tous les patients présentaient des signes d'opacification des sinus sur le score de tomodensitométrie (TDM) des sinus de Lund MacKay et 73 % à 90 % des patients présentaient une opacification de l'ensemble des sinus. Les patients ont été stratifiés selon leurs antécédents chirurgicaux et la présence concomitante d'un asthme/maladie respiratoire exacerbée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

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

Les données démographiques et les caractéristiques initiales dans ces 2 études sont présentées dans le tableau 23 ci-dessous.

Tableau 23 : Données démographiques et caractéristiques initiales des études portant sur la PNS

Paramètres	**SINUS-24 (N=276)**	**SINUS-52 (N=448)**
Age moyen (années) (ET)	50,49 (13,39)	51,95 (12,45)
% patients de sexe masculin	57,2	62,3
Durée moyenne de la polypose naso-sinusienne (années) (ET)	11,11 (9,16)	10,94 (9,63)
Patients avec ≥ 1 chirurgie (%)	71,7	58,3
Patients traités par corticothérapie systémique au cours des 2 dernières années (%)	64,9	80,1
SPN endoscopique moyen bilatéral[a] (ET), score 0 à 8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Score de congestion nasale moyen[a] (ET), score 0 à 3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Score sinusal TDM de Lund MacKay total moyen[a] , (ET), score 0 à 24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Score moyen du test de l'odorat (UPSIT)[a] (ET), score 0 à 40	14,56 (2,71)	13,61 (8.02)
Score de la perte de l'odorat (matin) moyen[a] , (ET), score 0 à 3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Score SNOT-22 total moyen[a] (ET), score 0 à 110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Score de sévérité de la rhinosinusite [a] , (ET), 0 à 10 cm	7,68 (2,05)	8,00 (2,08)
Taux moyen d'éosinophiles dans le sang (cellules/µl) (ET)	437 (333)	431 (353)
Taux total moyen (IgE) IU/mL (ET)	211,97 (275,73)	239,84 (341,53)
% global d'atopie (maladies inflammatoires de type 2) dans les antécédents médicaux	75,4 %	82,4 %
Asthme (%)	58,3	59,6
VEMS moyen (L)(ET)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
Pourcentage de la valeur prédite du VEMS (%) (ET)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Score ACQ-6 moyen[a] (ET)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
Maladie respiratoire exacerbée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (%)	30,4	26,8

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

Réponse clinique (SINUS-24 et SINUS-52)

Les résultats des critères d'évaluation principaux et secondaires pour les études portant sur la polypose naso-sinusienne sont présentés dans le tableau 24.

Tableau 24 : Résultats des critères d'évaluation principaux et secondaires dans les études cliniques portant sur la polypose naso-sinusienne.

	SINUS -24					SINUS -52				
	Placebo (n=133)		**Dupilumab 300mg 1x/2sem (n=143)**		**Variation moyenne des MC par rapport au placebo (IC à 95%)**	**Placebo (n=153)**		**Dupilumab 300mg 1x/2sem (n=295)**		**Variation moyenne des MC par rapport au placebo (IC à 95%)**
Critères d'évaluation Principaux à la Semaine 24										
Scores	Moyenne à l'inclusion dans l'étude	Variation moyenne des MC	Moyenne à l'inclusion dans l'étude	Variation moyenne des MC		Moyenne à l'inclusion dans l'étude	Variation moyenne des MC	Moyenne à l'inclusion dans l'étude	Variation moyenne des MC	
SPN	5,86	0,17	5,64	-1,89	-2,06 (-2,43; -1,69)	5,96	0,10	6,18	-1,71	-1,80 (-2,10; -1,51)
CN	2,45	-0,45	2,26	-1,34	-0,89 (-1,07; -0,71)	2,38	-0,38	2,46	-1,25	-0,87 (-1,03; -0,71)
Critères d'évaluation secondaires clés à la Semaine 24										
Scores	Moyenne à l'inclusion dans l'étude	Variation moyenne des MC	Moyenne à l'inclusion dans l'étude	Variation moyenne des MC		Moyenne à l'inclusion dans l'étude	Variation moyenne des MC	Moyenne à l'inclusion dans l'étude	Variation moyenne des MC	
Score TDM de LMK des sinus	19,55	-0,74	18,55	-8,18	-7,44 (-8,35; -6,53)	17,65	-0,09	18,12	-5,21	-5,13 (-5,80; -4,46)
Score total des symptômes	7,28	-1,17	6,82	-3,77	-2,61 (-3,04; -2,17)	7,08	-1,00	7,30	-3,45	-2,44 (-2,87; -2,02)
UPSIT	14,44	0,70	14,68	11,26	10,56 (8,79; 12,34)	13,78	-0,81	13,53	9,71	10,52 (8,98; 12,07)
Perte de l'odorat	2,73	-0,29	2,70	-1,41	-1,12 (-1,31; -0,93)	2,72	-0,23	2,77	-1,21	-0,98 (-1,15; -0,81)
SNOT-22	50,87	-9,31	48,0	-30,43	-21,12 (-25,17; -17,06)	53,48	-10,40	51,02	-27,77	-17,36 (-20,87; -13,85)
EVA	7,96	-1,34	7,42	-4,54	-3,20 (-3,79; -2,60)	7,98	-1,39	8,01	-4,32	-2,93 (-3,45; -2,40)

Une réduction du score représente une amélioration, à l'exception du test UPSIT où une augmentation du score représente une amélioration.
Le score total des symptômes est un score composite de la sévérité consistant en la somme des symptômes quotidiens de la congestion nasale, perte de l'odorat et de la rhinorrhée antérieure/postérieure.
CN = congestion nasale, SPN = score de polypose nasale; LMK = score TDM de Lund-Mackay total; UPSIT = score d'identification des odeurs de l'Université de Pennsylvanie ; SNOT-22 = questionnaire

d’évaluation des symptômes naso-sinusiens à 22 items; STS = score total des symptômes; EVA = échelle visuelle analogique pour la rhinosinusite (toutes valeurs de p <0,0001 (toutes statistiquement significatives par rapport au placebo avec ajustement pour la multiplicité); nominales pour l’EVA)

Les résultats de l’étude SINUS-52 à la semaine 52 sont présentés dans le tableau 25.

Tableau 25 : Résultats d'efficacité de l'étude SINUS-52 à la semaine 52

	Placebo (n=153)		**Dupilumab 300mg 1x/2sem (n=150)**		**Variation moyenne des MC par rapport au placebo (IC à 95%)**	**Dupilumab 300mg 1x/2sem-1x/4sem (n=145)**		**Variation moyenne des MC par rapport au placebo (IC à 95%)**
	Moyenne à l'inclusion dans l'étude	Variation moyenne des MC	Moyenne à l'inclusion dans l'étude	Variation moyenne des MC		Moyenne à l'inclusion dans l'étude	Variation moyenne des MC	
SPN	5,96	0,15	6,07	-2,24	-2,40[a] (-2,77; -2,02)	6,29	-2,06	-2,21[b] (-2,59; -1,83)
CN	2,38	-0,37	2,48	-1,35	-0,98[a] (-1,17; -0,79)	2,44	-1,48	-1,10[b] (-1,29; -0,91)
Score TDM de LMK des sinus	17,65	0,11	18,42	-6,83	-6,94[b] (-7,87; -6,01)	17,81	-5,60	-5,71[b] (-6,64; -4,77)
Score total des symptômes	7,08	-0,94	7,31	-3,79	-2,85[b] (-3,35; -2,35)	7,28	-4,16	-3,22[b] (-3,73; -2,72)
UPSIT	13,78	-0,77	13,46	9,53	10,30[b] (8,50; 12,10)	13,60	9,99	10,76[b] (8,95; 12,57)
Perte de l'odorat	2,72	-0,19	2,81	-1,29	-1,10[b] (-1,31; -0.89)	2,73	-1,49	-1,30[b] (-1,51; -1,09)
SNOT-22	53,48	-8,88	50,16	-29,84	-20,96[a] (-25,03; -16,89)	51,89	-30,52	-21,65[b] (-25,71; -17,58)
EVA	7,98	-0,93	8,24	-4,74	-3,81[b] (-4,46; -3,17)	7,78	-4,39	-3,46[b] (-4,10; -2,81)

Une réduction du score représente une amélioration, sauf dans le cas du test UPSIT où c'est une augmentation du score qui représente une amélioration.
Le score total des symptômes est un score composite de sévérité consistant en la somme des symptômes quotidiens de la congestion nasale, la perte de l'odorat et la rhinorrhée antérieure/postérieure.
CN = congestion nasale, SPN = score des polypes nasaux; LMK = score TDM de Lund-Mackay total ; UPSIT = score d'identification des odeurs de l'Université de Pennsylvanie; SNOT-22 = questionnaire d'évaluation des symptômes naso-sinusiens à 22 items; STS = score total des symptômes; EVA = échelle visuelle analogique pour la rhinosinusite ([a]valeurs de p < 0,0001 (toutes statistiquement significatives par rapport au placebo avec ajustement pour la multiplicité) ; [b]valeur de p nominale < 0,0001)

Une efficacité statistiquement et cliniquement significative a été observée dans l'étude SINUS-24 en ce qui concerne l'amélioration du SPN endoscopique bilatéral à la semaine 24. Au cours de la période post-traitement durant laquelle l'administration du dupilumab avait été interrompue, l'effet du traitement a diminué au cours du temps (voir Figure 5a). Des résultats similaires ont également été observés dans l'étude SINUS-52 à la semaine 24 et à la semaine 52 avec une amélioration progressive au cours du temps (voir Figure 5b).

Figure 5. Variation moyenne des moindres carrés (MC) du score des polypes nasaux bilatéraux (SPN) entre l'inclusion dans l'étude dans les études SINUS-24 et SINUS-52 – Population en ITT

Figure 5a. SINUS-24

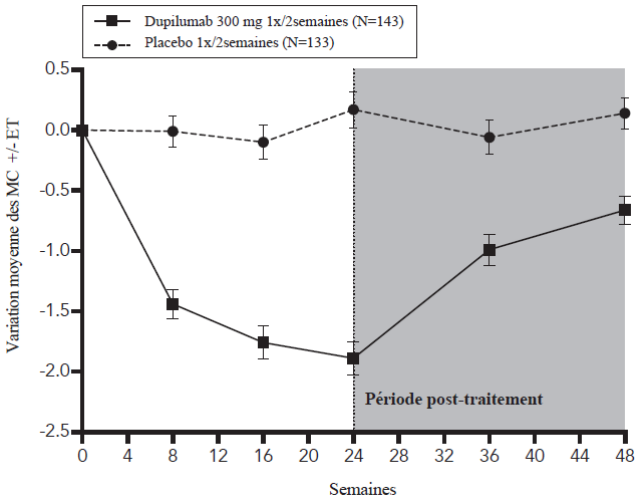
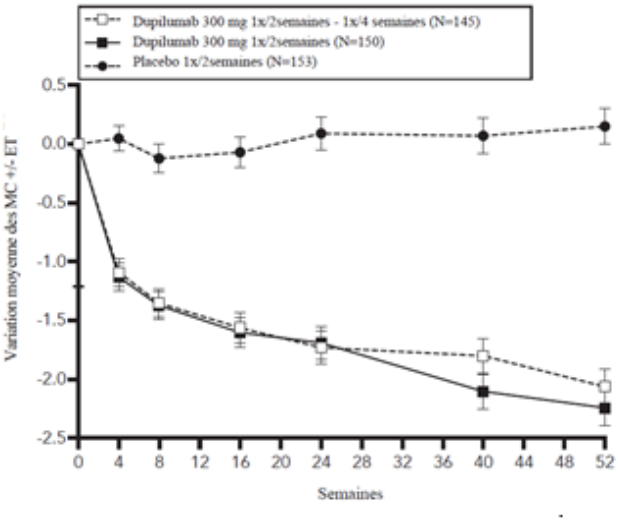


Figure 5b. SINUS-52

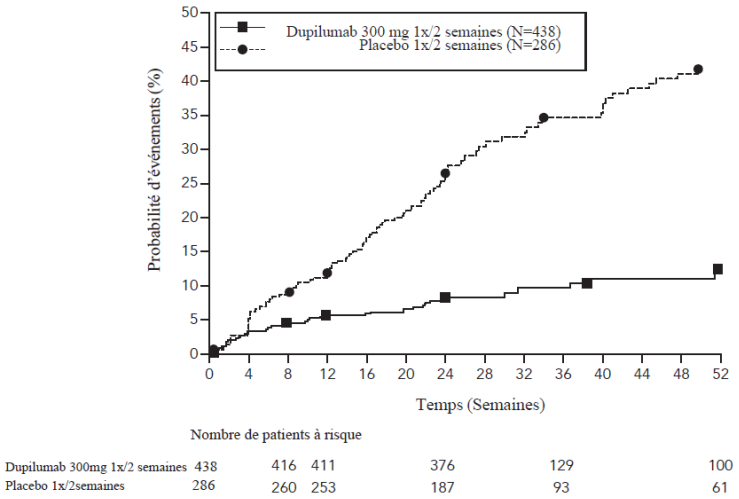


Dans les deux études, des améliorations significatives de la congestion nasale et de la sévérité de la perte quotidienne de l'odorat ont été observées dès la première évaluation à la semaine 4. La variation moyenne des moindre carrés (MC) pour la congestion nasale (CN) à la semaine 4 dans le groupe dupilumab par rapport au groupe placebo était de -0,41 (IC à 95% : -0,52 ; -0,30) dans l'étude SINUS-24 et de -0,37 (IC à 95% : -0,46 ; -0,27) dans l'étude SINUS-52. La variation moyenne des moindres carrés (MC) pour la perte d'odorat à la semaine 4 dans le groupe dupilumab par rapport au groupe placebo était de -0,34 (IC à 95 % : -0,44 ; -0,25) dans l'étude SINUS-24 et de -0,31 (IC à 95% : -0,41 ; -0,22) dans l'étude SINUS-52.
Une réduction de la proportion de patients présentant une anosmie a été observée dans les études SINUS-24 et SINUS-52. A l'inclusion 74 % à 79 % des patients présentaient une anosmie, qui a été réduite à 24 % dans SINUS-24 et à 30 % dans SINUS-52 à la semaine 24 comparé à l'absence de variation dans les bras placebo. Une amélioration du débit nasal inspiratoire de pointe (DNIP) a été observée à la semaine 24 dans les études SINUS-24 et SINUS-52. La variation moyenne des MC dans le groupe dupilumab par rapport au groupe placebo était de 40,4 L/min (IC à 95% : 30,4 ; 50,4) et de 36,6 L/min (IC à 95% : 28,0 ; 45,3), respectivement.

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

Dans une analyse prédéfinie des données regroupées des deux études ajustée en fonction de la multiplicité, le traitement par le dupilumab a entraîné une réduction significative de l'utilisation d'une corticothérapie systémique et du besoin de chirurgie naso-sinusienne par rapport au placebo (HR de 0,24; IC à 95 % : 0,17 ; 0,35) (voir Figure 6). La proportion de patients nécessitant une corticothérapie systémique a été réduite de 74 % (HR de 0,26; IC à 95% : 0,18 ; 0,38). Le nombre total de cures de corticothérapie systémique par an a été réduit de 75 % (RR de 0,25; IC à 95 %: 0,17 ; 0,37). La dose totale annualisée individuelle moyenne de corticostéroïdes systémiques prescrits (en mg) au cours de la période de traitement était de 71 % plus faible dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo (60,5 [531,3] mg versus 209,5 [497,2] mg, respectivement). La proportion de patients nécessitant une intervention chirurgicale a été réduite de 83 % (HR de 0,17; IC à 95 % : 0,07 ; 0,46).

Figure 6. Courbe de Kaplan Meier du temps écoulé avant la première corticothérapie systémique et/ou intervention chirurgicale naso-sinusienne pendant la période de traitement – Population en ITT [SINUS-24 et SINUS-52 poolées]



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

Chez les patients présentant un asthme associé, des améliorations significatives du VEMS et de l'ACQ-6 ont été observées à semaine 24, indépendamment des taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion dans l'étude. La variation moyenne des MC des données regroupées du VEMS entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 24 pour le groupe dupilumab 300 1x/2 semaines était de 0,14 contre -0,07 L pour le groupe placebo, avec une différence de 0,21 L (IC à 95% : 0,13 ; 0,29). De plus, des améliorations du VEMS étaient notées dès la première évaluation post inclusion, à la semaine 8 dans l'étude SINUS-24 et à la semaine 4 dans l'étude SINUS-52. Des améliorations de l'ACQ-6 chez les patients présentant un asthme associé ont été observées dans les deux études. La réponse était définie comme une amélioration du score de 0,5 ou plus. La variation moyenne des MC dans le groupe dupilumab et le placebo était de -0,76 (IC à 95% : -1,00 à -0,51) à la semaine 24 dans l'étude SINUS-24 et de -0,94 (IC à 95%: -1,19 ; -0,69) dans l'étude SINUS-52.

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

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

Efficacité clinique dans le prurigo nodulaire (PN)

Le programme de développement dans le prurigo nodulaire (PN) comprenait deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, multicentriques et en groupes parallèles de 24 semaines (études PRIME et PRIME2) chez 311 patients âgés de 18 ans et plus atteints de PN modéré à sévère, défini par un prurit sévère (WI-NRS ≥ 7 sur une échelle de 0 à 10) et un nombre de lésions nodulaires supérieur ou égal à 20 pour lesquels la maladie n'était pas suffisamment contrôlée par la prescription de traitements topiques ou lorsque ces traitements n'étaient pas recommandés. Les études PRIME et PRIME2 ont évalué l'effet de dupilumab sur l'amélioration du prurit ainsi que son effet sur les lésions de PN, sur le score DLQI (Dermatology Life Quality Index), sur le score HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) et sur la douleur cutanée.

Dans ces deux études, les patients ont reçu soit une dose de 600 mg de dupilumab par voie sous-cutanée (deux injections de 300 mg) le jour 1, suivie d'une dose de 300 mg une fois toutes les deux semaines (1x/2 sem) pendant 24 semaines, soit un équivalent placebo.

Dans ces études, l'âge moyen était de 49,5 ans, le poids médian était de 71,3 kg, 65,3 % des patients étaient des femmes, et 56,6 % des patients étaient de race blanche contre 6,1 % de race noire et 34,1 % d'asiatiques. A l'inclusion dans l'étude, le score WI-NRS moyen était de 8,5, 66,3 % des patients présentaient 20 à 100 nodules (modéré), 33,7 % présentaient plus de 100 nodules (sévère), 99,7 % avaient reçu des traitements topiques, 12,5 % avaient reçu des corticostéroïdes systémiques, 20,6 % avaient reçu des immunosuppresseurs non stéroïdiens systémiques et 4,5 % avaient reçu des gabapentinoïdes. A l'inclusion, 11% des patients prenaient des doses stables d'antidépresseurs et avaient pour instructions de continuer à prendre ces médicaments pendant l'étude. 43,4 % présentaient des antécédents d'atopie (définie par le fait de présenter des antécédents médicaux de DA, de rhinite allergique/rhinoconjonctivite, d'asthme ou d'allergie alimentaire).

Le score WI-NRS comprend un seul item, évalué sur une échelle de 0 (« pas de démangeaison ») à 10 (« pire démangeaison imaginable »). Il a été demandé aux participants d'évaluer l'intensité de leur pire prurit (démangeaisons) au cours des dernières 24 heures en utilisant cette échelle. Le score IGA PN-S est une échelle qui mesure le nombre approximatif de nodules à l'aide d'une échelle 5 points allant de 0 (pas de nodule) à 4 (sévère).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients présentant une amélioration (réduction) du score WI-NRS d'au moins 4 points. Les principaux critères secondaires d'évaluation comprenaient la proportion de participants avec un score IGA PN-S de 0 ou 1 (correspondant à un nombre de 0 à 5 nodules).

Les résultats d'efficacité pour les études PRIME et PRIME2 sont présentés dans le tableau 26 et les figures 7 et 8.

Tableau 26 : Résultats des critères d'évaluation primaire et secondaires dans les études PRIME et PRIME2

	PRIME			PRIME2		
	Placebo (N=76)	**Dupilumab 300 mg 1/2 sem (N=75)**	**Différence (IC à 95%) pour dupilumab vs. placebo**	**Placebo (N=82)**	**Dupilumab 300 mg 1x/2 sem (N=78)**	**Différence (IC à 95 %) pour dupilumab vs. placebo**
Proportion de patients présentant une amélioration (réduction) du score WI-NRS de ≥ 4 points entre l'inclusion et la semaine 24 (critère d'évaluation principal dans l'étude PRIME) [b]	18,4 %	60,0 %	42,7 % (27,76, 57,72)	19,5 %	57,7 %	42,6 % (29,06, 56,08)
Proportion de patients présentant une amélioration (réduction) du score WI-NRS de ≥ 4 points entre l'inclusion et la semaine 12 (critère d'évaluation principal dans l'étude PRIME2) [b]	15,8 % [a]	44,0 % [a]	29,2 % (14,49, 43,81) [a]	22,0 %	37,2 %	16,8 % (2,34, 31,16)
Proportion de patients avec un score IGA PN-S de 0 ou 1 à la semaine 24. [b]	18,4 %	48,0 %	28,3 % (13,41, 43,16)	15,9 %	44,9 %	30,8 % (16,37, 45,22)
Proportion de patients présentant à la fois une amélioration (réduction) du score WI-NRS de ≥ 4 points entre l'inclusion et la semaine 24 et un score IGA PN-S de 0 ou 1 à la semaine 24 [b]	9,2 %	38,7 %	29,6 % (16,42, 42,81)	8,5 %	32,1 %	25,5 % (13,09, 37,86)
Pourcentage de variation du score WI-NRS entre l'inclusion et la semaine 24 (CS)	-22,22 (5,74)	-48,89 (5,61)	-26,67 (-38,44, -14,90)	-36,18 (6,21)	-59,34 (6,39)	-23,16 (-33,81, -12,51)
Variation par rapport à la valeur à l'inclusion du score DLQI à la semaine 24 (CS)	-5,77 (1,05)	-11,97 (1,02)	-6,19 (-8,34, -4,05)	-6,77 (1,18)	-13,16 (1,21)	-6,39 (-8,42, -4,36)
Variation par rapport à la valeur à l'inclusion du score Skin Pain-NRS à la semaine 24 (CS)[c]	-2,16 (0,44)	-4,33 (0,43)	-2,17 (-3,07, -1,28)	-2,74 (0,51)	-4,35 (0,53)	-1,61 (-2,49, -0,73)
Variation par rapport à la valeur à l'inclusion du score HADS à la semaine 24 (CS)[c]	-2,02 (0,94)	-4,62 (0,93)	-2,60 (-4,52, -0,67)	-2,59 (1,03)	-5,55 (1,06)	-2,96 (-4,73, -1,19)

[a] Non ajusté pour la multiplicité dans l'étude PRIME.
[b] Les sujets ayant reçu un traitement de secours ou ayant présenté des données manquantes ont été considérés comme des non-répondeurs.
[c] Les sujets ayant reçu un traitement de secours ou ayant arrêté en raison d'un manque d'efficacité ont été imputés en utilisant la méthode de la pire observation rapportée; les autres données manquantes ont été imputées à l'aide d'une imputation multiple.
CS= critère secondaire

Le délai d'apparition de l'effet sur la variation du score WI-NRS par rapport à l'inclusion, défini comme le premier temps de mesure où une différence significative (p nominale < 0,05) par rapport au placebo de la moyenne hebdomadaire du score WI-NRS quotidien est atteinte et maintenue, a été observé dès la semaine 3 dans l'étude PRIME (Figure 7a) et à la semaine 4 dans l'étude PRIME2 (Figure 7b).

Figure 7. Variation moyenne des moindres carrés en pourcentage du score WI-NRS au cours de la période de traitement de 24 semaines dans les études PRIME et PRIME2

Fig 7a. PRIME

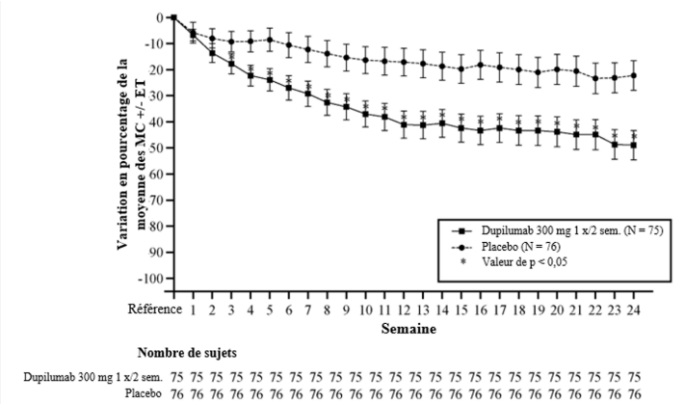
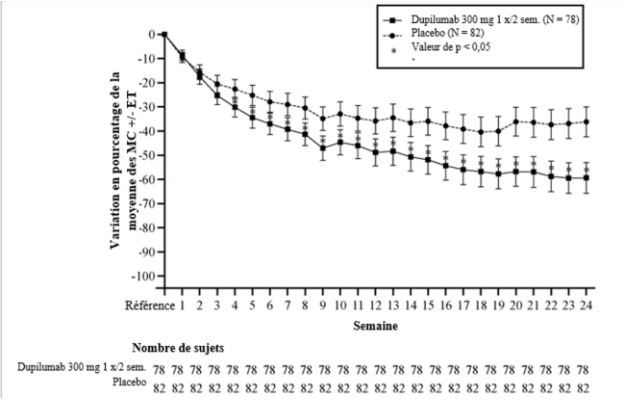


Fig 7b. PRIME2



Une plus grande proportion de patients a présenté des améliorations du score WI-NRS de ≥ 4 points par rapport à l'inclusion dans l'étude aux semaines 4 et 11 dans le groupe dupilumab par rapport au groupe placebo dans les études PRIME (Figure 8a, valeur de p nominale < 0,007) et PRIME2 (Figure 8b, valeur de p nominale < 0,013), respectivement, et cette différence est restée significative tout au long de la période de traitement.

Figure 8. Proportion de patients avec une amélioration d'au moins 4 points du score WI-NRS au cours du temps dans les études PRIME et PRIME2

Fig 8a. PRIME

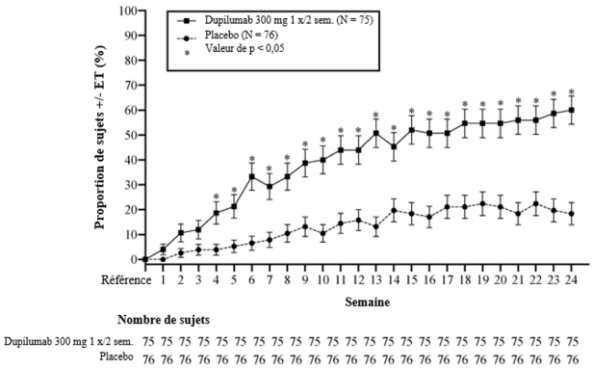
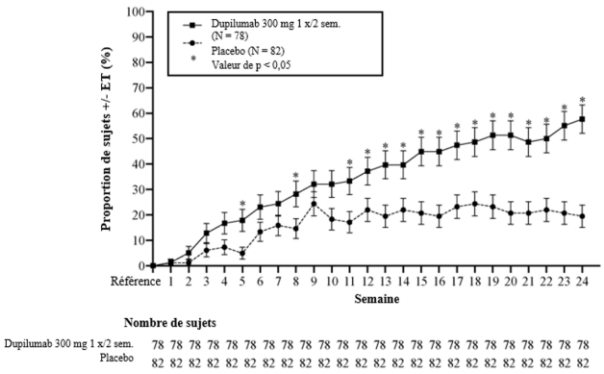


Fig 8b. PRIME2



Les effets du traitement dans les sous-groupes (âge, sexe, avec ou sans antécédents médicaux d'atopie et selon le traitement de fond, y compris les immunosuppresseurs) dans PRIME et PRIME2 étaient cohérents avec les résultats dans la population globale de l'étude.

Une fois le traitement interrompu après 24 semaines, il y avait une tendance à la récidive des signes et symptômes au cours de la période de suivi de 12 semaines.

<u>Efficacité clinique dans l'œsophagite à éosinophiles (OeE)</u>

<u>Adultes et patients pédiatriques âgés de 12 à 17 ans atteints d'</u>œsophagite à éosinophiles

Le programme de développement de l'œsophagite à éosinophiles (OeE) comprenait un protocole en trois parties allant jusqu'à 52 semaines (TREET), consistant en deux études de 24 semaines de traitement, randomisées séparément, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentriques et

contrôlées par placebo (TREET Partie A et TREET Partie B) suivi d'une étude d'extension avec traitement actif de 28 semaines (TREET Partie C) chez des patients adultes et pédiatriques âgés de 12 à 17 ans, à l'exception des patients dont le poids corporel était inférieur à 40 kg. Dans les Parties A et B de l'étude TREET, tous les patients recrutés devaient être en échec de traitement médicamenteux conventionnel (inhibiteurs de la pompe à protons) ; 74 % des patients étaient traités par un autre traitement médicamenteux conventionnel (corticostéroïdes topiques oraux) avant leur inclusion. Dans la Partie B de l'étude TREET, 49 % des patients étaient insuffisamment contrôlés par les corticostéroïdes topiques oraux ou présentaient une intolérance ou une contre-indication à ces traitements. Dans les deux parties, les patients devaient présenter ≥ 15 éosinophiles intraépithéliaux (eos) par champ à fort grossissement (*high power field*, hpf) après un traitement d'au moins 8 semaines par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à forte dose, avant ou pendant la période de sélection, et un score au questionnaire sur les symptômes de la dysphagie (*Dysphagia Symptom Questionnaire*, DSQ) ≥ 10 sur une échelle de 0 à 84. Les patients ont été stratifiés en fonction de leur âge au moment de la visite de sélection (12 à 17 ans contre 18 ans et plus) et de l'utilisation d'un IPP au moment de la randomisation. La Partie A de l'étude TREET a été conduite en premier. La Partie B de TREET a été débutée après la fin de l'inclusion dans la Partie A de l'étude TREET. Les patients ayant terminé les 24 semaines de la période de traitement en double aveugle dans les Parties A ou B ont eu la possibilité d'être inclus dans une étude d'extension du traitement actif de 28 semaines (Partie C de TREET).

Dans la Partie A, un total de 81 patients, dont 61 adultes et 20 enfants âgés de 12 à 17 ans, ont été randomisés pour recevoir soit 300 mg de dupilumab (N = 42), soit un placebo (N = 39) chaque semaine. Dans la Partie B, un total de 240 patients, dont 161 adultes et 79 enfants âgés de 12 à 17 ans, ont été randomisés pour recevoir soit 300 mg de dupilumab (N = 80) chaque semaine, soit 300 mg de dupilumab toutes les deux semaines (N = 81 ; le schéma d'administration de 300 mg toutes les deux semaines n'est pas approuvé pour l'OeE), soit un placebo (N = 79). Dans la Partie C, tous les patients ayant précédemment participé à la Partie A ont reçu 300 mg de dupilumab (N = 77) toutes les semaines. Parmi les patients ayant précédemment participé à la Partie B, 111 ont reçu 300 mg de dupilumab chaque semaine dans la Partie C. Un traitement de secours à base de corticostéroïdes systémiques et/ou de corticostéroïdes topiques oraux ou une dilatation œsophagienne d'urgence était autorisé(e) pendant l'étude, à la discrétion de l'investigateur.

Dans la Partie A, 74,1 % des patients inclus avaient déjà utilisé des corticostéroïdes topiques oraux pour le traitement de l'OeE et 43,2 % avaient déjà fait l'objet d'une dilatation de l'œsophage. Dans la Partie B, 73,3 % des patients inclus présentaient des antécédents d'utilisation de corticostéroïdes topiques oraux pour le traitement de l'OeE et 35,4 % présentaient des antécédents de dilatation œsophagienne.

Les co-critères d'évaluation principaux de l'efficacité dans les deux essais étaient la proportion de patients ayant obtenu une rémission histologique, définie par un taux maximal d'éosinophiles intraépithéliaux œsophagiens de ≤ 6 eos/hpf à la semaine 24, et la variation absolue du score DSQ rapporté par le patient entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 24. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient les changements suivants par rapport à l'inclusion dans l'étude : variation en pourcentage du nombre maximal d'éosinophiles intraépithéliaux dans l'œsophage (eos/hpf), variation absolue du score moyen du système d'évaluation histologique de l'OeE (*EoE Histology Scoring System*, EoEHSS), variation absolue du score moyen de stade de l'EoEHSS, variation absolue du score de référence endoscopique de l'œsophagite à éosinophiles (*Eosinophilic Esophagitis-Endoscopic Reference Score*, EoE-EREFS) et proportion de patients atteignant un nombre maximal d'éosinophiles intraépithéliaux dans l'œsophage de < 15 eos/hpf.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des Parties A et B de l'étude TREET sont présentées dans le Tableau 27.

Tableau 27 : Données démographiques et caractéristiques initiales (Parties A et B de l'étude TREET)

Paramètres	Partie A de l'étude TREET (N = 81)	Partie B de l'étude TREET (N = 240)
Âge (ans), moyen (ET)	31,5 (14,3)	28,1 (13,1)
% d'hommes	60,5	63,8
% de patients caucasiens	96,3	90,4
Poids (kg), moyen (ET)	77,8 (21,0)	76,2 (20,6)
IMC (kg/m2), moyen (ET)	26,1 (6,3)	25,7 (6,2)
Durée de l'EoE (ans), moyen (ET)	5,01 (4,3)	5,57 (4,8)
Utilisation antérieure de corticostéroïdes topiques oraux (%)	74,1	73,3
Dilatations oesophagiennes antérieures (%)	43,2	35,4
Utilisation d'IPP à la randomisation (%)	67,9	72,5
Régime alimentaire d'éviction à la visite d'inclusion (%)	40,7	37,1
DSQ (0–84[a]), moyen (ET)	33,6 (12,4)	36,7 (11,2)
Nombre maximal d'éosinophiles intraépithéliaux œsophagiens EOS de 3 régions, moyen (ET)	89,3 (48,3)	87,1 (45,8)
Nombre moyen d'éosinophiles intraépithéliaux œsophagiens EOS de 3 régions, moyen (ET)	64,3 (37,6)	60,5 (32,9)
Score de grade EoEHSS [0–3[a]], moyen (ET)	1,3 (0,4)	1,3 (0,4)
Score de stade EoEHSS [0–3[a]], moyen (ET)	1,3 (0,4)	1,3 (0,3)
Score total EREFS [0–18[a]], moyen (ET)	6,3 (2,8)	7,2 (3,2)

[a]les scores les plus élevés indiquent une sévérité plus importante de la maladie
ET = écart type

Les résultats des Parties A et B de l'étude TREET sont présentés dans le Tableau 28.

Tableau 28 : Résultats d'efficacité du dupilumab à la semaine 24 chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'œsophagite à éosinophiles (Parties A et B de l'étude TREET)

	Partie A de l'étude TREET			Partie B de l'étude TREET		
	Dupilumab 300 mg 1x/semaine N = 42	Placebo N = 39	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)[d]	Dupilumab 300 mg 1x/semaine N = 80	Placebo N = 79	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)[d]
Co-critères d'évaluation principaux						
Proportion de patients atteignant une rémission histologique (nombre maximal d'éosinophiles intraépithéliaux œsophagiens ≤ 6 eos/hpf), n (%)	25 (59,5)	2 (5,1)	55,3 (39,58, 71,04)	47 (58,8)	5 (6,3)	53,5 (41,20, 65,79)
Variation absolue du score DSQ par rapport à la visite d'inclusion (0–84[a]), MC moyen (ES)	-21,92 (2,53)	-9,60 (2,79)	-12,32 (-19,11, -5,54)	-23,78 (1,86)	-13,86 (1,91)	-9,92 (-14,81, -5,02)
Critères d'évaluation secondaires						
Pourcentage de variation par rapport à la visite d'inclusion du nombre maximal d'éosinophiles	-71,24 (6,95)	-2,98 (7,60)	-68,26 (-86,90, -49,62)	-80,24 (8,34)	8,38 (10,09)	-88,62 (-112,19, 65,05)

intraépithéliaux œsophagiens, MC moyen (ES)						
Variation absolue du score de grade EoEHSS (0–3[b]) par rapport à la visite d'inclusion, MC moyen (ES)	-0,76 (0,06)	-0,00 (0,06)	-0,76 (-0,91, -0,61)	-0,83 (0,04)	-0,15 (0,05)	-0,682 (-0,79, -0,57)
Variation absolue du score de stade EoEHSS (0–3[b]) par rapport à la visite d'inclusion, MC moyen (ES)	-0,75 (0,06)	-0,01 (0,06)	-0,74 (-0,88, -0,60)	-0,80 (0,04)	-0,13 (0,04)	-0,672 (-0,78, -0,57)
Variation absolue du score EoE-EREFS (0–18[c]) par rapport à la visite d'inclusion, MC moyen (ES)	-3,2 (0,41)	-0,3 (0,41)	-2,9 (-3,91, -1,84)	-4,5 (0,36)	-0,6 (0,38)	-3,8 (-4,77, -2,93)
Proportion de patients atteignant un nombre maximal d'éosinophiles intraépithéliaux œsophagiens de < 15 eos/hpf, n (%)	27 (64,3)	3 (7,7)	57 (41,69, 73,33)	66 (82,5)	6 (7,6)	74,9 (64,25, 85,5)

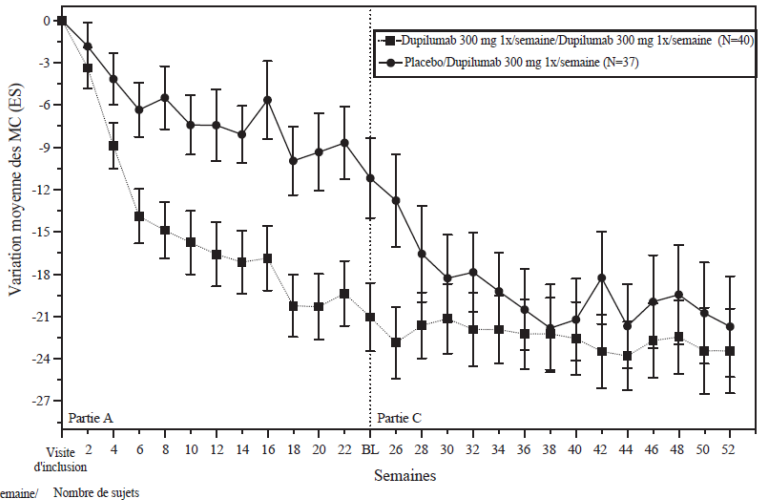
[a]Les scores totaux bihebdomadaires du DSQ sont compris entre 0 et 84 ; des scores plus élevés indiquent une fréquence et une sévérité plus importantes de la dysphagie
[b]Les scores EoEHSS sont compris entre 0 et 3 ; des scores plus élevés indiquent une sévérité et une étendue plus importantes des anomalies histologiques
[c]Les scores totaux EoE-EREFS sont compris entre 0 et 18 ; des scores plus élevés indiquent des résultats inflammatoires et de remodelage endoscopique moins bons
[d]Différence moyenne par la méthode des moindres carrés (MC) pour les critères d'évaluation continus et la variation absolue des proportions pour les critères d'évaluation par catégorie.

Les résultats d'efficacité pour les co-critères d'évaluation principaux et secondaires clés dans le sous-groupe de patients ayant pris des corticostéroïdes topiques oraux et chez les patients insuffisamment contrôlés par les corticostéroïdes topiques oraux, ou qui présentent une intolérance ou une contre-indication à ces traitements étaient cohérents avec la population globale.

Dans les Parties A et B, une plus grande proportion de patients randomisés dans le groupe dupilumab a atteint une rémission histologique (nombre maximal d'éosinophiles intraépithéliaux œsophagiens de ≤ 6 eos/hpf) par rapport au placebo. La proportion de patients présentant une rémission histologique observée après 24 semaines de traitement dans les Parties A et B a été maintenue pendant 52 semaines dans la Partie C. De même, d'autres améliorations histologiques et endoscopiques ont été maintenues pendant 52 semaines.

Le traitement par dupilumab a également entraîné une amélioration significative de la variation moyenne du score DSQ par rapport au placebo, dès la semaine 4 et ce jusqu'à la semaine 24. L'efficacité dans la Partie C était similaire aux résultats observés dans les Parties A et B, avec une amélioration continue pour le DSQ jusqu'à 52 semaines (voir la figure 9 pour les Parties A et C de l'étude TREET et voir la figure 10 pour les Parties B et C de l'étude TREET).

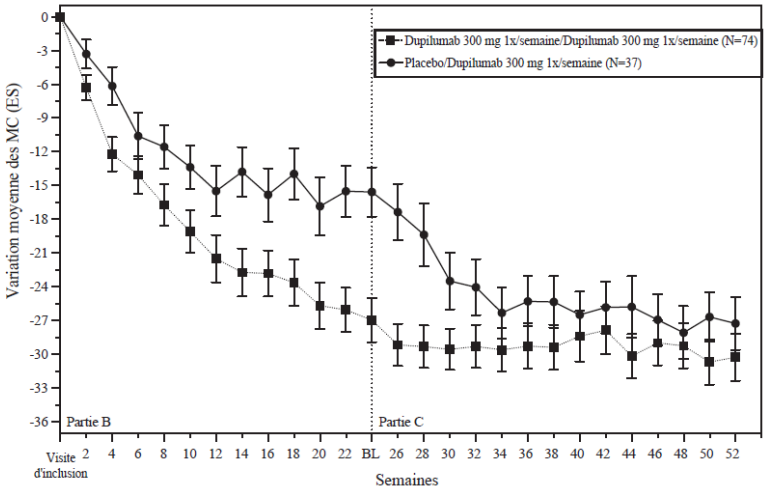
Figure 9 : Variation moyenne des moindres carrés (MC) du score DSQ au fil du temps chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'OeE (Parties A et C de l'étude TREET)



	Nombre de sujets													
Dupilumab 300 mg 1x/semaine/ Dupilumab 300 mg 1x/semaine (N=40)	40	40	39	38	36	38	40	32	34	36	33	35	32	29
Placebo/Dupilumab 300 mg 1x/semaine (N=37)	37	34	34	33	28	30	37	26	32	29	25	25	26	23

Toutes les valeurs observées ont été utilisées indépendamment de l'utilisation d'un traitement de secours

Figure 10 : Variation moyenne par rapport à la visite d'inclusion du score DSQ au fil du temps chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'OeE (Parties B et C de l'étude TREET)



	Nombre de sujets													
Dupilumab 300 mg 1x/semaine/ Dupilumab 300 mg 1x/semaine (N=74)	74	71	69	69	68	60	74	58	61	57	54	55	51	54
Placebo/Dupilumab 300 mg 1x/ semaine (N = 37)	37	35	35	32	33	31	37	26	29	29	28	26	26	24

Toutes les valeurs observées ont été utilisées indépendamment de l'utilisation d'un traitement de secours

Conformément à l'amélioration du score total du DSQ dans les Parties A et B de l'étude TREET, des améliorations nominalement significatives ont été observées à la semaine 24 par rapport au placebo en ce qui concerne la douleur liée à la dysphagie (score de douleur DSQ), la qualité de vie liée à la santé (EoE-IQ) et la fréquence des autres symptômes non liés à la dysphagie (EoE-SQ).

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 29 et ci-dessous.

Tableau 29 : 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)

	Dupilumab [a] N=37	Placebo N=34	Différence par rapport au placebo (IC à 95%)
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.

Efficacité clinique dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Le programme de développement dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) comprenait deux études randomisées, en double aveugle, multicentriques, en groupes parallèles, contrôlées contre placebo (BOREAS et NOTUS) d'une durée de traitement de 52 semaines. Ces études incluaient un total de 1 874 patients adultes atteints de BPCO afin d'évaluer le dupilumab en traitement de fond additionnel.
Les deux études ont inclus des patients avec un diagnostic de BPCO modérée à sévère avec une limitation du débit expiratoire (rapport Volume expiratoire maximal par seconde [VEMS]/capacité vitale forcée [CVF] post-bronchodilatateur <0,70 et VEMS post-bronchodilatateur >30% et ≤70% de la valeur théorique), une toux productive chronique pendant au moins 3 mois au cours de l'année précédente, et un taux d'éosinophiles à l'inclusion d'au moins 300 cellules/µL. Les patients présentaient des symtômes non contrôlés, avec un score sur l'échelle de dyspnée du Medical Research Council (MRC) ≥ 2 (échelle de 0-4) et avaient des antécédents d'exacerbations avec au moins 2 exacerbations modérées ou 1 exacerbation sévère au cours de l'année précédente malgré un traitement de fond par triple thérapie associant un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (LAMA), un bêta-agoniste à longue durée d'action (LABA) et un corticostéroïde inhalé (CSI). Le traitement de fond pouvaient être l'association d'un LAMA et d'un LABA seul si un CSI n'était pas adapté. Les exacerbations étaient définies comme d'intensité modérée si un traitement par corticostéroïdes systémiques et/ou antibiotiques était nécessaire et d'intensité sévère si elles entraînaient une hospitalisation ou une surveillance de plus de 24 heures dans un service d'urgence ou un établissement de soins d'urgence.

Dans les deux études, les patients étaient randomisés pour recevoir 300 mg de dupilumab toutes les deux semaines ou un placebo en plus de leur traitement de fond pendant 52 semaines.

Dans les deux études, le critère principal d'évaluation était le taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO pendant la période de traitement de 52 semaines. Les critères secondaires incluaient la variation du VEMS pré-bronchodilatateurs aux semaines 12 et 52 par rapport à l'inclusion, dans la population globale et dans le sous-groupe de patients avec une FeNO à l'inclusion ≥ 20 ppm , la variation du score total du questionnaire respiratoire de St. George (SGRQ) à la semaine 52 par rapport à l'inclusion, et le taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO pendant la période de traitement de 52 semaines dans le sous-groupe de patients avec une FeNO à l'inclusion ≥ 20 ppm.

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion de BOREAS et NOTUS sont présentées dans le Tableau 30 ci-dessous.

Tableau 30 : Données démographiques des patients et caractéristiques de la BPCO à l'inclusion (BOREAS et NOTUS)

Paramètres	BOREAS (N = 939)	NOTUS (N = 935)
Age moyen (années) (± ET)	65,1 (8,1)	65,0 (8,3)
Homme (%)	66,0	67,6
Caucasien (%)[c]	84,1	89,6
Consommation tabagique moyenne (paquet-années) (± ET)	40,48 (23,35)	40,3 (27,2)
Fumeurs actifs (%)	30	29,5
Emphysème (%)	32,6	30,4
Durée moyenne de la BPCO (années) (± ET)	8,8 (6,0)	9,3 (6,4)
Nombre moyen d'exacerbations modérées[a] ou sévères[b] au cours de l'année précédente (± ET)	2,3 (1,0)	2,1 (0,9)

Nombre moyen d'exacerbations sévères[b] l'année précédente (± ET)	0,3 (0,7)	0,3 (0,6)
Traitements de fond de la BPCO à l'inclusion : CSI/LAMA/LABA (%)	97,6	98,8
Rapport VEMS post-BD/CVF, L-Moyenne (± ET)	0,49 (0,12)	0,50 (0,12)
VEMS pré-BD, L-Moyenne (± ET)	1,30 (0,46)	1,36 (0,50)
VEMS post-BD, L-Moyenne (± ET)	1,40 (0,47)	1,45 (0,49)
VEMS post-BD, % de la valeur théorique-Moyenne (± ET)	50,6 (13,1)	50,1 (12,6)
VEMS post-BD, % de la valeur théorique <50% (%) (± ET)	467 (49,7)	478 (51,3)
Score total SGRQ, Moyenne (± ET)	48,42 (17,42)	51,5 (17,0)
Score total E-RS:COPD - Moyenne (± ET)	12,9 (7,1)	13,3 (7,0)
Score de l'index BODE – Moyenne (± ET)	4,06 (1,66)	4,0 (1,6)
FeNO ppm - Moyenne (± ET)	24,3 (22,4)	24,6 (26,0)
Nombre moyen d'éosinophiles sanguins à l'inclusion (cellules/µL) (± ET)	401 (298)	407 (336)
Nombre médian d'éosinophiles sanguins (cellules/ µL) (Q1-Q3)	340 (240-460)	330 (220-460)

CSI = corticostéroïde inhalé ; LAMA = antagoniste muscarinique à longue durée d'action ; LABA = bêta agoniste à longue durée d'action, VEMS= volume expiratoire maximal par seconde ; CVF = capacité vitale forcée ; FeNO = fraction de monoxyde d'azote expiré ; index BODE = indice de masse corporelle, obstruction des voies aériennes, dyspnée, capacité à l'exercice

[a] Exacerbations traitées soit par des corticoïdes systémiques et/ou des antibiotiques

[b] Exacerbations nécessitant une hospitalisation ou une surveillance de plus de 24 heures dans un service d'urgences ou un établissement de soins d'urgence

[c] Dans l'étude BOREAS, 0,5% des participants étaient noirs et 14,3% étaient asiatiques. Dans l'étude NOTUS, 1,3% des participants étaient noirs et 1,1% étaient asiatiques

Exacerbations

Dans les deux études, il a été mis en évidence une réduction statistiquement significative du taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO dans le groupe dupilumab par rapport au placebo en association au traitement de fond (voir Tableau 31).

Tableau 31 : Taux annualisé d'exacerbations modérées[a] ou sévères[b] de BPCO dans les études BOREAS et NOTUS

Etude	Traitement (N)	Taux (exacerbations/année)	Rapport de taux versus placebo (IC à 95 %)	% de réduction du taux d'exacerbation par rapport au placebo
Critère principal : exacerbations modérées[a] ou sévères[b] de la BPCO				
BOREAS	**Dupilumab** 300 mg 1x/2 semaines (N=468)	0,78	0,705 (0,581, 0,857)[c]	30%
	Placebo (N=471)	1,10		
NOTUS	**Dupilumab** 300 mg 1x/2 semaines (N=470)	0,86	0,664 (0,535, 0,823)[d]	34%
	Placebo (N=465)	1,30		
Composante du critère principal combiné : exacerbations sévères[b] de la BPCO				

BOREAS et NOTUS	**Dupilumab** 300 mg 1x/2 semaines (N=938)	0,08	0,674 (0,438 à 1,037)	33%
	Placebo (N=936)	0,12		

[a] Exacerbations traitées soit par des corticoïdes systémiques et/ou des antibiotiques
[b] Exacerbations nécessitant une hospitalisation, ou une surveillance > 24 heures dans un service d' urgence/établissement de soins urgents ou entraînant le décès
[c] valeur de p = 0,0005
[d] valeur de p = 0,0002
[e] L'analyse de la composante du critère principal n'a pas été ajustée pour tenir compte de la multiplicité des tests

Dans les deux études, la moyenne cumulée du nombre d'exacerbations modérées ou sévères observées sur 52 semaines a été plus faible chez les patients traités par le dupilumab par rapport au placebo (voir Figures 11a et 11b).

Figure 11 : Moyenne cumulée du nombre d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO sur 52 semaines dans les études BOREAS et NOTUS

Figure 11a. BOREAS

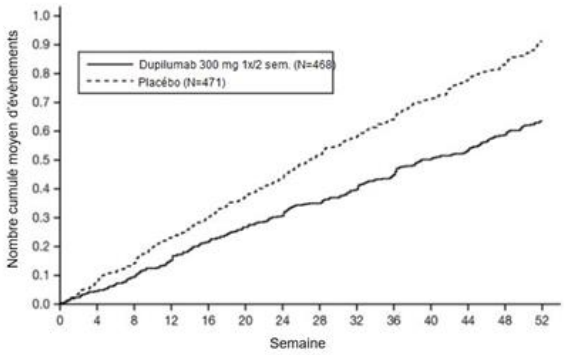
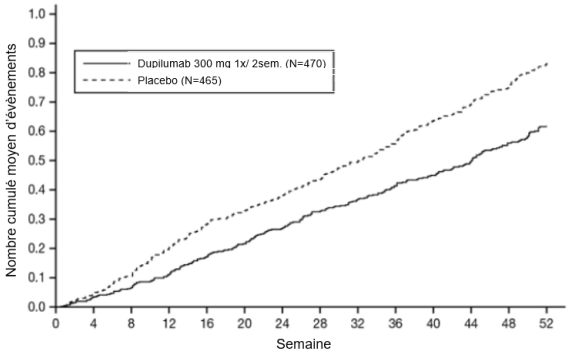


Figure 11b. NOTUS



Le délai jusqu'à la première exacerbation modérée ou sévère de la BPCO a été plus long chez les patients traités par le dupilumab que chez ceux traités par placebo dans l'étude BOREAS (RR : 0,803 ; IC 95 % : 0,658 ; 0,980) et dans l'étude NOTUS (RR : 0,71 ; IC 95 % : 0,57 ; 0,889).

Dans le sous-groupe de patients ayant une FeNO à l'inclusion plus élevée (≥ 20 ppm) dans l'étude BOREAS (N=383), il a été mis en évidence une réduction statistiquement significative du taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères de la BPCO dans le groupe dupilumab par rapport au placebo (Ratio : 0,625 ; [IC 95 % : 0,45 ; 0,869] ; p=0,005 :). Dans l'étude NOTUS, dans le sous-groupe de patients ayant une FeNO à l'inclusion plus élevée (≥ 20 ppm) (N=355), il a été mis en évidence une réduction significative du taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères de la BPCO dans le groupe dupilumab par rapport au placebo (Ratio : 0,471 ; [IC 95 % : 0,328 ; 0,675] ; p nominal <0,0001).

Les réductions du taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères ont été observées dans tous les sous-groupes prédéfinis selon l'âge, le sexe, la race, le statut tabagique, le nombre d'exacerbations au cours de l'année précédente (≤ 2, 3 et ≥ 4), les CSI à forte dose à l'inclusion et le VEMS post-bronchodilatateurs à l'inclusion (< 50 %, ≥ 50 %). Chez les patients présentant un emphysème, la réduction du taux d'exacerbations modérées ou sévères était cohérente avec celle de la population globale.

Fonction respiratoire

Dans les deux études, il a été mis en évidence une amélioration statistiquement significative du VEMS pré-bronchodilatateurs aux semaines 12 et 52 dans le groupe dupilumab comparé au placebo, en association au traitement de fond (voir Tableau 30). Des améliorations plus importantes de la fonction respiratoire (variation moyenne des moindre-carrés par rapport aux valeurs à l'inclusion du VEMS pré-bronchodilatateurs) ont été observées chez les patients traités par le dupilumab par rapport au placebo dès la semaine 2 (BOREAS) (première évaluation) et dès la semaine 4 (NOTUS) et ont été maintenues jusqu'à la semaine 52 (voir Figures 12a et 12b).

Dans l'étude BOREAS, des améliorations rapides du VEMS post-bronchodilatateur, du rapport VEMS post-bronchodilatateur/CVF et de la CVF pré-bronchodilateur ont été observées avec le traitement par le dupilumab par rapport au placebo dès la semaine 2 (première évaluation) et ont été maintenues jusqu'à la semaine 52. Dans l'étude NOTUS, des améliorations rapides du VEMS post-bronchodilatateur et du rapport VEMS post-bronchodilatateur/CVF ont été observées avec le traitement par le dupilumab par rapport au placebo respectivement dès la semaine 8 et dès la semaine 2, et ont été maintenues jusqu'à la semaine 52.

Tableau 32 : Variation moyenne des critères d'évaluation de la fonction respiratoire par rapport à l'inclusion dans les études BOREAS et NOTUS

	BOREAS			NOTUS		
	Dupilumab (N = 468)	**Placebo (N = 471)**	**Différence (IC 95 %) entre le Dupilumab et Placebo**	**Dupilumab (N = 470)**	**Placebo (N = 465)**	**Différence (IC 95 %) entre le Dupilumab et Placebo**
Variation du VEMS pré-bronchodilatateur à la semaine 12 par rapport à l'inclusion, Moyenne MC (SE)	0,160 (0,018)	0,077 (0,018)	0,083 (0,042 à 0,125)[a]	0,139 (0,017)	0,057 (0,017)	0,082 (0,040 à 0,124)[f]
Variation du VEMS pré-bronchodilateur à la semaine 52 par rapport à l'inclusion, Moyenne MC (SE)[k]	0,153 (0,019)	0,070 (0,019)	0,083 (0,038 à 0,128)[b]	0,115 (0,021)	0.054 (0,020)	0,062 (0,011 à 0,113)[g]
Variation du VEMS post-bronchodilateur	0,156 (0,018)	0,084 (0,018)	0,072 (0,030 à 0,115)[c]	0,136 (0,020)	0,064 (0,020)	0,072 (0,023 à 0,121)[h]

à la semaine 12 par rapport à l'inclusion, Moyenne MC (SE)						
Variation du rapport VEMS post-bronchodilatateur /CVF à la semaine 12 par rapport à l'inclusion, Moyenne MC (SE)	0,037 (0,004)	0,023 (0,004)	0,014 (0,005 à 0,023)[d]	0,030 (0,004)	0,013 (0,004)	0,017 (0,006 à 0,028)[i]
Variation de la CVF pré-bronchodilatateur à la semaine 12 par rapport à l'inclusion, Moyenne MC (SE)	0,098 (0,022)	0,029 (0,022)	0,069 (0,016 à 0,121)[e]	0,083 (0,024)	0,018 (0,024)	0,066 (0,005 à 0,126)[j]

MC = moindres carrés, SE = erreur standard, VEMS = volume expiratoire maximal par seconde, CVF = capacité vitale forcée

[a] valeurs de p < 0,0001, [b] valeur de p = 0,0003 (tous statistiquement significatifs vs placebo avec ajustement en fonction de la multiplicité des tests)

[c] valeur de p nominale = 0,0010, [d] valeur de p nominale = 0,0016, [e] valeur de p nominale = 0,0103

[f] valeur de p = 0,0001, [g] valeur de p = 0,0182 (tous statistiquement significatifs vs placebo avec ajustement en fonction de la multiplicité des tests)

[h] valeur de p nominale = 0,0042, [I] valeur de p nominale = 0,0020, [j] valeur de p nominale = 0,0327

[k]Les résultats d'efficacité concernant la variation moyenne du VEMS pré-bronchodilatateur à la semaine 52 par rapport à l'inclusion sont présentés pour 721 des 935 patients qui avaient terminé la période de traitement de 52 semaines ou qui avaient interrompu l'étude au moment de l'analyse des données.

Figure 12 : Variation moyenne du VEMS pré-bronchodilatateurs par rapport à l'inclusion (L) au cours du temps dans les études BOREAS et NOTUS [a]

Figure 12a. BOREAS

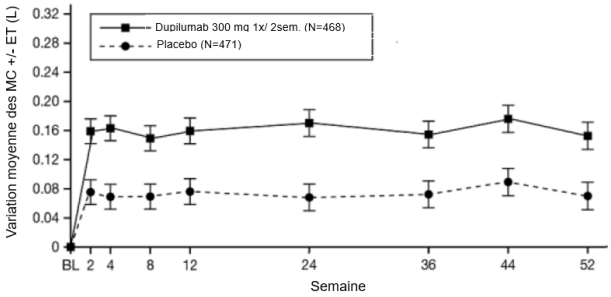
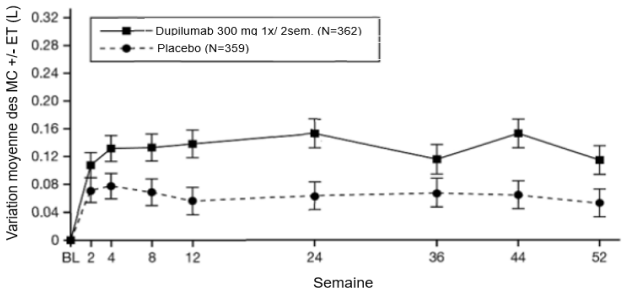


Figure 12b. NOTUS



[a] Les résultats d'efficacité concernant la variation moyenne du VEMS pré-bronchodilatateur par rapport à l'inclusion au cours du temps sont présentés pour 721 des 935 patients qui avaient terminé la

période de traitement de 52 semaines ou qui avaient interrompu l'étude au moment de l'analyse des données.

Dans le sous-groupe de patients présentant une FeNO plus élevée à l'inclusion (≥ 20 ppm) dans l'étude BOREAS (N= 383), il a été mis en évidence une amélioration statistiquement significative du VEMS pré-bronchodilatateur à la semaine 12 dans le groupe dupilumab par rapport à l'inclusion (variation moyenne des MC : 0,232 dupilumab vs 0,108 placebo ; différence moyenne des moindre-carrés : 0,124 [IC 95% : 0,045 ; 0,203] ; p = 0,002) et à la semaine 52 (variation moyenne des moindre-carrés : 0,247 dupilumab vs 0,120 placebo ; différence moyenne MC : 0,127 [IC 95% : 0,042 ; 0,212] ; p = 0.003) comparé au placebo. Dans l'étude NOTUS, dans le sous-groupe de patients présentant une FeNO plus élevée à l'inclusion (≥20 ppm), il a été observé une amélioration statistiquement significative à la semaine 12 par rapport à l'inclusion (N=355 ; variation moyenne des moindre-carrés : 0,221 dupilumab vs 0,081 placebo ; différence moyenne des moindre-carrés : 0,141 [IC 95 % : 0,058 ; 0,223] ; p = 0,001). Dans l'étude NOTUS, dans le sous-groupe de patients ayant une FeNO plus élevée à l'inclusion (≥20 ppm), il a été mis en évidence une amélioration du VEMS pré-bronchodilatateur à la semaine 52 dans le groupe dupilumab par rapport au placebo (N=264 ; variation moyenne des moindre-carrés : 0,176 dupilumab vs 0,095 placebo ; différence moyenne des moindre-carrés: 0,081 [IC 95 % : -0,019 ; 0,181]), sans atteindre la significativité statistique.

Les améliorations de la fonction respiratoire mesurées par le VEMS pré-bronchodilatateur ont été observées dans tous les sous-groupes prédéfinis selon l'âge, le sexe, la race, le statut tabagique, le nombre d'exacerbations au cours de l'année précédente (≤ 2, 3 et ≥ 4), les CSI à forte dose à l'inclusion et le VEMS post-bronchodilatateur à l'inclusion (< 50 %, ≥ 50 %). Chez les patients présentant un emphysème, l'amélioration de la fonction respiratoire mesurée par le VEMS pré-bronchodilatateur était cohérente avec celle de la population globale.

Qualité de vie liée à l'état de santé du patient

Dans l'étude BOREAS, une amélioration statistiquement significative du score total du SGRQ a été observée dans le groupe des patients traités par dupilumab par rapport au groupe placebo (variation moyenne des moindre-carrés : -9,73 sous traitement par le dupilumab vs -6,37 sous placebo ; différence moyenne moindre-carrés : -3.36 [IC 95% : -5.46 ; -1.27] ; p = 0,0017). Dans l'étude NOTUS, il a été mis en évidence une amélioration du score total du SGRQ à la semaine 52 dans le groupe dupilumab par rapport au placebo (variation moyenne des moindre-carrés : -9,82 sous traitement par le dupilumab vs -6,44 placebo ; différence moyenne des moindre-carrés: -3,37 ; [IC 95 % : -5,81 ; -0,93] ; p nominal= 0,007).

Patients avec un VEMS post-bronchodillatateur <30% ou >70%

Les patients avec un VEMS post-bronchodillatateur <30% ou >70% au moment de la visite de screening ont été exclus de BOREAS et de NOTUS. Néanmoins, des données limitées sont disponibles chez les patients avec un VEMS post-bronchodilatateur <30% ou >70% à l'inclusion.

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 les 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 2 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 à celle observée 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 présentant un 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].

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 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique). Les obligations liées aux plans d'investigations pédiatriques pour la dermatite atopique et l'OeE ont été remplies.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du dupilumab est similaire chez les patients atteints de dermatite atopique, d'asthme, de la polypose naso-sinusienne, de PN, d'œsophagite à éosinophiles et ceux atteints de BPCO.

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, les patients atteints de polypose naso-sinusienne, les patients atteints d'œsophagite à éosinophiles et ceux atteints de BPCO 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 ou d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines sans dose de charge. Dans les essais cliniques, la moyenne ± ET des concentrations résiduelles à l'état d'équilibre variait de 55,3 ± 34,3 µg/mL à 81,5 ± 43,9 µg/mL pour une dose de 300 mg mg administrée une fois toutes les deux semaines, de 172 ± 76,6 à 195 ± 71,7 µg/mL pour une dose de 300 mg administrée une fois par semaine et de 29,2 ± 18,7 à 36,5 ± 22,2 µg/mL pour une dose de 200 mg administrée une fois toutes les deux semaines.

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 diminution 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.

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

Parmi les 152 patients atteints de PN exposés au dupilumab, 37 au total étaient âgés de 65 ans ou plus. Au total, 8 patients étaient âgés de 75 ans ou plus. L'efficacité et la sécurité dans ces groupes d'âge étaient similaires à celles de la population globale de l'étude.

Seulement 2 patients âgés de plus de 65 ans et atteints d'œsophagite à éosinophiles ont été exposés au dupilumab.

Parmi les 1 872 patients atteints de BPCO exposés au dupilumab, un total de 1 071 patients étaient âgés de 65 ans et plus, dont 244 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.

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

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

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

dupilumab. Très peu de données sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

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

Population pédiatrique

Dermatite atopique
Selon 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 chez les patients de 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 entrainé 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.

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

PN
La pharmacocinétique du dupilumab chez les patients pédiatriques (< 18 ans) atteints de PN n'a pas été étudiée.

Œsophagite à éosinophiles
Au total, 35 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints d'une œsophagite à éosinophiles et dont le poids corporel était égal ou supérieur à 40 kg ont été inclus dans les Parties A et B de l'étude TREET et ont reçu 300 mg de dupilumab de façon hebdomadaire (1x/semaine). La concentration résiduelle moyenne du dupilumab ± ET à l'état d'équilibre était de 227 ± 95,3 µg/mL.

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).

BPCO
La BPCO n'est habituellement pas observée chez les enfants. La pharmacocinétique du dupilumab chez les patients pédiatriques (< 18 ans) présentant une BPCO n'a pas été étudiée.

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 300 mg, solution injectable en seringue préremplie.
2 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 300 mg, solution injectable en stylo prérempli.
2 mL de solution dans un stylo prérempli en verre siliconé transparent de type 1 muni d'une aiguille fixe de calibre 27 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.

Conditionnements :

- 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 300 mg doit être laissé à température ambiante n'excédant pas 25°C pendant 45 min avant l'injection de Dupixent.

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

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

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/1/17/1229/005
EU/1/17/1229/006
EU/1/17/1229/008
EU/1/17/1229/017
EU/1/17/1229/018
EU/1/17/1229/020
EU/1/17/1229/026
EU/1/17/1229/027
EU/1/17/1229/028

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

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

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).

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.

<u>*Asthme*</u>

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). Les corticostéroïdes doivent être réduits 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.

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 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.

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. Le dupilumab ne doit pas être injecté 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. Une formation adéquate des patients et/ou des soignants sur la

préparation et l'administration du dupilumab devra être assurée 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, le dupilumab doit être 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

Les corticostéroïdes systémiques, topiques ou inhalés ne doivent pas être interrompus brutalement après l'instauration du traitement par le dupilumab. Les réductions de la dose de corticostéroïdes, le cas échéant, doivent être progressives et effectuées sous le contrôle direct d'un médecin. Une réduction de la dose de corticostéroïdes peut être associée à des symptômes systémiques de sevrage et/ou révéler des affections précédemment 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), l'administration du dupilumab doit être interrompue immédiatement et un traitement adapté instauré. Des cas de réaction anaphylactique, d'angioedème et de maladie sérique ou de réaction de type maladie sérique ont été signalés. Les réactions anaphylactiques et les angioedèmes sont survenus dans les minutes et jusqu'à sept jours après l'injection du dupilumab (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).

Il convient de 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

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

Vaccinations

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 au site d'injection a également été signalée comme effet indésirable dans l'œsophagite à éosinophiles et de la BPCO. Des réactions au site d'injection tels qu'une induration, un rash et une dermatite ont également été rapportés chez les patients traités pour une 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 6 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 6 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 6 : 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	Angioœdème[#] 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. Aucun cas de kératite n'a été signalé dans les programmes de développement de la polypose naso-sinusienne ou du PN. Parmi les patients atteints d'œsophagite à

éosinophiles, 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 l'œsophagite à éosinophiles (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 et de BPCO. 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 rapportée 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).

Une hyperéosinophilie apparue sous traitement (≥ 5 000 cellules/µl) a été rapportée 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.

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.

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.

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 le système national de déclaration – voir Annexe V

4.9 Surdosage

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

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 et l'œsophagite à éosinophiles. 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 7.

Tableau 7 : 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 8.

Tableau 8 : 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 9.

Tableau 9 : 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.

<u>Efficacité et sécurité cliniques dans l'asthme</u>

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 10 ci-dessous.

Tableau 10 : 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 11 et 12).

Tableau 11 : 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 12 : 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.

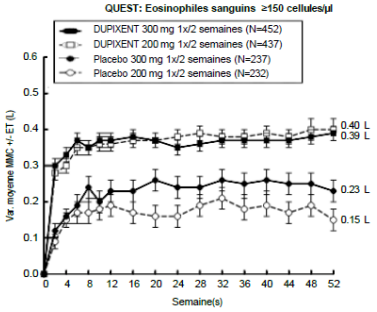
Fonction pulmonaire

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 13 et 14).

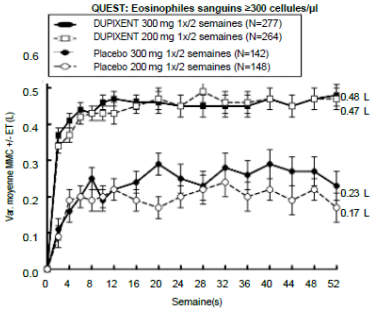
Des améliorations significatives du VEMS ont été observées dès la semaine 2 après la première dose de dupilumab pour les doses de 200 mg et de 300 mg et se sont maintenues pendant 24 semaines (DRI12544) et pendant 52 semaines dans l'étude QUEST (voir Figure 1).

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

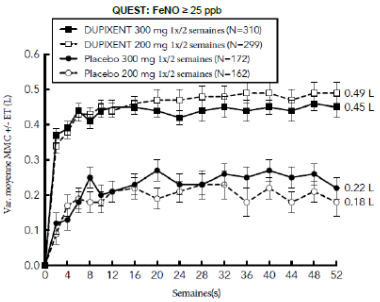


Tableau 13 : Variation moyenne du VEMS pré-bronchodilatateur entre l'inclusion et la semaine 12 des études DRI12544 et QUEST (taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion dans l'étude ≥ 150 cellules/µl et ≥ 300 cellules/µl)

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 14: 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 15). 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 15 : 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 9. 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 16.

Tableau 16 : Effet du dupilumab sur la réduction de la dose de CSO dans l'étude VENTURE (Taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion ≥ 150 et ≥ 300 cellules/µl et FeNO ≥ 25 ppb)

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

[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 17 ci-dessous.

Tableau 17. 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

Tableau 17. 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)**
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 18.

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 18.

Tableau 18 : 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)/	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)

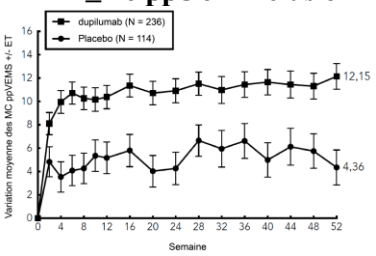
200 mg 1x/2 semaines (≥ 30 kg)									
Placebo	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
ACQ-7-IA à la semaine 24a									
	N	**Taux de répondeurs en %**	**OR vs placebo (IC à 95 %)**	**N**	**Taux de répondeurs en %**	**OR vs placebo (IC à 95 %)**	**N**	**Taux de répondeurs en %**	**OR vs placebo (IC à 95 %)**
Dupilumab 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 24a									
	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.

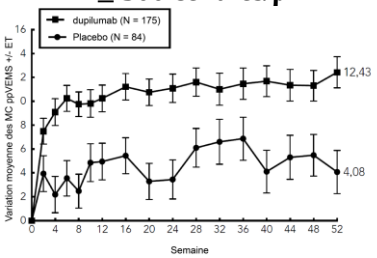
Les améliorations du VEMS en pourcentage de la valeur prédite au cours du temps dans l'étude VOYAGE sont présentées dans la Figure 2.

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)

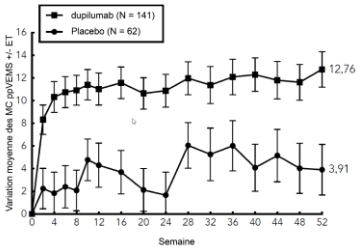
Taux d'éosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/µL ou FeNO ≥ 20 ppb à l'inclusion



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 19 et ci-dessous.

Tableau 19 : 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, veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du dupilumab 300 mg.

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].

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). Les obligations liées aux plans d'investigations pédiatriques pour la dermatite atopique et l'OeE ont été remplies.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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 et les patients asthmatiques, variant de 61 % à 64 %, telle que déterminée par une analyse de pharmacocinétique (PK) de population.

Les concentrations à l'état d'équilibre étaient atteintes à la semaine 16 après l'administration d'une première dose de 600 mg, puis de doses de 300 mg 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.

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).

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

<u>Dupixent 200 mg, solution injectable en seringue préremplie.</u>
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

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

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

REGENERON PHARMACEUTICALS INC.
81 Columbia Turnpike
RENSSELAER
NEW YORK 12144
ETATS-UNIS

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
Ballycummin
Raheen Business Park
Limerick
Irlande

Genzyme Flanders
Cipalstraat 8,
B-2440 Geel
Belgique

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
FRANCE

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 FRANKFURT AM MAIN
ALLEMAGNE

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.
De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
ÉTIQUETAGE DE L'EXTÉRIEUR DE LA BOÎTE
Seringue préremplie de 300 mg avec dispositif de protection d'aiguille

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie
dupilumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque seringue préremplie contient 300 mg de dupilumab dans une solution de 2 mL (150 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie avec dispositif de protection d'aiguille
2 seringues préremplies avec dispositif de protection d'aiguille

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

A usage unique
Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée
Ne pas secouer
Ouvrir ici
[QR code à inclure]
dupixent.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Dupixent peut être conservé à température ambiante n'excédant pas 25°C pendant une période de 14 jours au maximum lorsqu'il est tenu à l'abri de la lumière.
Utiliser dans les 14 jours suivant le retrait du réfrigérateur ou éliminer.

Date de sortie du réfrigérateur : / / /

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82, avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1229/005 1 seringue préremplie avec un dispositif de protection d'aiguille
EU/1/17/1229/006 2 seringues préremplies avec un dispositif de protection d'aiguille

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Dupixent 300 mg seringue

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l’identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
ÉTIQUETAGE DE L'EXTÉRIEUR DE LA BOÎTE POUR CONDTIONNEMENT MULTIPLE (AVEC BLUE BOX)
Seringue préremplie de 300 mg avec dispositif de protection d'aiguille

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie
dupilumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque seringue préremplie contient 300 mg de dupilumab dans une solution de 2 mL (150 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

Conditionnement multiple : 6 seringues préremplies avec dispositif de protection d'aiguille (3 boîtes de 2)

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

À usage unique
Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée
Ne pas secouer
Ouvrir ici
[QR code à inclure]
dupixent.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Dupixent peut être conservé à température ambiante n'excédant pas 25°C pendant une période de 14 jours au maximum lorsqu'il est tenu à l'abri de la lumière.
Utiliser dans les 14 jours suivant le retrait du réfrigérateur ou éliminer.

Date de sortie du réfrigérateur : / / /

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82, avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1229/008 6 seringues préremplies avec un dispositif de protection d'aiguille (3 boîtes de 2)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Dupixent 300 mg seringue

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l’identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
ÉTIQUETAGE DE LA BOÎTE INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS BLUE BOX)
Seringue préremplie de 300 mg avec dispositif de protection d'aiguille

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie
dupilumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque seringue préremplie contient 300 mg de dupilumab dans une solution de 2 mL (150 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie avec dispositif de protection d'aiguille
2 seringues préremplies avec dispositif de protection d'aiguille
Élément d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

À usage unique
Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée
Ne pas secouer
Ouvrir ici
[QR code à inclure]
dupixent.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Dupixent peut être conservé à température ambiante n'excédant pas 25°C pendant une période de 14 jours au maximum lorsqu'il est tenu à l'abri de la lumière.
Utiliser dans les 14 jours suivant le retrait du réfrigérateur ou éliminer.

Date de sortie du réfrigérateur : / / /

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82, avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1229/008 6 seringues préremplies avec dispositif de protection d'aiguille (3 boîtes de 2)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Dupixent 300 mg seringue

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ÉTIQUETTE
Seringue préremplie de 300 mg avec dispositif de protection d'aiguille

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Dupixent 300 mg pour injection
dupilumab
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

300 mg/2 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
ÉTIQUETAGE DE L'EXTÉRIEUR DE LA BOÎTE
Stylo prérempli de 300 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dupixent 300 mg, solution injectable en stylo prérempli
dupilumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque stylo prérempli contient 300 mg de dupilumab dans une solution de 2 mL (150 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 stylo prérempli
2 stylos prérempli
6 stylos prérempli

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

A usage unique
Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée
Ne pas secouer
Ouvrir ici
[QR code à inclure]
dupixent.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Dupixent peut être conservé à température ambiante n'excédant pas 25°C pendant une période de 14 jours au maximum lorsqu'il est tenu à l'abri de la lumière.
Utiliser dans les 14 jours suivant le retrait du réfrigérateur ou éliminer.

Date de sortie du réfrigérateur : / / /

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82, avenue Raspail
94250 Gentilly
France

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

EU/1/17/1229/017 1 stylo prérempli
EU/1/17/1229/018 2 stylos prérempli
EU/1/17/1229/020 6 stylos prérempli
EU/1/17/1229/026 1 stylo prérempli
EU/1/17/1229/027 2 stylos prérempli

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Dupixent 300 mg stylo

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
ÉTIQUETAGE DE L'EXTÉRIEUR DE LA BOÎTE
Stylo prérempli de 300 mg Conditionnement multiple (avec une blue box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dupixent 300 mg, solution injectable en stylo prérempli
dupilumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque stylo prérempli contient 300 mg de dupilumab dans une solution de 2 mL (150 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

Conditionnement multiple : 6 stylos préremplis (2 boîtes de 3)

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

A usage unique
Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée
Ne pas secouer
Ouvrir ici
[QR code à inclure]
dupixent.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Dupixent peut être conservé à température ambiante n'excédant pas 25°C pendant une période de 14 jours au maximum lorsqu'il est tenu à l'abri de la lumière.
Utiliser dans les 14 jours suivant le retrait du réfrigérateur ou éliminer.

Date de sortie du réfrigérateur : / / /

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82, avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1229/028 6 stylos préremplis (2 boîtes de 3)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Dupixent 300 mg stylo

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETAGE DE LA BOITE INTERMÉDIAIRE
Stylo prérempli 300 mg – Conditionnement multiple (sans blue box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dupixent 300 mg solution injectable en stylo prérempli
dupilumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque stylo prérempli contient 300 mg de dupilumab dans une solution de 2 mL (150 mg/mL).

3. LISTE DES EXIPIENTS

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.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

3 stylos prérempli
Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

A usage unique
Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée
Ne pas secouer
Ouvrir ici
[QR code à inclure]
dupixent.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Dupixent peut être conservé à température ambiante n'excédant pas 25°C pendant une période de 14 jours au maximum lorsqu'il est tenu à l'abri de la lumière.
Utiliser dans les 14 jours suivant le retrait du réfrigérateur ou éliminer.

Date de sortie du réfrigérateur : / / /

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82, avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1229/028 6 stylos préremplis (2 boîtes de 3)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Dupixent 300 mg stylo

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ÉTIQUETTE
Stylo prérempli de 300 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Dupixent 300 mg pour injection
dupilumab
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

[QR code à inclure]
dupixent.eu

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

300 mg/2 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETAGE DE L'EXTÉRIEUR DE LA BOÎTE
Seringue préremplie avec dispositif de protection d'aiguille de 200 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dupixent 200 mg, solution injectable en seringue préremplie
dupilumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque seringue préremplie contient 200 mg de dupilumab dans une solution de 1,14 mL (175 mg/mL).

3. LISTE DES EXIPIENTS

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.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie avec dispositif de protection d'aiguille
2 seringues préremplies avec dispositif de protection d'aiguille

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

À usage unique
Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée
Ne pas secouer
Ouvrir ici
[QR code à inclure]
dupixent.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Dupixent peut être conservé à température ambiante n'excédant pas 25°C pendant une période de 14 jours au maximum lorsqu'il est tenu à l'abri de la lumière.
Utiliser dans les 14 jours suivant le retrait du réfrigérateur ou éliminer.

Date de sortie du réfrigérateur : / / /

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82, avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1229/009 1 seringue préremplie avec dispositif de protection d'aiguille
EU/1/17/1229/010 2 seringues préremplies avec dispositif de protection d'aiguille

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Dupixent 200 mg seringue

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l’identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
ÉTIQUETAGE DE L'EXTÉRIEUR DE LA BOÎTE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC BLUE BOX)
Seringue préremplie avec dispositif de protection d'aiguille 200 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dupixent 200 mg, solution injectable en seringue préremplie
dupilumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque seringue préremplie contient 200 mg de dupilumab dans une solution de 1,14 mL (175 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

Conditionnement multiple : 6 seringues préremplies avec dispositif de protection d'aiguille (3 boîtes de 2)

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

À usage unique
Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée
Ne pas secouer
Ouvrir ici
[QR code à inclure]
dupixent.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Dupixent peut être conservé à température ambiante n'excédant pas 25°C pendant une période de 14 jours au maximum lorsqu'il est tenu à l'abri de la lumière.
Utiliser dans les 14 jours suivant le retrait du réfrigérateur ou éliminer.

Date de sortie du réfrigérateur : / / /

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82, avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1229/012 6 seringues préremplies avec dispositif de protection d'aiguille (3 boîtes de 2)

13. NUMÉRO DU LOT<, CODES DON ET PRODUIT>

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Dupixent 200 mg seringue

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l’identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
ETIQUETAGE LA BOITE INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS BLUE BOX)
Seringue préremplie avec dispositif de protection d'aiguille de 200 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dupixent 200 mg, solution injectable en seringue préremplie
dupilumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque seringue préremplie contient 200 mg de dupilumab dans une solution de 1,14 mL (175 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie avec dispositif de protection d'aiguille
2 seringues préremplies avec dispositif de protection d'aiguille
Élément d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

À usage unique
Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée
Ne pas secouer
Ouvrir ici
[QR code à inclure]
dupixent.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Dupixent peut être conservé à température ambiante n'excédant pas 25°C pendant une période de 14 jours au maximum lorsqu'il est tenu à l'abri de la lumière.
Utiliser dans les 14 jours suivant le retrait du réfrigérateur ou éliminer.

Date de sortie du réfrigérateur : / / /

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82, avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1229/012 6 seringues préremplies avec dispositif de protection d'aiguille (3 boîtes de 2)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Dupixent 200 mg seringue

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE
Seringue préremplie avec dispositif de protection d'aiguille de 200 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Dupixent 200 mg pour injection
dupilumab
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

200 mg/1,14 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETAGE DE L'EXTÉRIEUR DE LA BOÎTE
Stylo prérempli de 200 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dupixent 200 mg, solution injectable en stylo prérempli
dupilumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque stylo prérempli contient 200 mg de dupilumab dans une solution de 1,14 mL (175 mg/mL).

3. LISTE DES EXIPIENTS

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.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 stylo prérempli
2 stylos prérempli
6 stylos prérempli

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

À usage unique
Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée
Ne pas secouer
Ouvrir ici
[QR code à inclure]
dupixent.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Dupixent peut être conservé à température ambiante n'excédant pas 25°C pendant une période de 14 jours au maximum lorsqu'il est tenu à l'abri de la lumière.
Utiliser dans les 14 jours suivant le retrait du réfrigérateur ou éliminer.

Date de sortie du réfrigérateur : / / /

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82, avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1229/013 1 stylo prérempli
EU/1/17/1229/014 2 stylos prérempli
EU/1/17/1229/016 6 stylos prérempli
EU/1/17/1229/023 1 stylo prérempli
EU/1/17/1229/024 2 stylos prérempli

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Dupixent 200 mg stylo

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETAGE DE L'EXTÉRIEUR DE LA BOÎTE
Stylo prérempli de 200 mg – Conditionnement multiple (avec une blue box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dupixent 200 mg solution injectable en stylo prérempli
dupilumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque stylo prérempli contient 200 mg de dupilumab dans une solution de 1,14 mL (175 mg/mL).

3. LIST DES EXCIPIENTS

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.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

Conditionnement multiple : 6 stylos préremplis (2 boîtes de 3)

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

À usage unique
Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée
Ne pas secouer
Ouvrir ici
[QR code à inclure]
dupixent.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Dupixent peut être conservé à température ambiante n'excédant pas 25°C pendant une période de 14 jours au maximum lorsqu'il est tenu à l'abri de la lumière.
Utiliser dans les 14 jours suivant le retrait du réfrigérateur ou éliminer.

Date de sortie du réfrigérateur : / / /

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82, avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1229/025 6 stylos préremplis (2 boîtes de 3)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Dupixent 200 mg stylo

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:

SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
ETIQUETAGE LA BOITE INTERMÉDIAIRE
Stylo prérempli de 200 mg – Conditionnement multiple (sans blue box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dupixent 200 mg solution injectable en stylo prérempli
dupilumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque stylo prérempli contient 200 mg de dupilumab dans une solution de 1,14 mL (175 mg/mL).

3. LISTE DES EXIPIENTS

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.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

3 stylos prérempli
Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

À usage unique
Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée
Ne pas secouer
Ouvrir ici
[QR code à inclure]
dupixent.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Dupixent peut être conservé à température ambiante n'excédant pas 25°C pendant une période de 14 jours au maximum lorsqu'il est tenu à l'abri de la lumière.
Utiliser dans les 14 jours suivant le retrait du réfrigérateur ou éliminer.

Date de sortie du réfrigérateur : / / /

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82, avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1229/025 6 stylos préremplis (2 boîtes de 3)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Dupixent 200 mg stylo

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE
Stylo prérempli de 200 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Dupixent 200 mg pour injection
dupilumab
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

[QR code à inclure]
dupixent.eu

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

200 mg/1,14 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie
dupilumab

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Dupixent et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Dupixent
3. Comment utiliser Dupixent
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Dupixent
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Dupixent et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Dupixent
Dupixent contient une substance active, le dupilumab.

Le dupilumab est un anticorps monoclonal (un type de protéine spécialisée) qui bloque l'action des protéines appelées interleukines (IL)-4 et IL-13. Celles-ci jouent un rôle clé dans l'apparition des signes et des symptômes de la dermatite atopique, de l'asthme, de la polypose naso-sinusienne, du prurigo nodulaire (PN), de l'œsophagite à éosinophiles (OeE) et de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Dans quel cas Dupixent est utilisé
Dupixent est utilisé chez les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans pour le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère, aussi appelée eczéma atopique. Dupixent est également utilisé chez les enfants âgés de 6 mois à 11 ans pour le traitement de la dermatite atopique sévère. Dupixent peut être utilisé seul ou en association avec des médicaments contre l'eczéma que l'on applique sur la peau.

Dupixent est également utilisé en association aux autres médicaments de l'asthme pour le traitement de fond de l'asthme sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus lorsque l'asthme n'est pas suffisamment contrôlé par les médicaments standards de l'asthme (par ex. corticoïdes).

Dupixent est également utilisé en association avec d'autres médicaments pour le traitement d'entretien de la polypose naso-sinusienne chez l'adulte dont la maladie est insuffisamment contrôlée par les médicaments habituels de la polypose naso-sinusienne. Dupixent peut également réduire le recours à la chirurgie et aux corticoïdes systémiques.

Dupixent est également utilisé chez l'adulte pour le traitement du prurigo nodulaire (PN) modéré à sévère, également appelé prurigo nodulaire chronique. Dupixent peut être utilisé seul ou en association avec des traitements du PN que l'on applique sur la peau.

Dupixent est également utilisé chez les patients adultes, adolescents et enfants âgés de 1 an et plus, pesant au moins 15 kg pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles (OeE).

Dupixent est également utilisé en association avec d'autres médicaments pour le traitement de fond de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) chez les adultes avec une BPCO non contrôlée.

Comment agit Dupixent
L'utilisation de Dupixent pour la dermatite atopique (eczéma atopique) peut améliorer l'état de votre peau et limiter les démangeaisons. Dupixent a également montré qu'il améliore les symptômes de douleurs, d'anxiété et de dépression associés à la dermatite atopique. De plus, Dupixent aide à l'amélioration des troubles du sommeil et de la qualité de vie globale.

Dupixent aide à prévenir des crises d'asthme graves (exacerbations) et peut améliorer votre respiration. Dupixent peut aussi aider à réduire la quantité de corticostéroïdes oraux, un autre groupe de médicaments dont vous avez besoin pour contrôler votre asthme, tout en prévenant les crises d'asthme graves et en améliorant votre respiration.

Dupixent aide à prévenir les crises modérées ou sévères de BPCO (exacerbations) et peut améliorer votre respiration. Dupixent peut aussi aider à améliorer l'ensemble des symptômes de la BPCO.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Dupixent

N'utilisez jamais Dupixent
- Si vous êtes allergique au dupilumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6),

Si vous pensez être allergique, ou si vous n'êtes pas certain(e), demandez l'avis de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Dupixent.

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Dupixent :

Dupixent **n'est pas un médicament de secours** et ne doit pas être utilisé pour traiter une crise d'asthme ou de BPCO soudaine.

Chaque fois que vous recevez une nouvelle boite de Dupixent, il est important de consigner le nom du médicament, la date de l'administration et le numéro de lot (figurant sur l'emballage après la mention « Lot ») et de garder ces informations dans un endroit sûr.

Réactions allergiques

- Rarement, Dupixent peut entraîner des effets indésirables graves, notamment des réactions allergiques (réactions d'hypersensibilité), une réaction anaphylactique et un angiœdème. Ces réactions peuvent survenir dans les minutes et jusqu'à sept jours après l'injection de Dupixent. Soyez attentif aux éventuels signes d'apparition de ces troubles (c'est-à-dire problèmes respiratoires, gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge ou de la langue, évanouissement, étourdissements, une sensation d'étourdissement [faible tension artérielle], fièvre, sensation de malaise général, ganglions lymphatiques gonflés, urticaire, démangeaisons, douleurs articulaires, éruption cutanée) pendant que vous prenez Dupixent. Ces signes sont détaillés dans la rubrique 4, « Effets indésirables graves ».
- Si vous remarquez tout signe de réaction allergique, arrêtez de prendre Dupixent et adressez-vous à votre médecin ou sollicitez immédiatement une aide médicale.

Hyperéosinophilies

- Dans de rares cas, les patients prenant un médicament contre l'asthme peuvent développer une inflammation des vaisseaux sanguins ou des poumons due à une augmentation de certains globules blancs dans le sang (éosinophiles).
- La responsabilité de Dupixent dans la survenue de ces effets est incertaine. Ceci se produit généralement, mais pas toujours, chez les personnes initialement traitées par un corticostéroïde et qui ont arrêté ou diminué la prise du corticoïde.
- Informez immédiatement votre médecin si vous développez une association de symptômes tels qu'une affection pseudo-grippale, des fourmillements ou un engourdissement des bras ou des jambes, une aggravation des symptômes pulmonaires, et/ou une éruption cutanée.

Infection parasitaire (parasites intestinaux)

- Dupixent peut affaiblir votre résistance aux infections dues aux parasites. Si vous souffrez déjà d'une infection parasitaire, celle-ci doit être traitée avant le début de votre traitement par Dupixent.
- Consultez votre médecin si vous avez la diarrhée, des gaz, des maux d'estomac, des selles grasses, et souffrez de déshydratation ; ces symptômes peuvent signaler une infection parasitaire.
- Si vous résidez dans une région où ces infections sont fréquentes ou si vous voyagez dans une de ces régions, veuillez consulter votre médecin.

Asthme

Si vous êtes asthmatique et que vous prenez des médicaments contre l'asthme, ne vous arrêtez pas ou ne modifiez pas ce traitement sans en parler au préalable avec votre médecin. Consultez votre médecin avant d'arrêter le traitement par Dupixent ou si votre asthme n'est pas maîtrisé ou s'aggrave pendant le traitement avec ce médicament.

Problèmes oculaires

Consultez votre médecin en cas d'apparition ou d'aggravation de problèmes oculaires, y compris douleurs oculaires ou altération de la vision.

Enfants et adolescents

- La sécurité d'emploi et les bénéfices de Dupixent ne sont pas encore connus chez les enfants présentant une dermatite atopique âgés de moins de 6 mois.
- La sécurité d'emploi et les bénéfices de Dupixent ne sont pas encore connus chez les enfants présentant un asthme âgés de moins de 6 ans.
- La sécurité d'emploi et les bénéfices de Dupixent n'ont pas été étudiés chez les enfants présentant une polypose naso-sinusienne âgés de moins de 18 ans.
- La sécurité d'emploi et les bénéfices de Dupixent n'ont pas été étudiés chez les enfants âgés de moins de 18 ans présentant un PN.
- La sécurité d'emploi et les bénéfices de Dupixent ne sont pas encore connus chez les enfants présentant une œsophagite à éosinophiles âgés de moins de 1 an, ou avec un poids corporel < 15 kg.

- La sécurité d'emploi et les bénéfices de Dupixent ne sont pas connus chez les enfants âgés de moins de 18 ans et atteints d'une BPCO.

Autres médicaments et Dupixent
Informez votre médecin ou votre pharmacien
- si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament,
- si vous avez été récemment vacciné ou si vous allez l'être.

Autres médicaments pour l'asthme
N'arrêtez ou ne réduisez pas vos médicaments contre l'asthme, sauf sur indication de votre médecin.
- Ces médicaments (en particulier les corticostéroïdes) doivent être arrêtés progressivement.
- Cela doit être effectué sous la surveillance directe de votre médecin et en fonction de votre réponse à Dupixent.

Grossesse et allaitement
- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament. Les effets de ce médicament sur les femmes enceintes ne sont pas connus ; par conséquent, il est déconseillé d'utiliser Dupixent pendant la grossesse à moins que votre médecin vous le recommande.
- Si vous allaitez ou planifiez d'allaiter, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser ce médicament. Votre médecin et vous-même déciderez si vous allaiterez ou utiliserez Dupixent. Vous ne pourrez pas faire les deux.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Il est peu probable que Dupixent ait une incidence sur votre capacité à conduire des véhicules et utiliser des machines.

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

Dupixent contient du polysorbate
Ce médicament contient 4 mg de polysorbate 80 dans chaque dose de 300 mg (2 ml). Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez ou si votre enfant a des allergies connues.

3. Comment utiliser Dupixent

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les instructions de votre médecin ou votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

Quelle dose de Dupixent recevrez-vous
Votre médecin décidera de la dose de Dupixent dont vous avez besoin.

<u>Dose recommandée chez les adultes atteints de dermatite atopique</u>
Pour les patients atteints de dermatite atopique, la dose recommandée de Dupixent est :
- une dose intiale de 600 mg (deux injections de 300 mg),
- suivie de 300 mg administrés toutes les deux semaines par injection sous-cutanée.

<u>Dose recommandée chez les adolescents atteints de dermatite atopique</u>
La dose recommandée de Dupixent pour les adolescents (de 12 à 17 ans) atteints de dermatite atopique est basée sur le poids corporel :

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 ou plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg

Dose recommandée chez les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique
La dose recommandée de Dupixent pour les enfants (de 6 à 11 ans) atteints de dermatite atopique est basée sur le poids corporel :

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 suivi de 300 mg au jour 15	300 mg **toutes les 4 semaines***, à partir de 4 semaines après la dose du jour 15
60 kg ou plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg **toutes les 2 semaines**

*La dose peut être augmentée à 200 mg toutes les deux semaines selon l'avis du médecin.

Dose recommandée chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique
La dose recommandée de Dupixent pour les enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique est basée sur le poids corporel :

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**
De 15 kg à moins de 30 kg	300 mg (une injection de 300 mg)	300 mg **toutes les 4 semaines**

Dose recommandée chez les adultes et les adolescents asthmatiques (à partir de 12 ans)
Chez les patients présentant un asthme sévère traité par corticostéroïdes oraux ou chez les patients présentant un asthme sévère associé à une dermatite atopique modérée à sévère ou associé à une polypose naso-sinusienne sévère chez l'adulte, la dose recommandée de Dupixent est :

- une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg)
- suivie de 300 mg administrés toutes les deux semaines par injection sous-cutanée.

Dans les autres cas d'asthme sévère, la dose recommandée de Dupixent est :

- une dose initiale de 400 mg (deux injections de 200 mg)
- suivie de 200 mg administrés toutes les deux semaines par injection sous-cutanée.

Dose recommandée chez les enfants asthmatiques
La dose recommandée de Dupixent pour les enfants asthmatiques (de 6 à 11 ans) est basée sur le poids corporel :

Poids corporel du patient	Doses initiales et suivantes
de 15 kg à moins de 30 kg	300 mg **toutes les 4 semaines**
de 30 kg à moins de 60 kg	200 mg **toutes les deux semaines** ou 300 mg **toutes les 4 semaines**
60 kg ou plus	200 mg **toutes les deux semaines**

Pour les patients asthmatiques de 6 à 11 ans également atteints d'une dermatite atopique sévère, votre médecin décidera de la dose de Dupixent appropriée.

Dose recommandée chez les adultes atteints d'une polypose naso-sinusienne
Dans le traitement de la polypose naso-sinusienne, la première dose recommandée de Dupixent est de 300 mg, suivie de 300 mg administrés toutes les deux semaines par injection sous-cutanée.

Dose recommandée chez les adultes atteints de prurigo nodulaire (PN)
Pour les patients atteints de prurigo nodulaire, la dose recommandée de Dupixent est :
- Une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg)
- Suivie d'une dose de 300 mg administrée une semaine sur deux par injection sous-cutanée.

Dose recommandée chez les adultes,les adolescents et les enfants (1 an et plus) atteints d'œsophagite à éosinophiles (OeE)

Poids corporel	Dose
≥15 à < 30kg	200 mg une semaine sur deux
≥30 à <40kg	300 mg une semaine sur deux
≥40 kg	300 mg toutes les semaines

Dose recommandée chez les adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
Dans la BPCO, la dose recommandée de Dupixent est de 300 mg administrés toutes les deux semaines par injection sous-cutanée.

Injection de Dupixent
L'administration de Dupixent se fait par injection sous la peau (injection sous-cutanée). Votre médecin ou votre infirmier/ère et vous-même devez décider si vous pouvez vous injecter vous-même Dupixent.

Avant d'injecter Dupixent vous-même, vous devez avoir reçu les instructions adaptées de votre médecin ou de votre infirmier/ère. Votre injection de Dupixent peut également être réalisée par une personne aidante après qu'elle ait également reçu les instructions adaptées d'un médecin ou un/une infirmier/ère.

Chaque seringue préremplie contient une dose de Dupixent (300 mg). Ne secouez pas la seringue préremplie.

Lisez attentivement les « Instructions d'utilisation » présentes à la fin de la notice avant d'utiliser Dupixent.

Si vous avez utilisé plus de Dupixent que vous n'auriez dû
Si vous avez utilisé plus de Dupixent que vous n'auriez dû ou que la dose a été administrée plus tôt que prévu, consultez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Si vous oubliez d'utiliser Dupixent
Si vous avez oublié l'injection d'une dose de Dupixent, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. En outre,

Si votre calendrier d'administration est **toutes les semaines** et que vous avez oublié une dose de Dupixent :
- administrez l'injection de Dupixent dès que possible et commencez un nouveau calendrier de doses toutes les semaines à partir de cette administration.

Si votre calendrier d'administration est **toutes les 2 semaines** et que vous oubliez une dose de Dupixent :
- administrez l'injection de Dupixent dans les 7 jours qui suivent la dose oubliée, puis continuez avec votre schéma initial.

- si la dose oubliée n'est pas administrée dans les 7 jours, attendez la prochaine dose prévue pour administrer votre injection de Dupixent.

Si votre calendrier d'administration est **toutes les 4 semaines** et que vous oubliez une dose de Dupixent :

- administrez l'injection de Dupixent dans les 7 jours qui suivent la dose oubliée, puis continuez avec votre calendrier initial.
- si la dose oubliée n'est pas administrée dans les 7 jours, commencez un nouveau calendrier de doses toutes les 4 semaines à partir du moment où vous vous souvenez de prendre votre injection de Dupixent.

Si vous arrêtez d'utiliser Dupixent
N'arrêtez pas d'utiliser Dupixent sans en avoir parlé au préalable à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Dupixent peut entraîner des effets indésirables graves, notamment de rares réactions allergiques (réactions d'hypersensibilité), y compris une réaction anaphylactique, une réaction de maladie sérique, une réaction de type maladie sérique ; les signes peuvent inclure :

- gênes respiratoires
- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge ou de la langue (angiœdème)
- évanouissement, étourdissements, sensation d'étourdissement (faible tension artérielle)
- fièvre
- sensation de malaise général
- ganglions lymphatiques gonflés
- urticaire
- démangeaisons
- douleurs articulaires
- éruption cutanée.

Si vous développez une réaction allergique, arrêtez d'utiliser Dupixent et parlez-en immédiatement à votre médecin.

<u>Autres effets indésirables</u>

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- réaction au site d'injection (p. ex. rougeur localisée, gonflement, démangeaisons, douleur, ecchymose)
- rougeur et démangeaisons de l'œil
- infection de l'œil
- boutons de fièvre (sur les lèvres et la peau)
- une augmentation d'un certain type de globules blancs (éosinophiles)
- douleurs articulaires (arthralgies).

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :
- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge ou de la langue (angiœdème)
- démangeaisons, rougeur et gonflement de la paupière
- inflammation de la surface de l'œil, parfois associée à une vision floue (kératite)
- éruption cutanée ou rougeur au niveau du visage
- sécheresse de l'œil.

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :
- réactions allergiques (hypersensibilité) graves
- ulcères sur la couche externe transparente de l'œil (cornée), parfois associés à une vision floue (kératite ulcérative).

Autres effets indésirables chez les enfants asthmatiques de 6 à 11 ans

Fréquent : oxyures (entérobiase).

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V . En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Dupixent

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. A conserver dans le carton d'origine à l'abri de la lumière. Le cas échéant, la seringue préremplie peut être sortie du réfrigérateur et conservée 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 pendant plus de 14 jours ou si la date de péremption est dépassée.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le médicament est trouble, présente une modification de la coloration ou des particules en suspension.
Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Dupixent
- La substance active est le dupilumab.
- Chaque seringue préremplie contient 300 mg de dupilumab dans une solution injectable (injection) de 2 mL.
- Les autres composants sont le 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

Comment se présente Dupixent et contenu de l'emballage extérieur
Dupixent est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, présentée dans une seringue préremplie en verre dotée d'un dispositif de protection d'aiguille.

Dupixent est disponible sous forme de seringues préremplies de 300 mg dans une boîte contenant 1 ou 2 seringues préremplies ou dans un conditionnement multiple contenant 6 seringues préremplies (3 boîtes de 2 seringues).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :
Sanofi Winthrop Industrie
82, avenue Raspail
94250 Gentilly
France

Fabricant
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
FRANCE

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel : +32 (0) 2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tél. : 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tél. : +36 1 505 0050

Malte
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél. : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Irlande
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italie
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tél. : +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

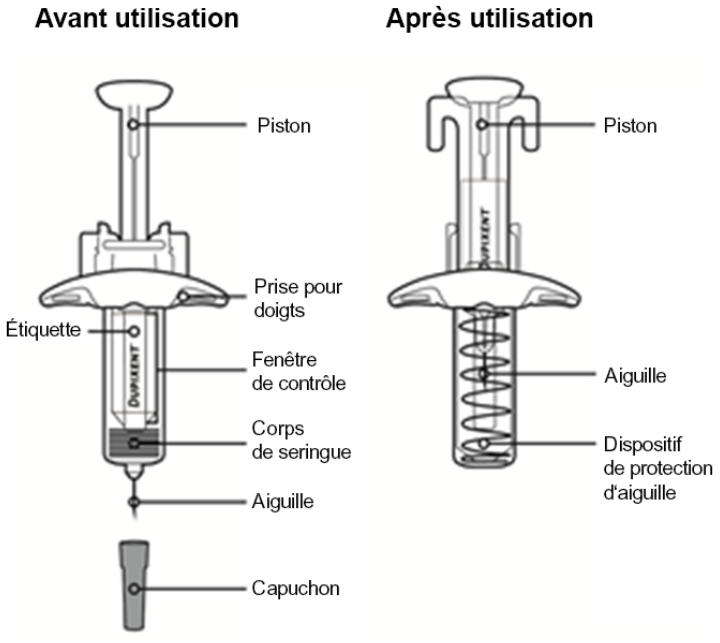
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments :
http://www.ema.europa.eu

<----------->

Dupixent 300 mg, solution pour injection en seringue préremplie avec dispositif de protection d'aiguille
dupilumab

Instructions d'utilisation

Les éléments de la seringue préremplie Dupixent avec dispositif de protection d'aiguille sont présentés sur ce schéma.



Informations importantes
Ce dispositif est une seringue préremplie à usage unique. Il contient 300 mg de Dupixent à administrer par injection sous la peau (injection sous-cutanée).

Vous ne devez pas vous auto-injecter Dupixent ou l'injecter vous-même à une autre personne sans avoir été formé(e) préalablement par un professionnel de santé. Chez les adolescents de 12 ans et plus, il est recommandé que Dupixent soit administré par ou sous la surveillance d'un adulte. Chez les enfants de moins de 12 ans, Dupixent doit être administré par une personne aidante.

- Lisez attentivement toutes les instructions avant d'utiliser la seringue.
- Demandez à votre professionnel de santé avec quelle fréquence vous devrez effectuer l'injection du médicament.
- Demandez à votre professionnel de santé de vous montrer la bonne façon d'utiliser la seringue avant de procéder à votre première auto-administration.
- Changez de site d'injection à chaque injection.
- **N'utilisez pas** la seringue si elle est tombée sur une surface dure ou si elle a été endommagée.
- **N'utilisez pas** la seringue si le capuchon est manquant ou s'il n'est pas solidement fixé.
- **Ne touchez pas** le piston tant que vous n'êtes pas prêt(e) pour l'injection.
- **N'injectez pas** le médicament à travers les vêtements.
- **N'éliminez pas** les bulles d'air éventuellement présentes dans la seringue.
- Afin de mieux prévenir les piqûres d'aiguille accidentelles, chaque seringue préremplie est dotée d'un dispositif de protection d'aiguille automatiquement activé pour recouvrir l'aiguille une fois l'injection effectuée.

- **Ne tirez jamais** le piston vers vous.
- **Ne réutilisez pas** la seringue.

Comment conserver Dupixent

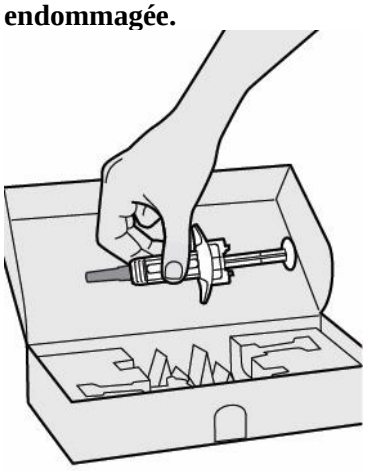
- Tenez les seringues hors de portée des enfants.
- Laissez les seringues inutilisées dans leur emballage d'origine et conservez-les au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
- **Ne conservez pas** Dupixent à température ambiante (< 25 °C) pendant plus de 14 jours. Si vous devez retirer le carton du réfrigérateur de manière permanente, inscrivez la date de sortie dans l'espace prévu à cet effet sur l'extérieur de la boîte et utilisez Dupixent dans les 14 jours.
- **Ne secouez jamais** la seringue.
- **Ne chauffez pas** la seringue.
- **Ne congelez pas** la seringue.
- **N'exposez pas** la seringue à la lumière du soleil.

Etape 1 : Retirer

Sortez la seringue de l'emballage en tenant le milieu du corps de la seringue.

Ne retirez pas le capuchon tant que vous n'êtes pas prêt(e) à injecter le produit.

N'utilisez pas la seringue si elle est tombée sur une surface dure ou si elle a été endommagée.



Etape 2 : Préparer

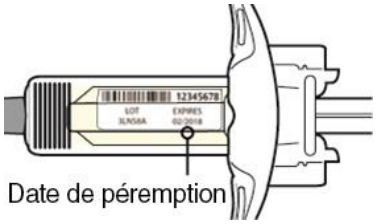
Assurez-vous d'avoir :
- la seringue préremplie Dupixent
- une lingette imbibée d'alcool*
- une boule de coton ou une compresse*
- un récipient résistant à la perforation* (voir étape 12)

**éléments non inclus dans l'emballage*

Regardez l'étiquetage :
- Vérifiez la date de péremption.
- Vérifiez que vous avez le produit correct et la dose correcte.

N'utilisez pas la seringue si la date de péremption est dépassée.

Ne conservez pas Dupixent à température ambiante pendant plus de 14 jours.



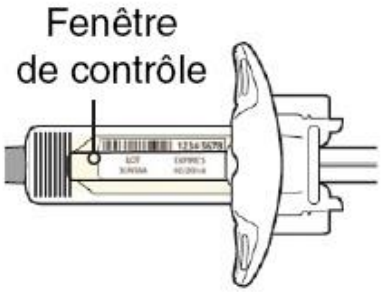
Etape 3 : Inspecter

Regardez le médicament par la fenêtre de contrôle de la seringue :

Vérifiez que le liquide est limpide et incolore à jaune pâle.

Remarque : Il se peut qu'il y ait des bulles d'air, ceci est normal.

N'utilisez pas la seringue si le liquide présente une modification de la coloration, des particules ou des débris en suspension ou s'il est trouble.



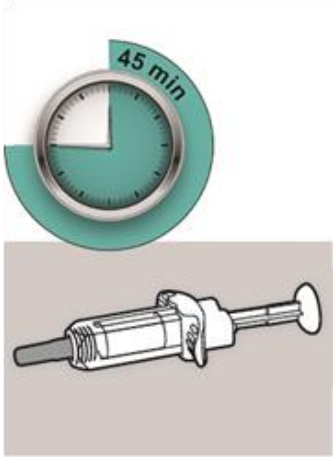
Etape 4 : Attendre 45 minutes

Posez la seringue sur une surface plane pendant au moins 45 minutes et laissez-la atteindre la température ambiante naturellement.

Ne réchauffez pas la seringue au four à micro-ondes, dans l'eau chaude ou à la lumière du soleil.

N'exposez pas la seringue à la lumière du soleil.

Ne conservez pas Dupixent à température ambiante pendant plus de 14 jours.

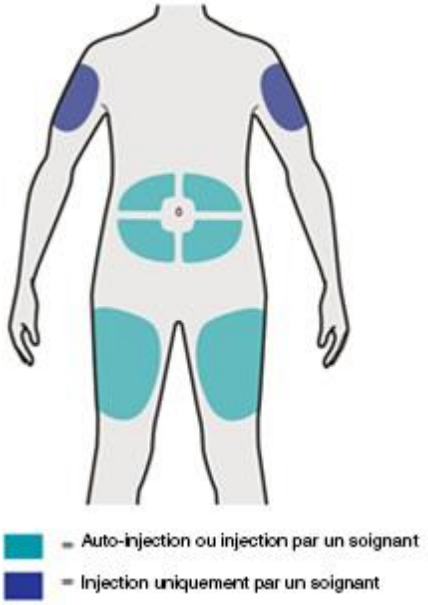


Etape 5 : Choisir

Choisissez le site d'injection.

- Vous pouvez effectuer l'injection dans votre cuisse ou votre ventre, excepté les 5 cm autour du nombril.
- Si une autre personne effectue l'injection, elle peut aussi la faire dans la partie supérieure de votre bras.
- Changez de site d'injection à chaque injection.

Ne faites pas l'injection dans une zone cutanée qui est sensible, sur laquelle il y a des lésions, des hématomes ou des cicatrices.



Etape 6 : Nettoyer

Lavez-vous les mains.

Nettoyez le site d'injection avec un tampon alcoolisé.

Laissez sécher la peau avant d’injecter.

Ne touchez plus le site d’injection et ne soufflez pas dessus avant l’injection.

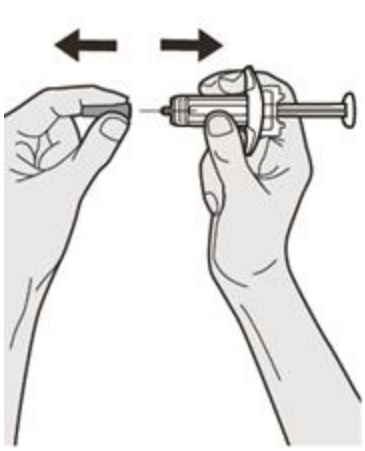
Etape 7 : Retirer

Tenez la seringue par le milieu, l’aiguille étant pointée à l’opposé de votre corps et retirez le capuchon.

Ne remettez pas le capuchon.

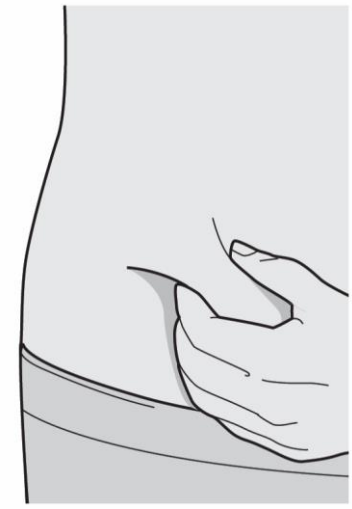
Ne touchez pas l’aiguille.

Injectez le médicament immédiatement après avoir retiré le capuchon.



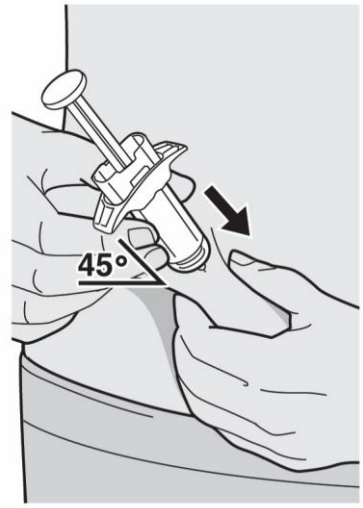
Etape 8 : Pincer

Pincez un pli de peau au site d’injection, comme illustré sur l’image.



Etape 9 : Insérer

Insérez l’aiguille complètement dans le pli de peau sur un angle d’environ 45°.



Etape 10 : Appuyer

Relâchez le pli.

Appuyez doucement et régulièrement sur le piston jusqu’à ce que la seringue soit vide.

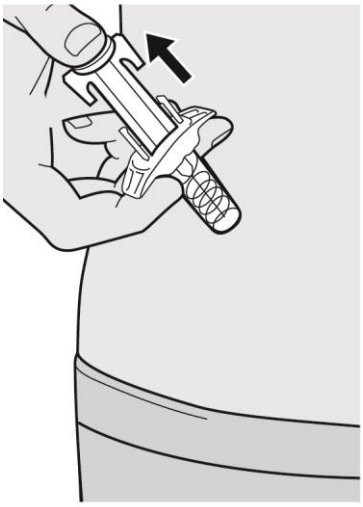
Remarque : Vous sentirez une certaine résistance. C’est normal.

Etape 11 : Libérer et retirer

Soulevez votre pouce pour libérer le piston jusqu'à la rétraction de l'aiguille dans le dispositif de protection d'aiguille, puis retirez la seringue du site d'injection.
Appliquez doucement une boule de coton ou une compresse sur le site d'injection si vous voyez un saignement.

Ne remettez pas le capuchon.

Ne frottez pas la peau après l'injection.



Etape 12 : Jeter

Jetez la seringue et le capuchon dans un récipient résistant à la perforation.

Ne remettez pas le capuchon.

Tenez toujours le récipient hors de portée des enfants.

Notice : Information de l'utilisateur

Dupixent 300 mg, solution injectable en stylo prérempli
dupilumab

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice
1. Qu'est-ce que Dupixent et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Dupixent
3. Comment utiliser Dupixent
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Dupixent
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Dupixent et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Dupixent
Dupixent contient une substance active, le dupilumab.

Le dupilumab est un anticorps monoclonal (un type de protéine spécialisée) qui bloque l'action des protéines appelées interleukines (IL)-4 et IL-13. Celles-ci jouent un rôle clé dans l'apparition des signes et des symptômes de la dermatite atopique, de l'asthme, de la polypose naso-sinusienne, du prurigo nodulaire (PN), de l'œsophagite à éosinophiles (OeE) et de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Dans quel cas Dupixent est utilisé
Dupixent est utilisé chez les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans pour le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère, aussi appelée eczéma atopique. Dupixent est également utilisé chez les enfants âgés de 6 mois à 11 ans pour le traitement de la dermatite atopique sévère (voir la rubrique Enfants et adolescents). Dupixent peut être utilisé seul ou en association avec des médicaments contre l'eczéma que l'on applique sur la peau.

Dupixent est également utilisé en association aux autres médicaments de l'asthme pour le traitement de fond de l'asthme sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus lorsque l'asthme n'est pas suffisamment contrôlé par les médicaments standards de l'asthme (par ex. corticoïdes).

Dupixent est également utilisé en association avec d'autres médicaments pour le traitement d'entretien de la polypose naso-sinusienne chez l'adulte dont la maladie est insuffisamment contrôlée par les médicaments habituels de la polypose naso-sinusienne. Dupixent peut également réduire le recours à la chirurgie et aux corticoïdes systémiques.

Dupixent est également utilisé chez l'adulte pour le traitement du prurigo nodulaire (PN) modéré à sévère, également appelé prurigo nodulaire chronique. Dupixent peut être utilisé seul ou en association avec des traitements du PN que l'on applique sur la peau.

Dupixent est également utilisé chez les patients adultes, adolescents et enfants âgés de 1 an et plus, pesant au moins 15 kg pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles.

Dupixent est également utilisé en association avec d'autres médicaments pour le traitement de fond de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) chez les adultes avec une BPCO non contrôlée.

Comment agit Dupixent
L'utilisation de Dupixent pour la dermatite atopique (eczéma atopique) peut améliorer l'état de votre peau et limiter les démangeaisons. Dupixent a également montré qu'il améliore les symptômes de douleurs, d'anxiété et de dépression associés à la dermatite atopique. De plus, Dupixent aide à l'amélioration des troubles du sommeil et de la qualité de vie globale.

Dupixent aide à prévenir des crises d'asthme graves (exacerbations) et peut améliorer votre respiration. Dupixent peut aussi aider à réduire la quantité de corticostéroïdes oraux, un autre groupe de médicaments dont vous avez besoin pour contrôler votre asthme, tout en prévenant les crises d'asthme graves et en améliorant votre respiration.

Dupixent aide à prévenir les crises modérées ou sévères de BPCO (exacerbations) et peut améliorer votre respiration. Dupixent peut aussi aider à améliorer l'ensemble des symptômes de la BPCO.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Dupixent

N'utilisez jamais Dupixent
- Si vous êtes allergique au dupilumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6),

Si vous pensez être allergique, ou si vous n'êtes pas certain(e), demandez l'avis de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Dupixent.

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Dupixent :

Dupixent **n'est pas un médicament de secours** et ne doit pas être utilisé pour traiter une crise d'asthme ou de BPCO soudaine.

Chaque fois que vous recevez une nouvelle boite de Dupixent, il est important de consigner le nom du médicament, la date de l'administration et le numéro de lot (figurant sur l'emballage après la mention « Lot ») et de garder ces informations dans un endroit sûr.

Réactions allergiques

- Rarement, Dupixent peut entraîner des effets indésirables graves, notamment des réactions allergiques (réactions d'hypersensibilité), une réaction anaphylactique et un angiœdème. Ces réactions peuvent survenir dans les minutes et jusqu'à sept jours après l'injection de Dupixent. Soyez attentif aux éventuels signes d'apparition de ces troubles (c'est-à-dire problèmes respiratoires, gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge ou de la langue, évanouissement, étourdissements, une sensation d'étourdissement [faible tension artérielle], fièvre, sensation de malaise général, ganglions lymphatiques gonflés, urticaire, démangeaisons, douleurs articulaires, éruption cutanée) pendant que vous prenez Dupixent. Ces signes sont détaillés dans la rubrique 4, « Effets indésirables graves ».
- Si vous remarquez tout signe de réaction allergique, arrêtez de prendre Dupixent et adressez-vous à votre médecin ou sollicitez immédiatement une aide médicale.

Hyperéosinophilies

- Dans de rares cas, les patients prenant un médicament contre l'asthme peuvent développer une inflammation des vaisseaux sanguins ou des poumons due à une augmentation de certains globules blancs dans le sang (éosinophiles).
- La responsabilité de Dupixent dans la survenue de ces effets est incertaine. Ceci se produit généralement, mais pas toujours, chez les personnes initialement traitées par un corticostéroïde et qui ont arrêté ou diminué la prise du corticoïde.
- Informez immédiatement votre médecin si vous développez une association de symptômes tels qu'une affection pseudo-grippale, des fourmillements ou un engourdissement des bras ou des jambes, une aggravation des symptômes pulmonaires, et/ou une éruption cutanée.

Infection parasitaire (parasites intestinaux)

- Dupixent peut affaiblir votre résistance aux infections dues aux parasites. Si vous souffrez déjà d'une infection parasitaire, celle-ci doit être traitée avant le début de votre traitement par Dupixent.
- Consultez votre médecin si vous avez la diarrhée, des gaz, des maux d'estomac, des selles grasses, et souffrez de déshydratation ; ces symptômes peuvent signaler une infection parasitaire.
- Si vous résidez dans une région où ces infections sont fréquentes ou si vous voyagez dans une de ces régions, veuillez consulter votre médecin.

Asthme

Si vous êtes asthmatique et que vous prenez des médicaments contre l'asthme, ne vous arrêtez pas ou ne modifiez pas ce traitement sans en parler au préalable avec votre médecin. Consultez votre médecin avant d'arrêter le traitement par Dupixent ou si votre asthme n'est pas maîtrisé ou s'aggrave pendant le traitement avec ce médicament.

Problèmes oculaires

Consultez votre médecin en cas d'apparition ou d'aggravation de problèmes oculaires, y compris douleurs oculaires ou altération de la vision.

Enfants et adolescents

- Dupixent en stylo prérempli n'est pas destiné à être utilisé chez **les enfants âgés de moins de 2 ans.**
- Pour les enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans, contactez votre médecin qui vous prescrira la présentation appropriée, Dupixent en seringue préremplie.
- Chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 12 ans, le dupilumab doit être administré par un soignant.
- Chez les enfants âgés de 12 ans et plus, il est recommandé que le dupilumab soit administré par un adulte ou sous sa surveillance.
- La sécurité d'emploi et les bénéfices de Dupixent ne sont pas encore connus chez les enfants présentant une dermatite atopique âgés de moins de 6 mois.

- La sécurité d'emploi et les bénéfices de Dupixent ne sont pas encore connus chez les enfants présentant un asthme âgés de moins de 6 ans.
- La sécurité d'emploi et les bénéfices de Dupixent n'ont pas été étudiés chez les enfants présentant une polypose naso-sinusienne âgés de moins de 18 ans.
- La sécurité d'emploi et les bénéfices de Dupixent n'ont pas été étudiés chez les enfants âgés de moins de 18 ans présentant un PN.
- La sécurité d'emploi et les bénéfices de Dupixent ne sont pas encore connus chez les enfants présentant une œsophagite à éosinophiles âgés de moins de 1 an, ou avec un poids corporel < 15 kg.
- La sécurité d'emploi et les bénéfices de Dupixent ne sont pas connus chez les enfants âgés de moins de 18 ans et atteints d'une BPCO.

Autres médicaments et Dupixent
Informez votre médecin ou votre pharmacien
- si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament,
- si vous avez été récemment vacciné ou si vous allez l'être.

Autres médicaments pour l'asthme
N'arrêtez ou ne réduisez pas vos médicaments contre l'asthme, sauf sur indication de votre médecin.
- Ces médicaments (en particulier les corticostéroïdes) doivent être arrêtés progressivement.
- Cela doit être effectué sous la surveillance directe de votre médecin et en fonction de votre réponse à Dupixent.

Grossesse et allaitement
- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament. Les effets de ce médicament sur les femmes enceintes ne sont pas connus ; par conséquent il est déconseillé d'utiliser Dupixent pendant la grossesse à moins que votre médecin vous le recommande.
- Si vous allaitez ou planifiez d'allaiter, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser ce médicament. Votre médecin et vous-même déciderez si vous allaiterez ou utiliserez Dupixent. Vous ne pourrez pas faire les deux.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Il est peu probable que Dupixent ait une incidence sur votre capacité à conduire des véhicules et utiliser des machines.

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

Dupixent contient du polysorbate
Ce médicament contient 4 mg de polysorbate 80 dans chaque dose de 300 mg (2 ml). Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez ou si votre enfant a des allergies connues.

3. Comment utiliser Dupixent

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les instructions de votre médecin ou votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

Quelle dose de Dupixent recevrez-vous
Votre médecin décidera de la dose de Dupixent dont vous avez besoin.

Dose recommandée chez les adultes atteints de dermatite atopique
Pour les patients atteints de dermatite atopique, la dose recommandée de Dupixent est :

- Une dose intiale de 600 mg (deux injections de 300 mg)
- Suivie de 300 mg administrés toutes les deux semaines par injection sous-cutanée.

Dose recommandée chez les adolescents atteints de dermatite atopique
La dose recommandée de Dupixent pour les adolescents (de 12 à 17 ans) atteints de dermatite atopique est basée sur le poids corporel :

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 ou plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg

Dose recommandée chez les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique
La dose recommandée de Dupixent pour les enfants (de 6 à 11 ans) atteints de dermatite atopique est basée sur le poids corporel :

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 suivi de 300 mg au jour 15	300 mg **toutes les 4 semaines***, à partir de 4 semaines après la dose du jour 15
60 kg ou plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg **toutes les 2 semaines**

*La dose peut être augmentée à 200 mg toutes les deux semaines selon l'avis du médecin.

Dose recommandée chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique
La dose recommandée de Dupixent pour les enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique est basée sur le poids corporel :

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**
De 15 kg à moins de 30 kg	300 mg (une injection de 300 mg)	300 mg **toutes les 4 semaines**

Dose recommandée chez les adultes et les adolescents asthmatiques (à partir de 12 ans)
Chez les patients présentant un asthme sévère traité par corticostéroïdes oraux ou chez les patients présentant un asthme sévère associé à une dermatite atopique modérée à sévère ou associé à une polypose naso-sinusienne sévère chez l'adulte, la dose recommandée de Dupixent est :

- une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg)
- suivie de 300 mg administrés toutes les deux semaines par injection sous-cutanée.

Dans les autres cas d'asthme sévère, la dose recommandée de Dupixent est :

- une dose initiale de 400 mg (deux injections de 200 mg)
- suivie de 200 mg administrés toutes les deux semaines par injection sous-cutanée.

Dose recommandée chez les enfants asthmatiques
La dose recommandée de Dupixent pour les enfants asthmatiques (de 6 à 11 ans) est déterminée en fonction de leur poids corporel :

Poids corporel du patient	Doses initiales et suivantes
de 15 kg à moins de 30 kg	300 mg **toutes les 4 semaines**
de 30 kg à moins de 60 kg	200 mg **toutes les deux semaines** ou 300 mg **toutes les 4 semaines**
60 kg ou plus	200 mg **toutes les deux semaines**

Pour les patients asthmatiques de 6 à 11 ans également atteints d'une dermatite atopique sévère, votre médecin décidera de la dose de Dupixent appropriée.

Dose recommandée chez les adultes atteints d'une polypose naso-sinusienne
Dans le traitement de la polypose naso-sinusienne, la première dose recommandée est de 300 mg, suivie de 300 mg administrés toutes les deux semaines par injection sous-cutanée.

Dose recommandée chez les adultes atteints de prurigo nodulaire (PN)
Pour les patients atteints de prurigo nodulaire, la dose recommandée de Dupixent est :
- Une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg)
- Suivie d'une dose de 300 mg administrée une semaine sur deux par injection sous-cutanée.

Dose recommandée chez les adultes, les adolescents et les enfants (1 an et plus) atteints d'œsophagite à éosinophiles (OeE)

Poids corporel	Dose
≥15 à < 30kg	200 mg une semaine sur deux
≥30 à <40kg	300 mg une semaine sur deux
≥40 kg	300 mg toutes les semaines

Dose recommandée chez les adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
Dans la BPCO, la dose recommandée de Dupixent est de 300 mg administrés toutes les deux semaines par injection sous-cutanée.

Injection de Dupixent
L'administration de Dupixent se fait par injection sous la peau (injection sous-cutanée). Votre médecin ou votre infirmier/ère et vous-même devez décider si vous pouvez vous injecter vous-même Dupixent.

Avant d'injecter Dupixent vous-même, vous devez avoir reçu les instructions adaptées de votre médecin ou de votre infirmier/ère. Votre injection de Dupixent peut également être réalisée par une personne aidante après qu'elle ait également reçu les instructions adaptées d'un médecin ou un/une infirmier/ère.

Chaque stylo prérempli contient une dose de Dupixent (300 mg). Ne secouez pas le stylo prérempli.

Lisez attentivement les « Instructions d'utilisation » présentées à la fin de la notice avant d'utiliser Dupixent.

Si vous avez utilisé plus de Dupixent que vous n'auriez dû
Si vous avez utilisé plus de Dupixent que vous n'auriez dû ou que la dose a été administrée plus tôt que prévu, consultez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Si vous oubliez d'utiliser Dupixent
Si vous avez oublié l'injection d'une dose de Dupixent, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. En outre,

Si votre calendrier d'administration est **toutes les semaines** et que vous avez oublié une dose de Dupixent :

- administrez l'injection de Dupixent dès que possible et commencez un nouveau calendrier de doses toutes les semaines à partir de cette administration.

Si votre calendrier d'administration est **toutes les 2 semaines** et que vous oubliez une dose de Dupixent :

- administrez l'injection de Dupixent dans les 7 jours qui suivent la dose oubliée, puis continuez avec votre schéma initial.
- si la dose oubliée n'est pas administrée dans les 7 jours, attendez la prochaine dose prévue pour administrer votre injection de Dupixent.

Si votre calendrier d'administration est **toutes les 4 semaines** et que vous oubliez une dose de Dupixent :

- administrez l'injection de Dupixent dans les 7 jours qui suivent la dose oubliée, puis continuez avec votre calendrier initial.
- si la dose oubliée n'est pas administrée dans les 7 jours, commencez un nouveau calendrier de doses toutes les 4 semaines à partir du moment où vous vous souvenez de prendre votre injection de Dupixent.

Si vous arrêtez d'utiliser Dupixent
N'arrêtez pas d'utiliser Dupixent sans en avoir parlé au préalable à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Dupixent peut entraîner des effets indésirables graves, notamment de rares réactions allergiques (réactions d'hypersensibilité), y compris une réaction anaphylactique, une réaction de maladie sérique, une réaction de type maladie sérique ; les signes peuvent inclure :

- gênes respiratoires
- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge ou de la langue (angiœdème)
- évanouissement, étourdissements, sensation d'étourdissement (faible tension artérielle)
- fièvre
- sensation de malaise général
- ganglions lymphatiques gonflés
- urticaire
- démangeaisons
- douleurs articulaires
- éruption cutanée.

Si vous développez une réaction allergique, arrêtez d'utiliser Dupixent et parlez-en immédiatement à votre médecin.

<u>Autres effets indésirables</u>

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- réaction au site d'injection (p. ex. rougeur localisée, gonflement, démangeaisons, douleur, ecchymose)

- rougeur et démangeaisons de l'œil
- infection de l'œil
- boutons de fièvre (sur les lèvres et la peau)
- une augmentation d'un certain type de globules blancs (éosinophiles)
- douleurs articulaires (arthralgies).

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :
- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge ou de la langue (angiœdème)
- démangeaisons, rougeur et gonflement de la paupière
- inflammation de la surface de l'œil, parfois associée à une vision floue (kératite)
- éruption cutanée ou rougeur au niveau du visage
- sécheresse de l'œil.

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :
- réactions allergiques (hypersensibilité) graves
- ulcères sur la couche externe transparente de l'œil (cornée), parfois associés à une vision floue (kératite ulcérative).

Autres effets indésirables chez les enfants asthmatiques de 6 à 11 ans

Fréquent : oxyures (entérobiase).

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Dupixent

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. A conserver dans le carton d'origine à l'abri de la lumière. Le cas échéant, le stylo prérempli peut être sorti du réfrigérateur et conservé 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 pendant plus de 14 jours ou si la date de péremption est dépassée.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le médicament est trouble, présente une modification de la coloration ou des particules en suspension.
Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l’emballage et autres informations

Ce que contient Dupixent
- La substance active est le dupilumab.
- Chaque stylo prérempli contient 300 mg de dupilumab dans une solution injectable (injection) de 2 mL.
- Les autres composants sont le 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.

Comment se présente Dupixent et contenu de l’emballage extérieur
Dupixent est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, présentée dans un stylo prérempli.

Le stylo prérempli peut soit avoir un capuchon rond et une fenêtre de visualisation ovale entourée d'une flèche, soit avoir un capuchon carré avec des stries et une fenêtre de visualisation ovale sans flèche. Bien qu'il existe des différences mineures dans l'apparence des deux stylos préremplis, ils fonctionnent tous deux de la même manière.

Dupixent est disponible sous forme de stylos préremplis de 300 mg dans une boîte contenant 1, 2, ou 6 stylos préremplis ou dans une boîte contenant 6 (2 boîtes de 3) stylos préremplis.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l’autorisation de mise sur le marché :
Sanofi Winthrop Industrie
82, avenue Raspail
94250 Gentilly
France

Fabricant
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
FRANCE

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 FRANKFURT AM MAIN
Allemagne

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l’autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel : +32 (0) 2 710 54 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tél. : 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél. : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Irlande
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italie
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tél. : +36 1 505 0050

Malte
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tél. : +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFITel: +44 (0) 800 035 2525

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

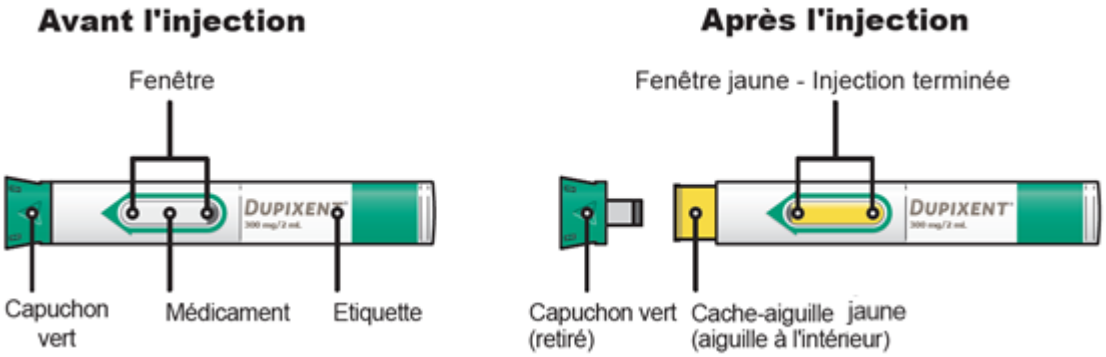
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments :
http://www.ema.europa.eu

<----------->

Dupixent 300 mg, solution injectable dans un stylo prérempli
dupilumab

Instructions d'utilisation

Les éléments du stylo prérempli de Dupixent sont présentés sur ce schéma.



Informations importantes
Ce dispositif est un stylo prérempli à usage unique. Il contient 300 mg de Dupixent à administrer par injection sous la peau (injection sous-cutanée).

Vous ne devez pas vous auto-injecter Dupixent ou l'injecter vous-même à une autre personne sans avoir été formé(e) préalablement par un professionnel de santé. Chez les adolescents de 12 ans et plus, il est recommandé que Dupixent soit administré par ou sous la surveillance d'un adulte. Chez les enfants âgés de moins de 12 ans, Dupixent doit être administré par un soignant. Dupixent en stylo prérempli est uniquement utilisé chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus.

- Lisez attentivement toutes les instructions avant d'utiliser le stylo prérempli.
- Demandez à votre professionnel de santé avec quelle fréquence vous devrez effectuer l'injection du médicament.
- Changez de site d'injection à chaque injection
- **N'utilisez pas** le stylo prérempli s'il a été endommagé.
- **N'utilisez pas** le stylo prérempli si le capuchon vert est manquant ou s'il n'est pas bien fixé.
- **N'appuyez pas** et ne touchez pas le dispositif de protection de l'aiguille jaune avec vos doigts.
- **N'injectez pas** le médicament à travers les vêtements.
- **Ne retirez pas** le capuchon vert avant d'être prêt(e) pour l'injection.
- **N'essayez pas** de remettre le capuchon vert sur le stylo prérempli.
- **Ne réutilisez pas** le stylo prérempli.

Comment conserver Dupixent

- Tenez le(s) stylo(s) prérempli(s) et tous les médicaments hors de portée des enfants.
- Laissez les stylos préremplis inutilisés dans leur emballage d'origine et conservez-les au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
- Conservez les stylos préremplis dans l'emballage d'origine afin de les protéger de la lumière.
- **Ne conservez pas** les stylos préremplis à température ambiante (< 25 °C) pendant plus de 14 jours. Si vous devez retirer le carton du réfrigérateur de manière permanente, inscrivez la date de sortie dans l'espace prévu à cet effet sur l'extérieur de la boîte et utilisez Dupixent dans les 14 jours.
- **Ne secouez** jamais le stylo prérempli.
- **Ne chauffez pas** le stylo prérempli.

- **Ne congelez pas** le stylo prérempli.
- **N'exposez pas** le stylo prérempli à la lumière du soleil.

A : Préparer

A1. Rassembler les éléments

Assurez-vous d'avoir :

- le stylo prérempli Dupixent
- une lingette imbibée d'alcool*
- une boule de coton ou une compresse*
- un récipient résistant à la perforation* (voir étape D)

**éléments non inclus dans l'emballage*

A2. Regarder l'étiquette

- Vérifiez que vous avez le produit correct et la dose correcte.

A.3 Vérifier la date de péremption

- Vérifiez la date de péremption.

⚠ **N'utilisez pas le stylo prérempli si la date de péremption est dépassée.**

⚠ **Ne conservez pas Dupixent à température ambiante pendant plus de 14 jours.**

A4. Vérifier le médicament

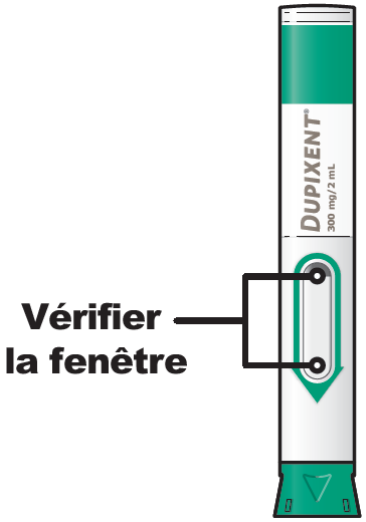
Regardez le médicament à travers la fenêtre sur le stylo prérempli.

Vérifiez que le liquide est limpide et incolore à jaune pâle.

Remarque : Il se peut qu'il y ait des bulles d'air, ceci est normal.

⚠ **N'utilisez pas le stylo prérempli si le liquide présente une modification de la coloration, des particules ou des débris en suspension ou s'il est trouble.**

⚠ **N'utilisez pas le stylo prérempli si la fenêtre est jaune.**



A5 : Attendre 45 minutes

Posez le stylo prérempli sur une surface plane et laissez-le atteindre la température ambiante naturellement (moins de 25 ºC) pendant au moins 45 minutes.

⚠ **Ne réchauffez pas le stylo prérempli au four à micro-ondes, dans l'eau chaude, ou à la lumière du soleil**

⚠ **N'exposez pas le stylo prérempli à la lumière du soleil.**

⚠ **Ne conservez pas Dupixent à température ambiante pendant plus de 14 jours.**

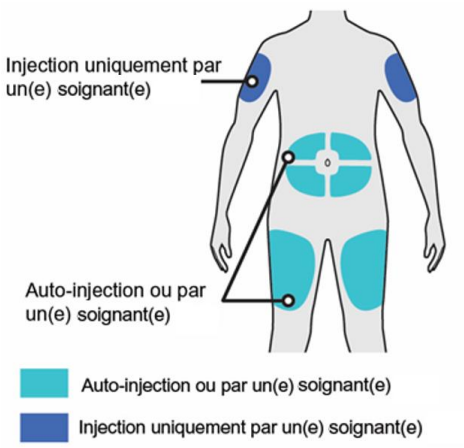
B. Choisir votre site d'injection
B1. Les sites d'injection recommandés sont :

- **Cuisse**
- **Ventre**, excepté les 5 cm autour du nombril.
- **Partie supérieure du bras** Si une autre personne effectue l'injection, elle peut aussi la faire dans la partie supérieure de votre bras.

Changez de site d'injection à chaque injection de Dupixent.

⚠ **N'injectez pas à travers les vêtements.**

⚠ **Ne faites pas l'injection dans une zone cutanée qui est sensible, sur laquelle il y a des lésions, des hématomes ou des cicatrices.**

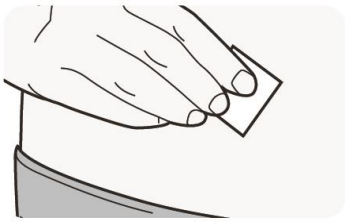


B2. Se laver les mains

B3. Préparer le site d'injection

- Nettoyez le site d'injection avec un tampon alcoolisé.
- Laissez sécher la peau avant d'injecter.

⚠ **Ne touchez plus le site d'injection et ne soufflez pas dessus avant l'injection.**



C. Administrer l'injection
C1. Retirez le capuchon vert

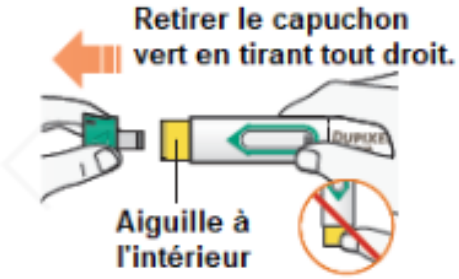
Retirez le capuchon vert en tirant tout droit.

Ne tournez pas le capuchon vert.

N'enlevez pas le capuchon vert avant d'être prêt(e) pour l'injection.

N’appuyez pas et ne touchez pas le dispositif de protection de l’aiguille jaune avec vos doigts. L’aiguille est à l’intérieur.

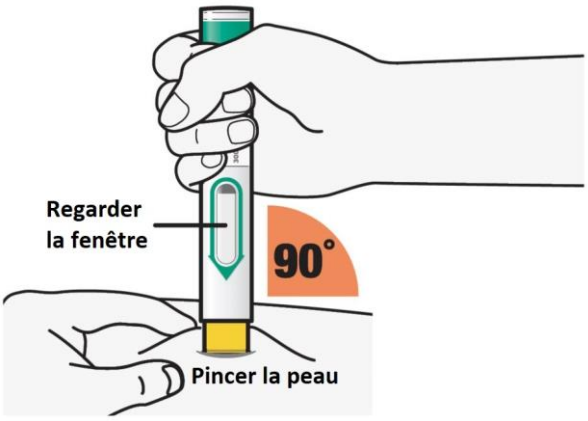
⚠ **Ne remettez pas le capuchon vert sur le stylo prérempli après l’avoir enlevé.**



C2. Pincer la peau et Placer

- Pincez la peau avant et pendant l’injection.
- Pincer la peau n’est pas nécessaire pour les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus.
- En plaçant le dispositif de protection de l’aiguille jaune sur votre peau, tenez le stylo prérempli afin de voir la fenêtre.
- Placez le dispositif de protection de l’aiguille jaune sur votre peau à un angle d’environ 90°.

⚠ **N’appuyez pas et ne touchez pas le dispositif de protection de l’aiguille jaune avec vos doigts. L’aiguille est à l’intérieur.**

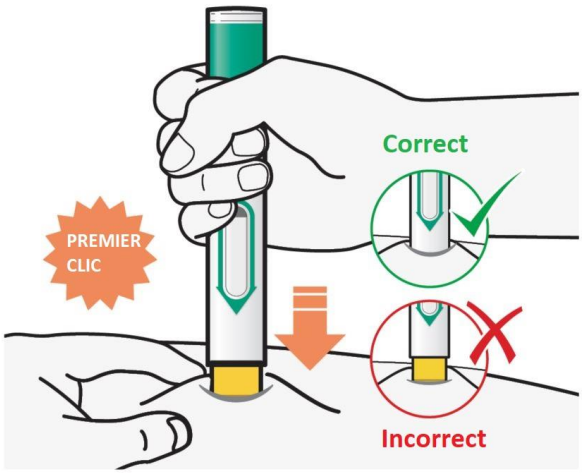


C3. Appuyer vers le bas

Appuyez fermement le stylo prérempli contre votre peau jusqu'à ne plus voir le dispositif de protection de l'aiguille jaune, et maintenez enfoncé.

- Il y aura un « clic » lorsque l'injection démarre.
- La fenêtre devient jaune.

L'injection peut prendre jusqu'à 20 secondes.



Pincer la peau n'est pas nécessaire pour les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus.

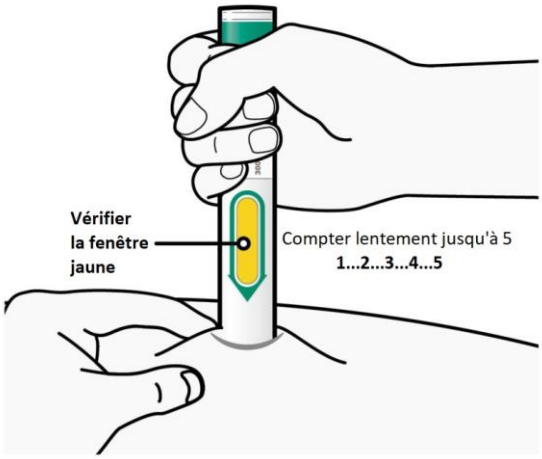
C4. Tenir fermement

Maintenez le stylo prérempli fermement contre votre peau.

- Vous pourriez entendre un deuxième clic.
- Vérifiez que la fenêtre est devenue jaune.
- Puis comptez lentement jusqu'à 5.
- Soulevez ensuite le stylo de la peau, l'injection est terminée.

Si la fenêtre ne devient pas complètement jaune, retirez le stylo et appelez votre prestataire de soins de santé.

⚠ **N'administrez pas de deuxième dose sans d'abord en parler à votre prestataire de soins de santé.**



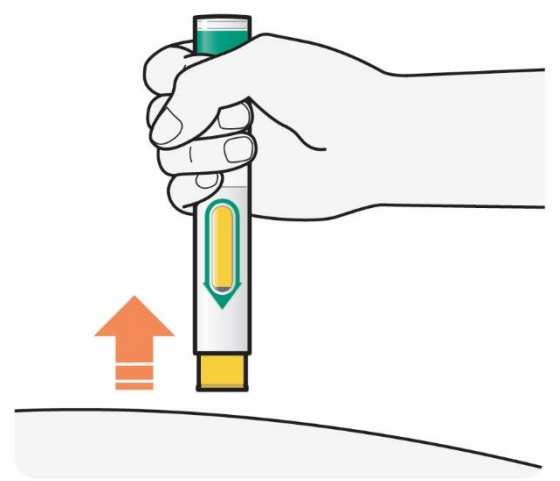
Pincer la peau n’est pas nécessaire pour les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus.

C5. Retirer

- Après avoir terminé votre injection, tirez droit pour retirer le stylo prérempli de la peau et le jeter immédiatement comme décrit dans la section D.

- Si vous voyez du sang au point d’injection, tamponnez légèrement avec une boule de coton ou une compresse.

⚠ **Ne frottez pas la peau après l’injection.**

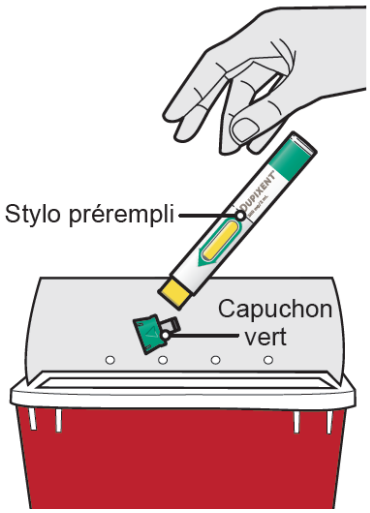


D. Jeter

- Éliminez les stylos préremplis (aiguille à l’intérieur) et les capuchons verts immédiatement après utilisation, dans un récipient résistant à la perforation.

Ne jetez pas les stylos préremplis (aiguille à l’intérieur) et les capuchons verts avec les ordures ménagères.

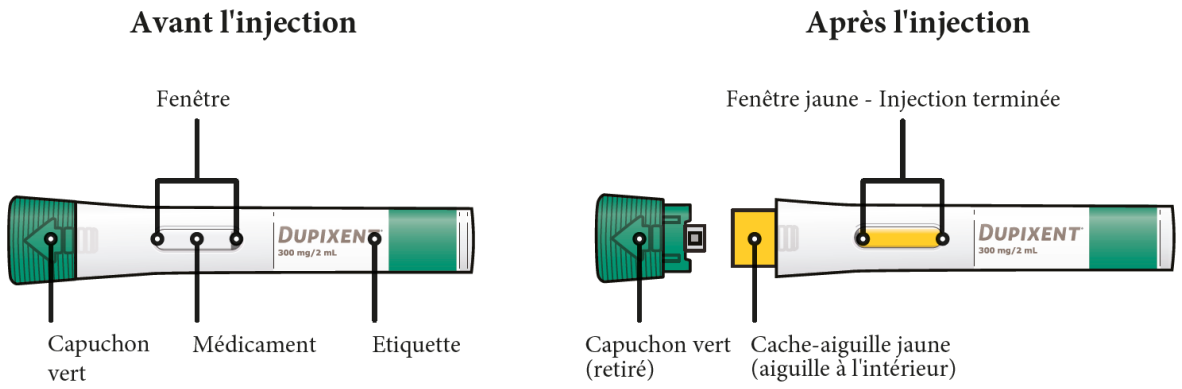
Ne remettez pas le capuchon vert.



Dupixent 300 mg, solution injectable dans un stylo prérempli
dupilumab

Instructions d'utilisation

Les éléments du stylo prérempli de Dupixent sont présentés sur ce schéma.



Informations importantes
Ce dispositif est un stylo prérempli à usage unique. Il contient 300 mg de Dupixent à administrer par injection sous la peau (injection sous-cutanée).

Vous ne devez pas vous auto-injecter Dupixent ou l'injecter vous-même à une autre personne sans avoir été formé(e) préalablement par un professionnel de santé. Chez les adolescents de 12 ans et plus, il est recommandé que Dupixent soit administré par ou sous la surveillance d'un adulte. Chez les enfants âgés de moins de 12 ans, Dupixent doit être administré par un soignant. Dupixent en stylo prérempli est uniquement utilisé chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus.

- Lisez attentivement toutes les instructions avant d'utiliser le stylo prérempli.
- Demandez à votre professionnel de santé avec quelle fréquence vous devrez effectuer l'injection du médicament.
- Changez de site d'injection à chaque injection
- **N'utilisez pas** le stylo prérempli s'il a été endommagé.
- **N'utilisez pas** le stylo prérempli si le capuchon vert est manquant ou s'il n'est pas bien fixé.
- **N'appuyez pas** et ne touchez pas le dispositif de protection de l'aiguille jaune avec vos doigts.
- **N'injectez pas** le médicament à travers les vêtements.
- **Ne retirez pas** le capuchon vert avant d'être prêt(e) pour l'injection.
- **N'essayez pas** de remettre le capuchon vert sur le stylo prérempli.
- **Ne réutilisez pas** le stylo prérempli.

Comment conserver Dupixent

- Tenez le(s) stylo(s) prérempli(s) et tous les médicaments hors de portée des enfants.
- Laissez les stylos préremplis inutilisés dans leur emballage d'origine et conservez-les au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
- Conservez les stylos préremplis dans l'emballage d'origine afin de les protéger de la lumière.
- **Ne conservez pas** les stylos préremplis à température ambiante (< 25 °C) pendant plus de 14 jours. Si vous devez retirer le carton du réfrigérateur de manière permanente, inscrivez la date de sortie dans l'espace prévu à cet effet sur l'extérieur de la boîte et utilisez Dupixent dans les 14 jours.
- **Ne secouez** jamais le stylo prérempli.

- **Ne chauffez pas** le stylo prérempli.
- **Ne congelez pas** le stylo prérempli.
- **N'exposez pas** le stylo prérempli à la lumière du soleil.

A : Préparer
A1. Rassembler les éléments

Assurez-vous d'avoir :
- le stylo prérempli Dupixent
- une lingette imbibée d'alcool*
- une boule de coton ou une compresse*
- un récipient résistant à la perforation* (voir étape D)

**éléments non inclus dans l'emballage*

A2. Regarder l'étiquette

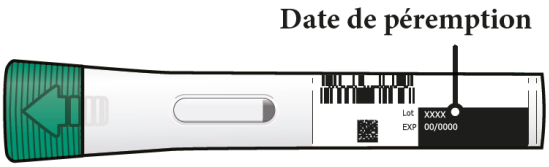
- Vérifiez que vous avez le produit correct et la dose correcte.

A.3 Vérifier la date de péremption

- Vérifiez la date de péremption.

⚠ **N'utilisez pas le stylo prérempli si la date de péremption est dépassée.**

⚠ **Ne conservez pas Dupixent à température ambiante pendant plus de 14 jours.**



A4. Vérifier le médicament

Regardez le médicament à travers la fenêtre sur le stylo prérempli.

Vérifiez que le liquide est limpide et incolore à jaune pâle.

Remarque : Il se peut qu'il y ait des bulles d'air, ceci est normal.

⚠ **N'utilisez pas le stylo prérempli si le liquide présente une modification de la coloration, des particules ou des débris en suspension ou s'il est trouble.**

⚠ **N'utilisez pas le stylo prérempli si la fenêtre est jaune.**

A5 : Attendre 45 minutes

Posez le stylo prérempli sur une surface plane et laissez-le atteindre la température ambiante naturellement (moins de 25 ºC) pendant au moins 45 minutes.

⚠ **Ne réchauffez pas le stylo prérempli au four à micro-ondes, dans l'eau chaude, ou à la lumière du soleil**

⚠ **N'exposez pas le stylo prérempli à la lumière du soleil.**

⚠ **Ne conservez pas Dupixent à température ambiante pendant plus de 14 jours.**

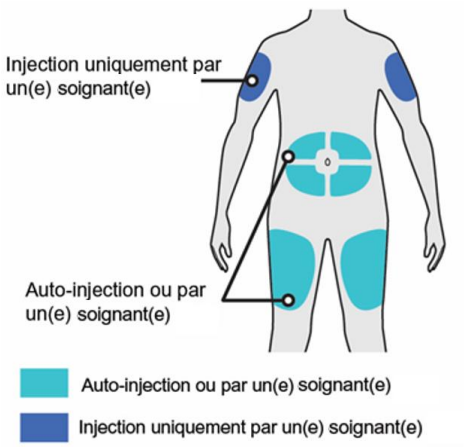
B. Choisir votre site d'injection
B1. Les sites d'injection recommandés sont :

- **Cuisse**
- **Ventre**, excepté les 5 cm autour du nombril.
- **Partie supérieure du bras** Si une autre personne effectue l'injection, elle peut aussi la faire dans la partie supérieure de votre bras.

Changez de site d'injection à chaque injection de Dupixent.

⚠ **N’injectez pas à travers les vêtements.**

⚠ **Ne faites pas l’injection dans une zone cutanée qui est sensible, sur laquelle il y a des lésions, des hématomes ou des cicatrices.**

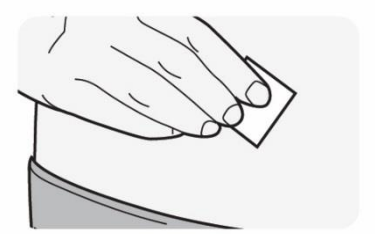


B2. Se laver les mains

B3. Préparer le site d’injection

- Nettoyez le site d’injection avec un tampon alcoolisé.
- Laissez sécher la peau avant d’injecter.

⚠ **Ne touchez plus le site d’injection et ne soufflez pas dessus avant l’injection.**



C. Administrer l’injection
C1. Retirez le capuchon vert

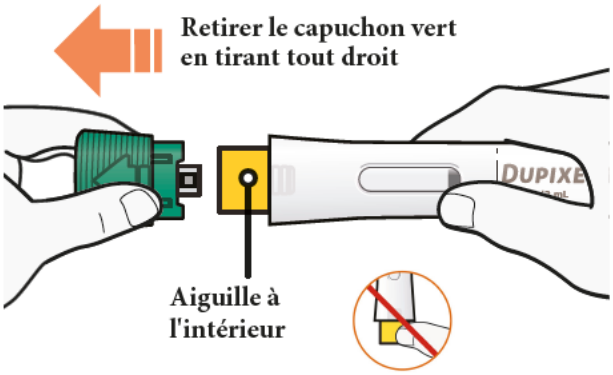
Retirez le capuchon vert en tirant tout droit.

Ne tournez pas le capuchon vert.

N’enlevez pas le capuchon vert avant d’être prêt(e) pour l’injection.

N’appuyez pas et ne touchez pas le dispositif de protection de l’aiguille jaune avec vos doigts. L’aiguille est à l’intérieur.

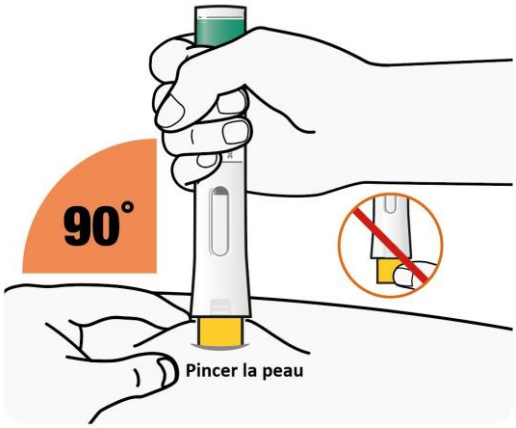
⚠ **Ne remettez pas le capuchon vert sur le stylo prérempli après l’avoir enlevé.**



C2. Pincer la peau et Placer

- Pincez la peau avant et pendant l’injection.
- Pincer la peau n’est pas nécessaire pour les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus.
- En plaçant le dispositif de protection de l’aiguille jaune sur votre peau, tenez le stylo prérempli afin de voir la fenêtre.
- Placez le dispositif de protection de l’aiguille jaune sur votre peau à un angle d’environ 90°.

⚠ **N’appuyez pas et ne touchez pas le dispositif de protection de l’aiguille jaune avec vos doigts. L’aiguille est à l’intérieur.**



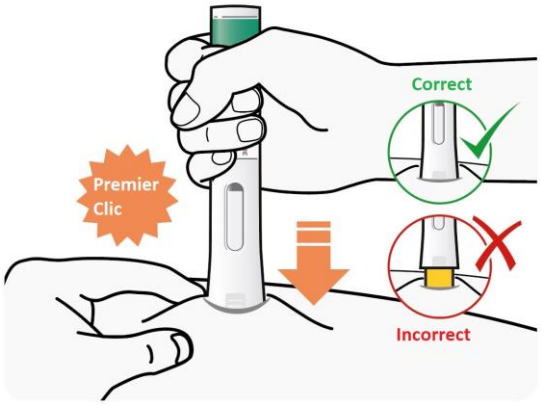
C3. Appuyer vers le bas

Appuyez fermement le stylo prérempli contre votre peau jusqu’à ne plus voir le dispositif de protection de l’aiguille jaune, et maintenez enfoncé.

- Il y aura un « clic » lorsque l’injection démarre.

- La fenêtre devient jaune.

L’injection peut prendre jusqu’à 15 secondes.



Pincer la peau n’est pas nécessaire pour les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus.

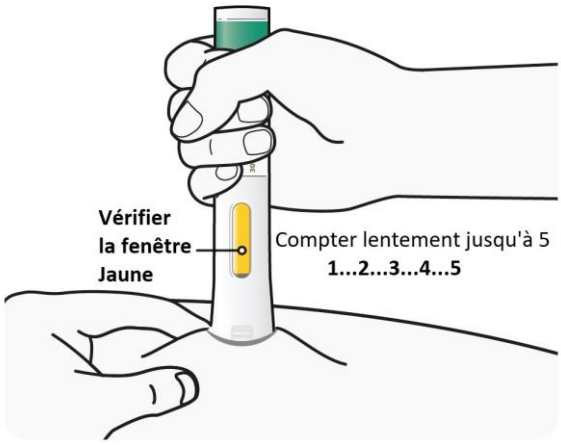
C4. Tenir fermement

Maintenez le stylo prérempli fermement contre votre peau.

- Vous pourriez entendre un deuxième clic.
- Vérifiez que la fenêtre est devenue jaune.
- Puis comptez lentement jusqu’à 5.
- Soulevez ensuite le stylo de la peau, l’injection est terminée.

Si la fenêtre ne devient pas complètement jaune, retirez le stylo et appelez votre prestataire de soins de santé.

⚠ **N’administrez pas de deuxième dose sans d’abord en parler à votre prestataire de soins de santé.**



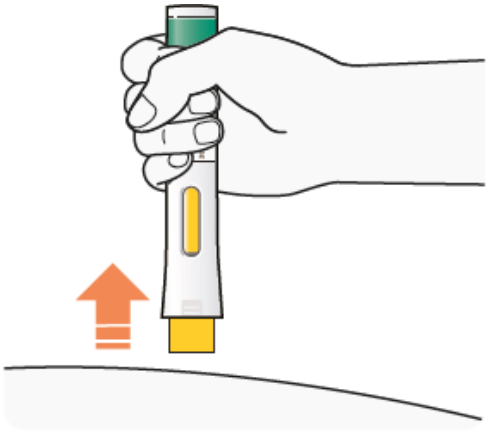
Pincer la peau n’est pas nécessaire pour les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus.

C5. Retirer

- Après avoir terminé votre injection, tirez droit pour retirer le stylo prérempli de la peau et le jeter immédiatement comme décrit dans la section D.

- Si vous voyez du sang au point d'injection, tamponnez légèrement avec une boule de coton ou une compresse.

⚠ **Ne frottez pas la peau après l'injection.**

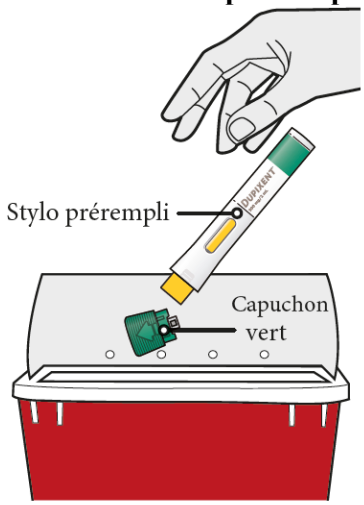


D. Jeter

- Éliminez les stylos préremplis (aiguille à l'intérieur) et les capuchons verts immédiatement après utilisation, dans un récipient résistant à la perforation.

Ne jetez pas les stylos préremplis (aiguille à l'intérieur) et les capuchons verts avec les ordures ménagères.

⚠ **Ne remettez pas le capuchon vert.**



Notice : Information de l'utilisateur

Dupixent 200 mg, solution injectable en seringue préremplie
dupilumab

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Dupixent et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Dupixent
3. Comment utiliser Dupixent
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Dupixent
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Dupixent et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Dupixent
Dupixent contient une substance active, le dupilumab.

Le dupilumab est un anticorps monoclonal (un type de protéine spécialisée) qui bloque l'action des protéines appelées interleukines (IL)-4 et IL-13. Celles-ci jouent un rôle clé dans l'apparition des signes et des symptômes de la dermatite atopique et de l'asthme.

Dans quel cas Dupixent est utilisé
Dupixent est utilisé chez les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans pour le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère, aussi appelée eczéma atopique. Dupixent est également utilisé chez les enfants âgés de 6 mois à 11 ans pour le traitement de la dermatite atopique sévère. Dupixent peut être utilisé seul ou en association avec des médicaments contre l'eczéma que l'on applique sur la peau.

Dupixent est également utilisé en association aux autres médicaments de l'asthme pour le traitement de fond de l'asthme sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus lorsque l'asthme n'est pas suffisamment contrôlé par les médicaments standards de l'asthme (par ex. corticoïdes).

Dupixent est également utilisé chez les patients adultes, adolescents et enfants âgés de 1 an et plus, pesant au moins 15 kg pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles (OeE).

Comment agit Dupixent
L'utilisation de Dupixent pour la dermatite atopique (eczéma atopique) peut améliorer l'état de votre peau et limiter les démangeaisons. Dupixent a également montré qu'il améliore les symptômes de douleurs, d'anxiété et de dépression associés à la dermatite atopique. De plus, Dupixent aide à l'amélioration des troubles du sommeil et de la qualité de vie globale.

Dupixent aide à prévenir des crises d'asthme graves (exacerbations) et peut améliorer votre respiration. Dupixent peut aussi aider à réduire la quantité de corticostéroïdes oraux, un autre groupe de médicaments dont vous avez besoin pour contrôler votre asthme, tout en prévenant les crises d'asthme graves et en améliorant votre respiration.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Dupixent

N'utilisez jamais Dupixent

- Si vous êtes allergique au dupilumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6),

Si vous pensez être allergique, ou si vous n'êtes pas certain(e), demandez l'avis de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Dupixent.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Dupixent :

Dupixent **n'est pas un médicament de secours** et ne doit pas être utilisé pour traiter une crise d'asthme soudaine.

Chaque fois que vous recevez une nouvelle boite de Dupixent, il est important de consigner le nom du médicament, la date de l'administration et le numéro de lot (figurant sur l'emballage après la mention « Lot ») et de garder ces informations dans un endroit sécurisé.

Réactions allergiques

- Rarement, Dupixent peut entraîner des effets indésirables graves, notamment des réactions allergiques (réactions d'hypersensibilité), une réaction anaphylactique et un angiœdème. Ces réactions peuvent survenir dans les minutes et jusqu'à sept jours après l'injection de Dupixent. Soyez attentif aux éventuels signes d'apparition de ces troubles (c'est-à-dire problèmes respiratoires, gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge ou de la langue, évanouissement, étourdissements, une sensation d'étourdissement [faible tension artérielle], fièvre, sensation de malaise général, ganglions lymphatiques gonflés, urticaire, démangeaisons, douleurs articulaires, éruption cutanée) pendant que vous prenez Dupixent. Ces signes sont détaillés dans la rubrique 4, « Effets indésirables graves ».
- Si vous remarquez tout signe de réaction allergique, arrêtez de prendre Dupixent et adressez-vous à votre médecin ou sollicitez immédiatement une aide médicale.

Hyperéosinophilies

- Dans de rares cas, les patients prenant un médicament contre l'asthme peuvent développer une inflammation des vaisseaux sanguins ou des poumons due à une augmentation de certains globules blancs dans le sang (éosinophiles).
- La responsabilité de Dupixent dans la survenue de ces effets est incertaine. Ceci se produit généralement, mais pas toujours, chez les personnes initialement traitées par un corticostéroïde et qui ont arrêté ou diminué la prise du corticoïde.
- Informez immédiatement votre médecin si vous développez une association de symptômes tels qu'une affection pseudo-grippale, des fourmillements ou un engourdissement des bras ou des jambes, une aggravation des symptômes pulmonaires, et/ou une éruption cutanée.

Infection parasitaire (parasites intestinaux)

- Dupixent peut affaiblir votre résistance aux infections dues aux parasites. Si vous souffrez déjà d'une infection parasitaire, celle-ci doit être traitée avant le début de votre traitement par Dupixent.
- Consultez votre médecin si vous avez la diarrhée, des gaz, des maux d'estomac, des selles grasses, et souffrez de déshydratation ; ces symptômes peuvent signaler une infection parasitaire.

- Si vous résidez dans une région où ces infections sont fréquentes ou si vous voyagez dans une de ces régions, veuillez consulter votre médecin.

Asthme
Si vous êtes asthmatique et que vous prenez des médicaments contre l'asthme, ne vous arrêtez pas ou ne modifiez pas ce traitement sans en parler au préalable avec votre médecin. Consultez votre médecin avant d'arrêter le traitement par Dupixent ou si votre asthme n'est pas maîtrisé ou s'aggrave pendant le traitement avec ce médicament.

Problèmes oculaires
Consultez votre médecin en cas d'apparition ou d'aggravation de problèmes oculaires, y compris douleurs oculaires ou altération de la vision.

Enfants et adolescents
- La sécurité d'emploi et les bénéfices de Dupixent ne sont pas encore connus chez les enfants présentant une dermatite atopique âgés de moins de 6 mois.
- La sécurité d'emploi et les bénéfices de Dupixent ne sont pas encore connus chez les enfants présentant un asthme âgés de moins de 6 ans.
- La sécurité d'emploi et les bénéfices de Dupixent ne sont pas encore connus chez les enfants présentant une œsophagite à éosinophiles âgés de moins de 1 an, ou avec un poids corporel < 15 kg.

Autres médicaments et Dupixent
Informez votre médecin ou votre pharmacien
- si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament,
- si vous avez été récemment vacciné ou si vous allez l'être.

Autres médicaments pour l'asthme
N'arrêtez ou ne réduisez pas vos médicaments contre l'asthme, sauf sur indication de votre médecin.
- Ces médicaments (en particulier les corticostéroïdes) doivent être arrêtés progressivement.
- Cela doit être effectué sous la surveillance directe de votre médecin et en fonction de votre réponse à Dupixent.

Grossesse et allaitement
- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament. Les effets de ce médicament sur les femmes enceintes ne sont pas connus, par conséquent, il est déconseillé d'utiliser Dupixent pendant la grossesse à moins que votre médecin vous le recommande.
- Si vous allaitez ou planifiez d'allaiter, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser ce médicament. Votre médecin et vous-même déciderez si vous allaiterez ou utiliserez Dupixent. Vous ne pourrez pas faire les deux.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Il est peu probable que Dupixent ait une incidence sur votre capacité à conduire des véhicules et utiliser des machines.

Dupixent contient du 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 ».

Dupixent contient du polysorbate
Ce médicament contient 2,28 mg de polysorbate 80 par dose de 200 mg (1,14 ml). Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez ou si votre enfant a des allergies connues.

3. Comment utiliser Dupixent

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les instructions de votre médecin ou votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

Quelle dose de Dupixent recevrez-vous
Votre médecin décidera de la dose de Dupixent dont vous avez besoin.

Dose recommandée chez les adolescents atteints de dermatite atopique
La dose recommandée de Dupixent pour les adolescents (de 12 à 17 ans) atteints de dermatite atopique est basée sur le poids corporel :

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 ou plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg

Dose recommandée chez les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique
La dose recommandée de Dupixent pour les enfants (de 6 à 11 ans) atteints de dermatite atopique est basée sur le poids corporel :

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 suivi de 300 mg au jour 15	300 mg **toutes les 4 semaines***, à partir de 4 semaines après la dose du jour 15
60 kg ou plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg **toutes les 2 semaines**

*La dose peut être augmentée à 200 mg toutes les deux semaines selon l'avis du médecin.

Dose recommandée chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique
La dose recommandée de Dupixent pour les enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique est basée sur le poids corporel :

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**
De 15 kg à moins de 30 kg	300 mg (une injection de 300 mg)	300 mg **toutes les 4 semaines**

Dose recommandée chez les adultes et les adolescents asthmatiques (à partir de 12 ans)
Chez la plupart des patients présentant un asthme sévère, la dose recommandée de Dupixent est :
- une dose initiale de 400 mg (deux injections de 200 mg)
- suivie de 200 mg administrés toutes les deux semaines par injection sous-cutanée.

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

Dose recommandée chez les enfants asthmatiques
La dose recommandée de Dupixent chez les enfants asthmatiques (de 6 à 11 ans) est déterminée en fonction de leur poids corporel :

Poids corporel du patient	Doses initiales et suivantes
de 15 kg à moins de 30 kg	300 mg **toutes les 4 semaines**
de 30 kg à moins de 60 kg	200 mg **toutes les deux semaines** ou 300 mg **toutes les 4 semaines**
60 kg ou plus	200 mg **toutes les deux semaines**

Chez les patients asthmatiques de 6 à 11 ans ayant été également une dermatite atopique sévère, votre médecin décidera de la dose de Dupixent appropriée.

Dose recommandée chez les adultes, les adolescents et les enfants (1 an et plus) atteints d'œsophagite à éosinophiles (OeE)

Poids corporel	Dose
≥15 à < 30kg	200 mg une semaine sur deux
≥30 à <40kg	300 mg une semaine sur deux
≥40 kg	300 mg toutes les semaines

Injection de Dupixent
L'administration de Dupixent se fait par injection sous la peau (injection sous-cutanée). Votre médecin ou votre infirmier/ère et vous-même devez décider si vous pouvez vous injecter vous-même Dupixent.

Avant d'injecter Dupixent vous-même, vous devez avoir reçu les instructions adaptées de votre médecin ou de votre infirmier/ère.Votre injection de Dupixent peut également être réalisée par une personne aidante après qu'elle ait reçu les instructions adaptées d'un médecin ou un/une infirmier/ère.

Chaque seringue préremplie contient une dose de Dupixent (200 mg). Ne secouez pas la seringue préremplie.

Lisez attentivement les « Instructions d'utilisation » présentes à la fin de la notice avant d'utiliser Dupixent.

Si vous avez utilisé plus de Dupixent que vous n'auriez dû
Si vous avez utilisé plus de Dupixent que vous n'auriez dû ou que la dose a été administrée plus tôt que prévu, consultez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Si vous oubliez d'utiliser Dupixent
Si vous avez oublié l'injection d'une dose de Dupixent, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. En outre,

Si votre calendrier d'administration est **toutes les semaines** et que vous avez oublié une dose de Dupixent :

- administrez l'injection de Dupixent dès que possible et commencez un nouveau calendrier de doses toutes les semaines à partir de cette administration.

Si votre calendrier d'administration est **toutes les 2 semaines** et que vous oubliez une dose de Dupixent :

- administrez l'injection de Dupixent dans les 7 jours qui suivent la dose oubliée, puis continuez avec votre schéma initial.
- si la dose oubliée n'est pas administrée dans les 7 jours, attendez la prochaine dose prévue pour administrer votre injection de Dupixent.

Si votre calendrier d'administration est **toutes les 4 semaines** et que vous oubliez une dose de Dupixent :
- administrez l'injection de Dupixent dans les 7 jours qui suivent la dose oubliée, puis continuez avec votre calendrier initial.
- si la dose oubliée n'est pas administrée dans les 7 jours, commencez un nouveau calendrier de doses toutes les 4 semaines à partir du moment où vous vous souvenez de prendre votre injection de Dupixent.

Si vous arrêtez d'utiliser Dupixent
N'arrêtez pas d'utiliser Dupixent sans en avoir parlé au préalable à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Dupixent peut entraîner des effets indésirables graves, notamment de rares réactions allergiques (réactions d'hypersensibilité), y compris une réaction anaphylactique, une réaction de maladie sérique, une réaction de type maladie sérique ; les signes peuvent inclure :
- gênes respiratoires
- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge ou de la langue (angiœdème)
- évanouissement, étourdissements, sensation d'étourdissement (faible tension artérielle)
- fièvre
- sensation de malaise général
- ganglions lymphatiques gonflés
- urticaire
- démangeaisons
- douleurs articulaires
- éruption cutanée.

Si vous développez une réaction allergique, arrêtez d'utiliser Dupixent et parlez-en immédiatement à votre médecin.

<u>Autres effets indésirables</u>

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :
- réaction au site d'injection (p. ex. rougeur localisée, gonflement, démangeaisons, douleur, ecchymose)
- rougeur et démangeaisons de l'œil
- infection de l'œil
- boutons de fièvre (sur les lèvres et la peau)
- une augmentation d'un certain type de globules blancs (éosinophiles)
- douleurs articulaires (arthralgies).

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :
- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge ou de la langue (angiœdème)
- démangeaisons, rougeur et gonflement de la paupière
- inflammation de la surface de l'œil, parfois associée à une vision floue (kératite)
- éruption cutanée ou rougeur au niveau du visage
- sécheresse de l'œil.

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :
- réactions allergiques (hypersensibilité) graves
- ulcères sur la couche externe transparente de l'œil (cornée), parfois associés à une vision floue (kératite ulcérative).

Autres effets secondaires chez les enfants asthmatiques de 6 à 11 ans

Fréquent : oxyures (entérobiase).

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Dupixent

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. A conserver dans le carton d'origine à l'abri de la lumière. Le cas échéant, la seringue préremplie peut être sortie du réfrigérateur et conservée 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 pendant plus de 14 jours ou si la date de péremption est dépassée.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le médicament est trouble, présente une modification de la coloration ou des particules en suspension.
Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Dupixent
- La substance active est le dupilumab.
- Chaque seringue préremplie contient 200 mg de dupilumab dans une solution injectable (injection) de 1,14 mL.

- Les autres composants sont le 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.

Comment se présente Dupixent et contenu de l'emballage extérieur
Dupixent est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, présentée dans une seringue préremplie en verre avec dispositif de protection d'aiguille.

Dupixent est disponible sous forme de seringues préremplies de 200 mg dans une boîte contenant 1 ou 2 seringues préremplies ou dans un conditionnement multiple contenant 6 seringues préremplies (3 boîtes de 2 seringues).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
Sanofi Winthrop Industrie
82, avenue Raspail
94250 Gentilly
France

Fabricant
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
FRANCE

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel : +32 (0) 2 710 54 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika
Sanofi-, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tél. : +36 1 505 0050

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malte
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tél. : 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél. : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Irlande
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italie
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tél. : +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFITel: +44 (0) 800 035 2525

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

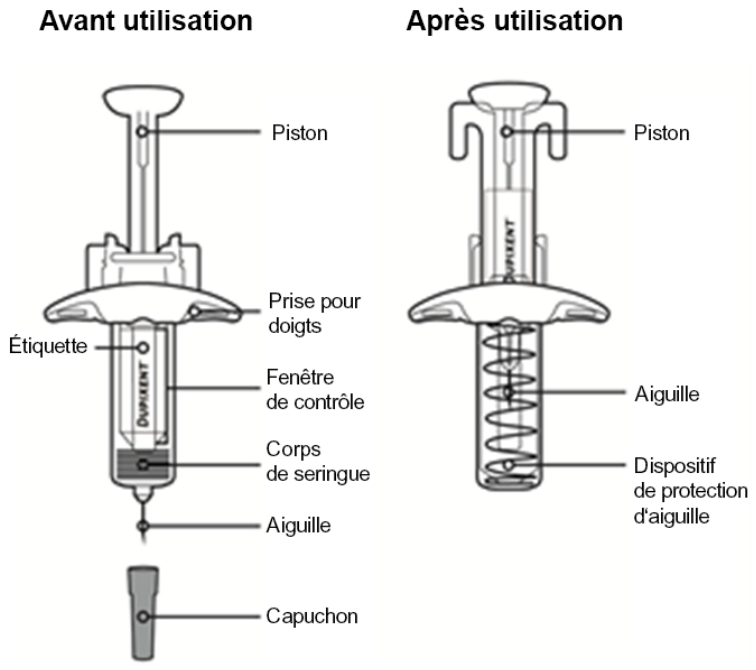
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments :
http://www.ema.europa.eu/.

<----------->

Dupixent 200 mg solution pour injection en seringue préremplie avec dispositif de protection d'aiguille
dupilumab

Instructions d'utilisation

Les éléments de la seringue préremplie Dupixent avec dispositif de protection d'aiguille sont présentés sur ce schéma.



Informations importantes
Ce dispositif est une seringue préremplie à usage unique. Il contient 200 mg de Dupixent à administrer par injection sous la peau (injection sous-cutanée).

Vous ne devez pas vous auto-injecter Dupixent ou l'injecter vous-même à une autre personne sans avoir été formé(e) préalablement par un professionnel de santé. Chez les adolescents de 12 ans et plus, il est recommandé que Dupixent soit administré par ou sous la surveillance d'un adulte. Chez les enfants de moins de 12 ans, Dupixent doit être administré par une personne aidante.

- Lisez attentivement toutes les instructions avant d'utiliser la seringue.
- Demandez à votre professionnel de santé avec quelle fréquence vous devrez effectuer l'injection du médicament.
- Demandez à votre professionnel de santé de vous montrer la bonne façon d'utiliser la seringue avant de procéder à votre première auto-administration.
- Changez de site d'injection à chaque injection.
- **N'utilisez pas** la seringue si elle est tombée sur une surface dure ou si elle a été endommagée.
- **N'utilisez pas** la seringue si le capuchon est manquant ou s'il n'est pas solidement fixé.
- **Ne touchez pas** le piston tant que vous n'êtes pas prêt(e) pour l'injection.
- **N'injectez pas** le médicament à travers les vêtements.
- **N'éliminez pas** les bulles d'air éventuellement présentes dans la seringue.

- Afin de mieux prévenir les piqûres d'aiguille accidentelles, chaque seringue préremplie est dotée d'un dispositif de protection d'aiguille automatiquement activé pour recouvrir l'aiguille une fois l'injection effectuée.
- **Ne tirez jamais** le piston vers vous.
- **Ne réutilisez pas** la seringue.

Comment conserver Dupixent

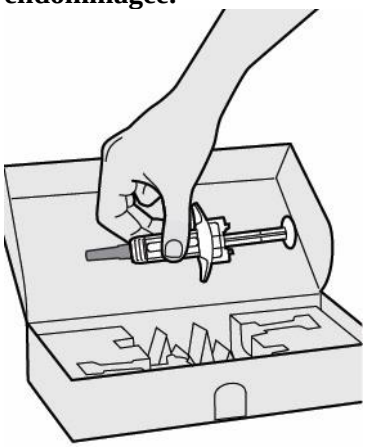
- Tenez les seringues hors de portée des enfants.
- Laissez les seringues inutilisées dans leur emballage d'origine et conservez-les au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
- **Ne conservez pas** Dupixent à température ambiante (< 25 °C) pendant plus de 14 jours. Si vous devez retirer le carton du réfrigérateur de manière permanente, inscrivez la date de sortie dans l'espace prévu à cet effet sur l'extérieur de la boîte et utilisez Dupixent dans les 14 jours.
- **Ne secouez jamais** la seringue.
- **Ne chauffez pas** la seringue.
- **Ne congelez pas** la seringue.
- **N'exposez pas** la seringue à la lumière du soleil.

Etape 1 : Retirer

Sortez la seringue de l'emballage en tenant le milieu du corps de la seringue.

Ne retirez pas le capuchon tant que vous n'êtes pas prêt(e) à injecter le produit.

N'utilisez pas la seringue si elle est tombée sur une surface dure ou si elle a été endommagée.



Etape 2 : Préparer

Assurez-vous d'avoir :
- la seringue préremplie Dupixent
- une lingette imbibée d'alcool*
- une boule de coton ou une compresse*
- un récipient résistant à la perforation* (voir étape 12)

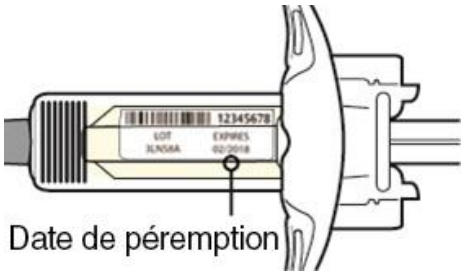
**éléments non inclus dans l'emballage*

Regardez l'étiquetage :
- Vérifiez la date de péremption.

- Vérifiez que vous avez le produit correct et la dose correcte.

N’utilisez pas la seringue si la date de péremption est dépassée.

Ne conservez pas Dupixent à température ambiante pendant plus de 14 jours.



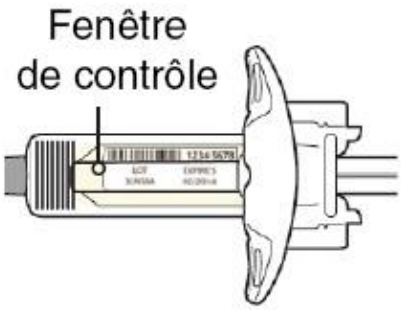
Etape 3 : Inspecter

Regardez le médicament par la fenêtre de contrôle de la seringue :

Vérifiez que le liquide est limpide et incolore à jaune pâle.

Remarque : Il se peut qu’il y ait des bulles d’air, ceci est normal.

N’utilisez pas la seringue si le liquide présente une modification de la coloration, des particules ou des débris en suspension ou s’il est trouble.



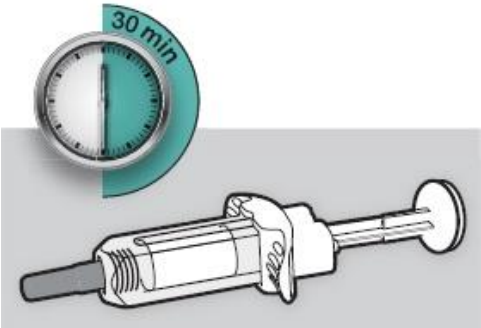
Etape 4 : Attendre 30 minutes

Posez la seringue sur une surface plane pendant au moins 30 minutes et laissez-la atteindre la température ambiante naturellement.

Ne réchauffez pas la seringue au four à micro-ondes, dans l’eau chaude, ou à la lumière du soleil.

N’exposez pas la seringue à la lumière du soleil.

Ne conservez pas Dupixent à température ambiante pendant plus de 14 jours.

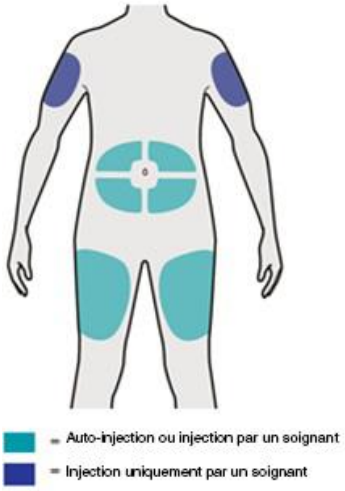


Etape 5 : Choisir

Choisissez le site d'injection.

- Vous pouvez effectuer l'injection dans votre cuisse ou votre ventre, excepté les 5 cm autour du nombril.
- Si une autre personne effectue l'injection, elle peut aussi la faire dans la partie supérieure de votre bras.
- Changez de site d'injection à chaque injection.

Ne faites pas l'injection dans une zone cutanée qui est sensible, sur laquelle il y a des lésions, des hématomes ou des cicatrices.



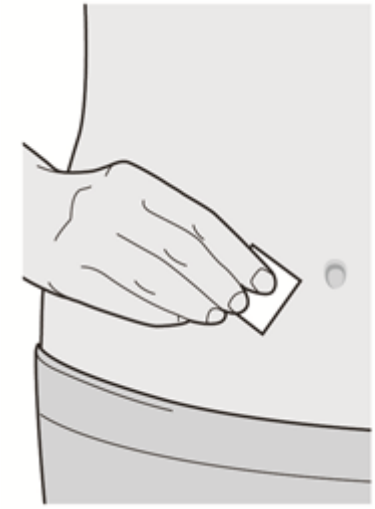
Etape 6 : Nettoyer

Lavez-vous les mains.

Nettoyez le site d'injection avec un tampon alcoolisé.

Laissez sécher la peau avant d'injecter.

Ne touchez plus le site d'injection et ne soufflez pas dessus avant l'injection.



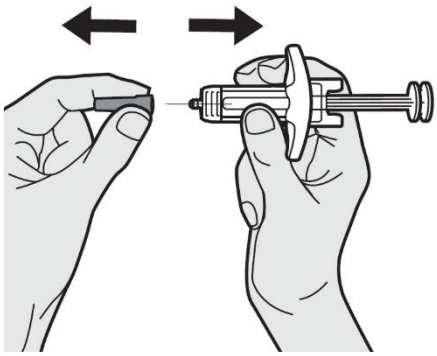
Etape 7 : Retirer

Tenez la seringue par le milieu, l'aiguille étant pointée à l'opposé de votre corps et retirez le capuchon.

⚠ **Ne remettez pas le capuchon.**

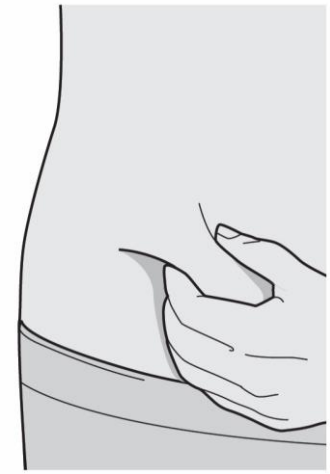
⚠ **Ne touchez pas l'aiguille.**

Injectez le médicament immédiatement après avoir retiré le capuchon.



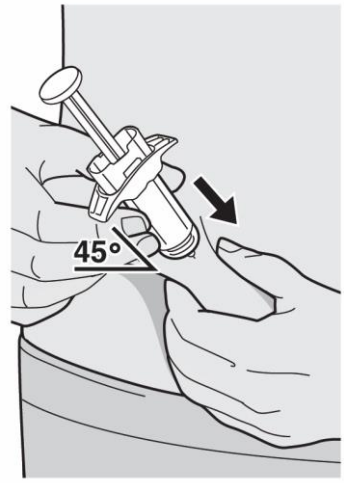
Etape 8 : Pincer

Pincez un pli de peau au site d'injection, comme illustré sur l'image.



Etape 9 : Insérer

Insérez l'aiguille complètement dans le pli de peau sur un angle d'environ 45°.



Etape 10 : Appuyer

Relâchez le pli.

Appuyez doucement et régulièrement sur le piston jusqu'à ce que la seringue soit vide.

Remarque : Vous sentirez une certaine résistance. C'est normal.

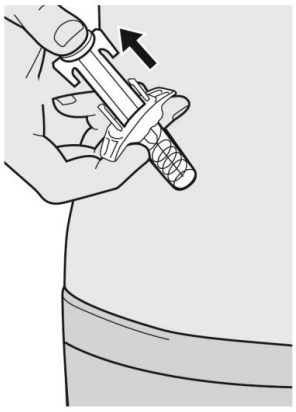
Etape 11 : Libérer et retirer

Soulevez votre pouce pour libérer le piston jusqu'à la rétraction de l'aiguille dans le dispositif de protection d'aiguille, puis retirez la seringue du site d'injection.

Appliquez doucement une boule de coton ou une compresse sur le site d'injection si vous voyez un saignement.

Ne remettez pas le capuchon.

Ne frottez pas la peau après l'injection.



Etape 12 : Jeter

Jetez la seringue et le capuchon dans un récipient résistant à la perforation.

Ne remettez pas le capuchon.

Tenez toujours le récipient hors de portée des enfants.

Capuchon
Seringue

Notice : Information de l'utilisateur

Dupixent 200 mg, solution injectable en stylo prérempli
dupilumab

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Dupixent et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Dupixent
3. Comment utiliser Dupixent
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Dupixent
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Dupixent et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Dupixent
Dupixent contient une substance active, le dupilumab.

Le dupilumab est un anticorps monoclonal (un type de protéine spécialisée) qui bloque l'action des protéines appelées interleukines (IL)-4 et IL-13. Celles-ci jouent un rôle clé dans l'apparition des signes et des symptômes de la dermatite atopique et de l'asthme.

Dans quel cas Dupixent est utilisé
Dupixent est utilisé chez les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans pour le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère, aussi appelée eczéma atopique. Dupixent est également utilisé chez les enfants âgés de 6 mois à 11 ans pour le traitement de la dermatite atopique sévère (voir rubrique Enfants et adolescents). Dupixent peut être utilisé seul ou en association avec des médicaments contre l'eczéma que l'on applique sur la peau.

Dupixent est également utilisé en association aux autres médicaments de l'asthme pour le traitement de fond de l'asthme sévère chez les adultes,les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus lorsque l'asthme n'est pas suffisamment contrôlé par les médicaments standards de l'asthme (par ex. corticoïdes).

Comment agit Dupixent
L'utilisation de Dupixent pour la dermatite atopique (eczéma atopique) peut améliorer l'état de votre peau et limiter les démangeaisons. Dupixent a également montré qu'il améliore les symptômes de douleurs, d'anxiété et de dépression associés à la dermatite atopique. De plus, Dupixent aide à l'amélioration des troubles du sommeil et de la qualité de vie globale.

Dupixent aide à prévenir des crises d'asthme graves (exacerbations) et peut améliorer votre respiration. Dupixent peut aussi aider à réduire la quantité de corticostéroïdes oraux, un autre groupe

de médicaments dont vous avez besoin pour contrôler votre asthme, tout en prévenant les crises d'asthme graves et en améliorant votre respiration.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Dupixent

N'utilisez jamais Dupixent

- Si vous êtes allergique au dupilumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6),

Si vous pensez être allergique, ou si vous n'êtes pas certain(e), demandez l'avis de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Dupixent.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Dupixent :

Dupixent **n'est pas un médicament de secours** et ne doit pas être utilisé pour traiter une crise d'asthme soudaine.

Chaque fois que vous recevez une nouvelle boite de Dupixent, il est important de consigner le nom du médicament, la date de l'administration et le numéro de lot (figurant sur l'emballage après la mention « Lot ») et de garder ces informations dans un endroit sûr.

Réactions allergiques

- Rarement, Dupixent peut entraîner des effets indésirables graves, notamment des réactions allergiques (réactions d'hypersensibilité), une réaction anaphylactique et un angiœdème. Ces réactions peuvent survenir dans les minutes et jusqu'à sept jours après l'injection de Dupixent. Soyez attentif aux éventuels signes d'apparition de ces troubles (c'est-à-dire problèmes respiratoires, gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge ou de la langue, évanouissement, étourdissements, une sensation d'étourdissement [faible tension artérielle], fièvre, sensation de malaise général, ganglions lymphatiques gonflés, urticaire, démangeaisons, douleurs articulaires, éruption cutanée) pendant que vous prenez Dupixent. Ces signes sont détaillés dans la rubrique 4, « Effets indésirables graves ».
- Si vous remarquez tout signe de réaction allergique, arrêtez de prendre Dupixent et adressez-vous à votre médecin ou sollicitez immédiatement une aide médicale.

Hyperéosinophilies

- Dans de rares cas, les patients prenant un médicament contre l'asthme peuvent développer une inflammation des vaisseaux sanguins ou des poumons due à une augmentation de certains globules blancs dans le sang (éosinophiles).
- La responsabilité de Dupixent dans la survenue de ces effets est incertaine. Ceci se produit généralement, mais pas toujours, chez les personnes initialement traitées par un corticostéroïde et qui ont arrêté ou diminué la prise du corticoïde.
- Informez immédiatement votre médecin si vous développez une association de symptômes tels qu'une affection pseudo-grippale, des fourmillements ou un engourdissement des bras ou des jambes, une aggravation des symptômes pulmonaires, et/ou une éruption cutanée.

Infection parasitaire (parasites intestinaux)

- Dupixent peut affaiblir votre résistance aux infections dues aux parasites. Si vous souffrez déjà d'une infection parasitaire, celle-ci doit être traitée avant le début de votre traitement par Dupixent.
- Consultez votre médecin si vous avez la diarrhée, des gaz, des maux d'estomac, des selles grasses, et souffrez de déshydratation ; ces symptômes peuvent signaler une infection parasitaire.
- Si vous résidez dans une région où ces infections sont fréquentes ou si vous voyagez dans une de ces régions, veuillez consulter votre médecin.

Asthme

Si vous êtes asthmatique et que vous prenez des médicaments contre l'asthme, ne vous arrêtez pas ou ne modifiez pas ce traitement sans en parler au préalable avec votre médecin. Consultez votre médecin avant d'arrêter le traitement par Dupixent ou si votre asthme n'est pas maîtrisé ou s'aggrave pendant le traitement avec ce médicament.

Problèmes oculaires
Consultez votre médecin en cas d'apparition ou d'aggravation de problèmes oculaires, y compris douleurs oculaires ou altération de la vision.

Enfants et adolescents
- Dupixent en stylo prérempli n'est pas destiné à être utilisé **chez les enfants âgés de moins de 2 ans.**
- Pour les enfants âgés de 6 mois à moins de 2 ans, contactez votre médecin qui vous prescrira la présentation appropriée, Dupixent en seringue préremplie.
- Chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 12 ans, le dupilumab doit être administré par un soignant.
- Chez les enfants âgés de 12 ans et plus, il est recommandé que le dupilumab soit administré par un adulte ou sous sa surveillance.
- La sécurité d'emploi et les bénéfices de Dupixent ne sont pas encore connus chez les enfants présentant une dermatite atopique âgés de moins de 6 mois.
- La sécurité d'emploi et les bénéfices de Dupixent ne sont pas encore connus chez les enfants présentant un asthme âgés de moins de 6 ans.

Autres médicaments et Dupixent
Informez votre médecin ou votre pharmacien
- si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament,
- si vous avez été récemment vacciné ou si vous allez l'être.

Autres médicaments pour l'asthme
N'arrêtez ou ne réduisez pas vos médicaments contre l'asthme, sauf sur indication de votre médecin.
- Ces médicaments (en particulier les corticostéroïdes) doivent être arrêtés progressivement.
- Cela doit être effectué sous la surveillance directe de votre médecin et en fonction de votre réponse à Dupixent.

Grossesse et allaitement
- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament. Les effets de ce médicament sur les femmes enceintes ne sont pas connus ; par conséquent il est déconseillé d'utiliser Dupixent pendant la grossesse à moins que votre médecin vous le recommande.
- Si vous allaitez ou planifiez d'allaiter, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser ce médicament. Votre médecin et vous-même déciderez si vous allaiterez ou utiliserez Dupixent. Vous ne pourrez pas faire les deux.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Il est peu probable que Dupixent ait une incidence sur votre capacité à conduire des véhicules et utiliser des machines.

Dupixent contient du 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 ».

Dupixent contient du polysorbate
Ce médicament contient 2,28 mg de polysorbate 80 par dose de 200 mg (1,14 ml). Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez ou si votre enfant a des allergies connues.

3. Comment utiliser Dupixent

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les instructions de votre médecin ou votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

Quelle dose de Dupixent recevrez-vous
Votre médecin décidera de la dose de Dupixent dont vous avez besoin.

Dose recommandée chez les adolescents atteints de dermatite atopique
La dose recommandée de Dupixent pour les adolescents (de 12 à 17 ans) atteints de dermatite atopique est basée sur le poids corporel :

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 ou plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg

Dose recommandée chez les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique
La dose recommandée de Dupixent pour les enfants (de 6 à 11 ans) atteints de dermatite atopique est basée sur le poids corporel :

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 suivi de 300 mg au jour 15	300 mg **toutes les 4 semaines***, à partir de 4 semaines après la dose du jour 15
60 kg ou plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg **toutes les 2 semaines**

*La dose peut être augmentée à 200 mg toutes les deux semaines selon l'avis du médecin.

Dose recommandée chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique
La dose recommandée de Dupixent pour les enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique est basée sur le poids corporel :

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**
De 15 kg à moins de 30 kg	300 mg (une injection de 300 mg)	300 mg **toutes les 4 semaines**

Dose recommandée chez les adultes et les adolescents asthmatiques (à partir de 12 ans)
Chez la plupart des patients présentant un asthme sévère, la dose recommandée de Dupixent est :
- Une dose initiale de 400 mg (deux injections de 200 mg)
- Suivie de 200 mg administrés toutes les deux semaines par injection sous-cutanée.

En cas d’asthme sévère traité par des corticostéroïdes oraux ou en cas d’asthme sévère associé à une dermatite atopique modérée à sévère ou associé à une polypose naso-sinusienne sévère chez l’adulte, la dose recommandée de Dupixent est :

- Une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg)
- Suivie de 300 mg administrés toutes les deux semaines par injection sous-cutanée.

Dose recommandée chez les enfants asthmatiques
La dose recommandée de Dupixent chez les enfants asthmatiques (de 6 à 11 ans) est déterminée en fonction de leur poids corporel :

Poids corporel du patient	Doses initiales et suivantes
de 15 kg à moins de 30 kg	300 mg **toutes les 4 semaines**
de 30 kg à moins de 60 kg	200 mg **toutes les deux semaines** ou 300 mg **toutes les 4 semaines**
60 kg ou plus	200 mg **toutes les deux semaines**

Chez les patients asthmatiques de 6 à 11 ans ayant également une dermatite atopique sévère, votre médecin décidera de la dose de Dupixent appropriée.

Injection de Dupixent
L’administration de Dupixent se fait par injection sous la peau (injection sous-cutanée). Votre médecin ou votre infirmier/ère et vous-même devez décider si vous pouvez vous injecter vous-même Dupixent.

Avant d’injecter Dupixent vous-même, vous devez avoir reçu les instructions adaptées de votre médecin ou de votre infirmier/ère. Votre injection de Dupixent peut également être administrée par une personne aidante après qu’elle ait reçu les instructions adaptées d’un médecin ou un/une infirmier/ère.

Chaque stylo prérempli contient une dose de Dupixent (200 mg). Ne secouez pas le stylo prérempli.

Lisez attentivement les « Instructions d’utilisation » présentes à la fin de la notice avant d’utiliser Dupixent.

Si vous avez utilisé plus de Dupixent que vous n’auriez dû
Si vous avez utilisé plus de Dupixent que vous n’auriez dû ou que la dose a été administrée plus tôt que prévu, consultez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Si vous oubliez d’utiliser Dupixent
Si vous avez oublié l’injection d’une dose de Dupixent, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. En outre,

Si votre calendrier d’administration est **toutes les semaines** et que vous avez oublié une dose de Dupixent :

- administrez l’injection de Dupixent dès que possible et commencez un nouveau calendrier de doses toutes les semaines à partir de cette administration.

Si votre calendrier d'administration est **toutes les 2 semaines** et que vous oubliez une dose de Dupixent :

- administrez l'injection de Dupixent dans les 7 jours qui suivent la dose oubliée, puis continuez avec votre schéma initial.
- si la dose oubliée n'est pas administrée dans les 7 jours, attendez la prochaine dose prévue pour administrer votre injection de Dupixent.

Si votre calendrier d'administration est **toutes les 4 semaines** et que vous oubliez une dose de Dupixent :

- administrez l'injection de Dupixent dans les 7 jours qui suivent la dose oubliée, puis continuez avec votre calendrier initial.
- si la dose oubliée n'est pas administrée dans les 7 jours, commencez un nouveau calendrier de doses toutes les 4 semaines à partir du moment où vous vous souvenez de prendre votre injection de Dupixent.

Si vous arrêtez d'utiliser Dupixent
N'arrêtez pas d'utiliser Dupixent sans en avoir parlé au préalable à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Dupixent peut entraîner des effets indésirables graves, notamment de rares réactions allergiques (réactions d'hypersensibilité), y compris une réaction anaphylactique, une réaction de maladie sérique, une réaction de type maladie sérique ; les signes peuvent inclure :

- gênes respiratoires
- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge ou de la langue (angiœdème)
- évanouissement, étourdissements, sensation d'étourdissement (faible tension artérielle)
- fièvre
- sensation de malaise général
- ganglions lymphatiques gonflés
- urticaire
- démangeaisons
- douleurs articulaires
- éruption cutanée.

Si vous développez une réaction allergique, arrêtez d'utiliser Dupixent et parlez-en immédiatement à votre médecin.

<u>Autres effets indésirables</u>

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- réaction au site d'injection (p. ex. rougeur localisée, gonflement, démangeaisons, douleur, ecchymose)
- rougeur et démangeaisons de l'œil
- infection de l'œil
- boutons de fièvre (sur les lèvres et la peau)
- une augmentation d'un certain type de globules blancs (éosinophiles)
- douleurs articulaires (arthralgies).

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge ou de la langue (angiœdème)
- démangeaisons, rougeur et gonflement de la paupière
- inflammation de la surface de l'œil, parfois associée à une vision floue (kératite)

- éruption cutanée ou rougeur au niveau du visage
- sécheresse de l'œil.

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :
- réactions allergiques (hypersensibilité) graves
- ulcères sur la couche externe transparente de l'œil (cornée), parfois associés à une vision floue (kératite ulcérative).

Autres effets secondaires chez les enfants asthmatiques de 6 à 11 ans

Fréquent : oxyures (entérobiase).

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Dupixent

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. A conserver dans le carton d'origine à l'abri de la lumière. Le cas échéant, le stylo prérempli peut être sorti du réfrigérateur et conservé 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 pendant plus de 14 jours ou si la date de péremption est dépassée.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le médicament est trouble, présente une modification de la coloration ou des particules en suspension.
Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Dupixent
- La substance active est le dupilumab.
- Chaque stylo prérempli contient 200 mg de dupilumab dans une solution injectable (injection) 1,14 mL.
- Les autres composants sont le 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.

Comment se présente Dupixent et contenu de l'emballage extérieur
Dupixent est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, présentée dans un stylo prérempli.

Le stylo prérempli peut soit avoir un capuchon rond et une fenêtre de visualisation ovale entourée d'une flèche, soit avoir un capuchon carré avec des stries et une fenêtre de visualisation ovale sans flèche. Bien qu'il existe des différences mineures dans l'apparence des deux stylos préremplis, ils fonctionnent tous deux de la même manière.

Dupixent est disponible sous forme de stylos préremplis de 200 mg dans une boîte contenant 1, 2 ou 6 stylos préremplis ou dans une boîte contenant 6 (2 boîtes de 3) stylos pré-remplis.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
Sanofi Winthrop Industrie
82, avenue Raspail
94250 Gentilly
France

Fabricant
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel,
76580 LE TRAIT,
FRANCE

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Hoechst
65926 FRANKFURT AM MAIN
Allemagne

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel : +32 (0) 2 710 54 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tél. : +36 1 505 0050

Malte
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tél. : 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél. : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Irlande
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italie
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tél. : +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

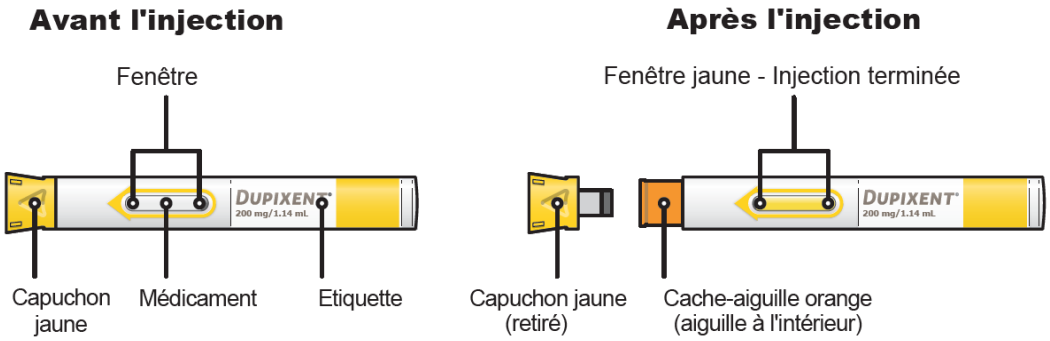
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments :
http://www.ema.europa.eu

<----------->

Dupixent 200 mg, solution injectable dans un stylo prérempli
dupilumab

Instructions d'utilisation

Les éléments du stylo prérempli de Dupixent sont présentés sur ce schéma.



Informations importantes
Ce dispositif est un stylo prérempli à usage unique. Il contient 200 mg de Dupixent à administrer par injection sous la peau (injection sous-cutanée).

Vous ne devez pas vous auto-injecter Dupixent ou l'injecter vous-même à une autre personne sans avoir été formé(e) préalablement par un professionnel de santé. Chez les adolescents de 12 ans et plus, il est recommandé que Dupixent soit administré par ou sous la surveillance d'un adulte. Chez les enfants âgés de moins de 12 ans, Dupixent doit être administré par un soignant. Dupixent en stylo prérempli est uniquement utilisé chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus.

- Lisez attentivement toutes les instructions avant d'utiliser le stylo prérempli.
- Demandez à votre professionnel de santé avec quelle fréquence vous devrez effectuer l'injection du médicament.
- Changez de site d'injection à chaque injection
- **N'utilisez pas** le stylo prérempli s'il a été endommagé.
- **N'utilisez pas** le stylo prérempli si le capuchon jaune est manquant ou s'il n'est pas bien fixé.
- **N'appuyez pas** et ne touchez pas le dispositif de protection de l'aiguille orange avec vos doigts.
- **N'injectez pas** le médicament à travers les vêtements.
- **Ne retirez pas** le capuchon jaune avant d'être prêt(e) pour l'injection.
- **N'essayez pas** de remettre le capuchon jaune sur le stylo prérempli.
- **Ne réutilisez pas** le stylo prérempli.

Comment conserver Dupixent

- Tenez le(s) stylo(s) prérempli(s) et tous les médicaments hors de portée des enfants.
- Laissez les stylos préremplis inutilisés dans leur emballage d'origine et conservez-les au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
- Conservez les stylos préremplis dans l'emballage d'origine afin de les protéger de la lumière.
- **Ne conservez pas** les stylos préremplis à température ambiante (< 25 °C) pendant plus de 14 jours. Si vous devez retirer le carton du réfrigérateur de manière permanente, inscrivez la

date de sortie dans l'espace prévu à cet effet sur l'extérieur de la boîte et utilisez Dupixent dans les 14 jours.

- **Ne secouez** jamais le stylo prérempli.
- **Ne chauffez pas** le stylo prérempli.
- **Ne congelez pas** le stylo prérempli.
- **N'exposez pas** le stylo prérempli à la lumière du soleil.

A : Préparer

A1. Rassembler les éléments

Assurez-vous d'avoir :

- le stylo prérempli Dupixent
- une lingette imbibée d'alcool*
- une boule de coton ou une compresse*
- un récipient résistant à la perforation* (voir étape D)

**éléments non inclus dans l'emballage*

A2. Regarder l'étiquette

- Vérifiez que vous avez le produit correct et la dose correcte.

A3. Vérifier la date de péremption

- Vérifiez la date de péremption.

⚠ **N'utilisez pas le stylo prérempli si la date de péremption est dépassée.**

⚠ **Ne conservez pas Dupixent à température ambiante pendant plus de 14 jours.**

A4. Vérifier le médicament

Regardez le médicament à travers la fenêtre sur le stylo prérempli.

Vérifiez que le liquide est limpide et incolore à jaune pâle.

Remarque : Il se peut qu'il y ait des bulles d'air, ceci est normal.

⚠ **N'utilisez pas le stylo prérempli si le liquide présente une modification de la coloration, des particules ou des débris en suspension ou s'il est trouble.**

⚠ **N’utilisez pas le stylo prérempli si la fenêtre est jaune.**

A5 : Attendre 30 minutes

Posez le stylo prérempli sur une surface plane et laissez-le atteindre la température ambiante naturellement (moins de 25 ºC) pendant au moins 30 minutes.

⚠ **Ne réchauffez pas le stylo prérempli au four à micro-ondes, dans l’eau chaude, ou à la lumière du soleil.**

⚠ **N’exposez pas le stylo prérempli à la lumière du soleil.**

⚠ **Ne conservez pas Dupixent à température ambiante pendant plus de 14 jours.**

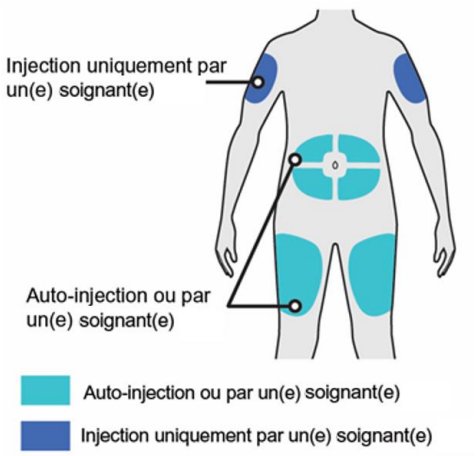
B. Choisir votre site d’injection
B1. Les sites d’injection recommandés sont :

- **Cuisse**
- **Ventre**, excepté les 5 cm autour du nombril.
- **Partie supérieure du bras** Si une autre personne effectue l’injection, elle peut aussi la faire dans la partie supérieure de votre bras.

Changez de site d’injection à chaque injection de Dupixent.

⚠ **N’injectez pas à travers les vêtements.**

⚠ **Ne faites pas l’injection dans une zone cutanée qui est sensible, sur laquelle il y a des lésions, des hématomes ou des cicatrices.**

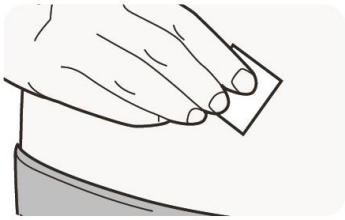


B2. Se laver les mains

B3. Préparer le site d’injection

- Nettoyez le site d’injection avec un tampon alcoolisé.
- Laissez sécher la peau avant d’injecter.

⚠ **Ne touchez plus le site d’injection et ne soufflez pas dessus avant l’injection.**



C. Administrer l’injection
C1. Retirez le capuchon jaune

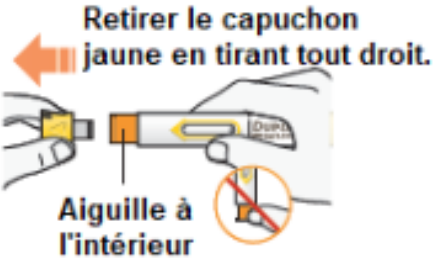
Retirez le capuchon jaune en tirant tout droit.

Ne tournez pas le capuchon jaune.

N’enlevez pas le capuchon jaune avant d’être prêt(e) pour l’injection.

N’appuyez pas et ne touchez pas le dispositif de protection de l’aiguille orange avec vos doigts. L’aiguille est à l’intérieur.

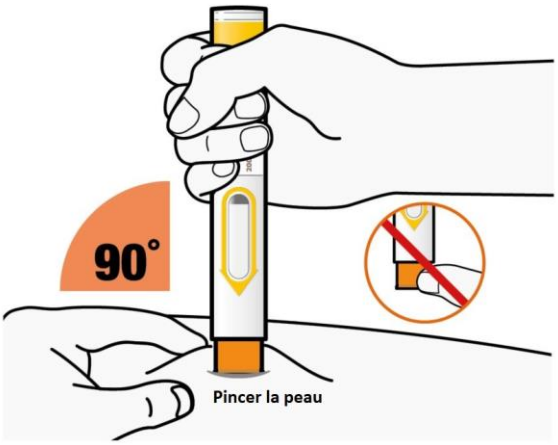
⚠ **Ne remettez pas le capuchon jaune sur le stylo prérempli après l’avoir enlevé.**



C2. Pincer et Placer

- Pincez la peau avant et pendant l’injection.
- Pincer la peau n’est pas nécessaire pour les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus.
- En plaçant le dispositif de protection de l’aiguille orange sur votre peau, tenez le stylo prérempli afin de voir la fenêtre.
- Placez le dispositif de protection de l’aiguille orange sur votre peau à un angle d’environ 90°.

⚠ **N’appuyez pas et ne touchez pas le dispositif de protection de l’aiguille orange avec vos doigts. L’aiguille est à l’intérieur.**

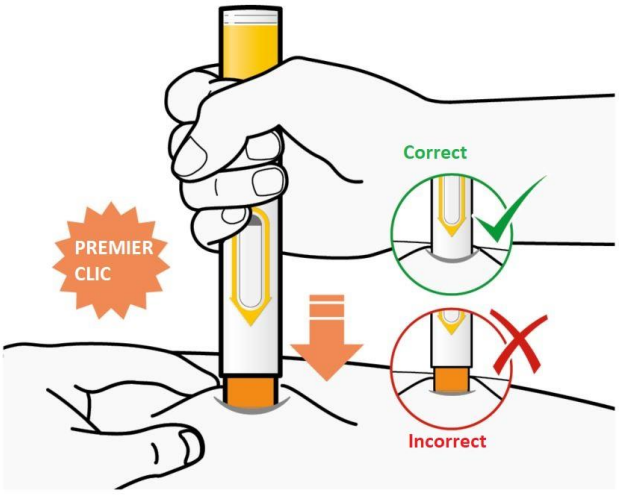


C3. Appuyer vers le bas

Appuyez fermement le stylo prérempli contre votre peau jusqu'à ne plus voir le dispositif de protection de l'aiguille orange, et maintenez enfoncé.

- Il y aura un « clic » lorsque l'injection démarre.
- La fenêtre devient jaune.

L'injection peut prendre jusqu'à 20 secondes.



Pincer la peau n'est pas nécessaire pour les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus.

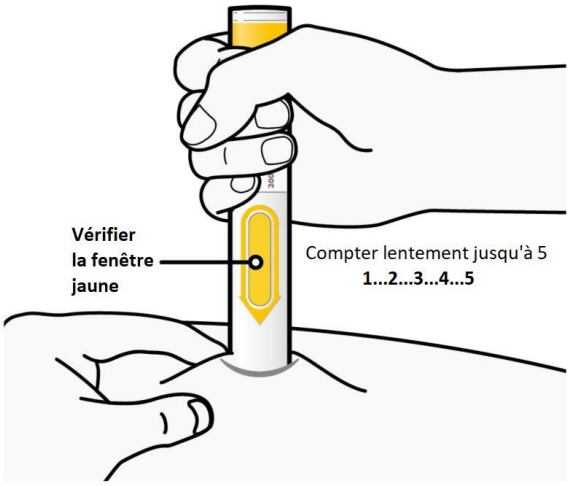
C4. Tenir fermement

Maintenez le stylo prérempli fermement contre votre peau.

- Vous pourriez entendre un deuxième clic.
- Vérifiez que la fenêtre est devenue jaune.
- Puis comptez lentement jusqu'à 5.
- Soulevez ensuite le stylo de la peau, l'injection est terminée.

Si la fenêtre ne devient pas complètement jaune, retirez le stylo et appelez votre prestataire de soins de santé.

⚠ **N'administrez pas de deuxième dose sans d'abord en parler à votre prestataire de soins de santé.**



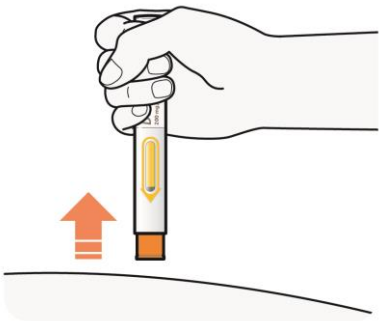
Pincer la peau n'est pas nécessaire pour les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus.

C5. Retirer

- Après avoir terminé votre injection, tirez droit pour retirer le stylo prérempli de la peau et le jeter immédiatement comme décrit dans la rubrique D.

- Si vous voyez du sang au point d'injection, tamponnez légèrement avec une boule de coton ou une compresse.

⚠ **Ne frottez pas la peau après l'injection.**

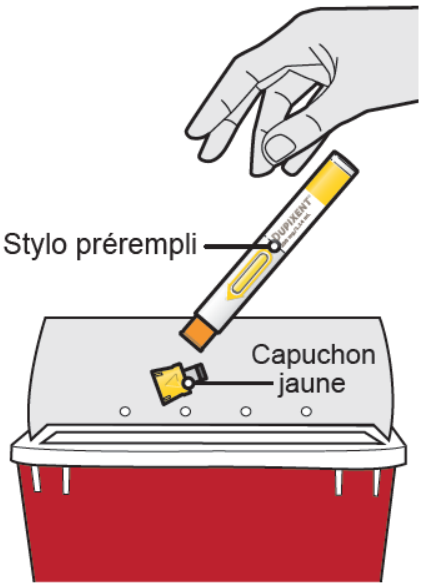


D. Jeter

- Éliminez les stylos préremplis (aiguille à l'intérieur) et les capuchons jaunes immédiatement après utilisation, dans un récipient résistant à la perforation.

Ne jetez pas les stylos préremplis (aiguille à l'intérieur) et les capuchons jaunes avec les ordures ménagères.

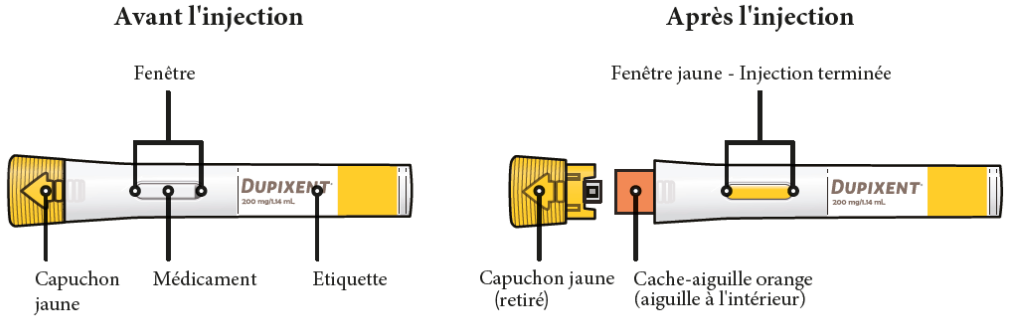
⚠ **Ne remettez pas le capuchon jaune.**


Stylo prérempli
Capuchon
jaune

Dupixent 200 mg, solution injectable dans un stylo prérempli
dupilumab

Instructions d'utilisation

Les éléments du stylo prérempli de Dupixent sont présentés sur ce schéma.



Informations importantes
Ce dispositif est un stylo prérempli à usage unique. Il contient 200 mg de Dupixent à administrer par injection sous la peau (injection sous-cutanée).

Vous ne devez pas vous auto-injecter Dupixent ou l'injecter vous-même à une autre personne sans avoir été formé(e) préalablement par un professionnel de santé. Chez les adolescents de 12 ans et plus, il est recommandé que Dupixent soit administré par ou sous la surveillance d'un adulte. Chez les enfants âgés de moins de 12 ans, Dupixent doit être administré par un soignant. Dupixent en stylo prérempli est uniquement utilisé chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus.

- Lisez attentivement toutes les instructions avant d'utiliser le stylo prérempli.
- Demandez à votre professionnel de santé avec quelle fréquence vous devrez effectuer l'injection du médicament.
- Changez de site d'injection à chaque injection
- **N'utilisez pas** le stylo prérempli s'il a été endommagé.
- **N'utilisez pas** le stylo prérempli si le capuchon jaune est manquant ou s'il n'est pas bien fixé.
- **N'appuyez pas** et ne touchez pas le dispositif de protection de l'aiguille orange avec vos doigts.
- **N'injectez pas** le médicament à travers les vêtements.
- **Ne retirez pas** le capuchon jaune avant d'être prêt(e) pour l'injection.
- **N'essayez pas** de remettre le capuchon jaune sur le stylo prérempli.
- **Ne réutilisez pas** le stylo prérempli.

Comment conserver Dupixent

- Tenez le(s) stylo(s) prérempli(s) et tous les médicaments hors de portée des enfants.
- Laissez les stylos préremplis inutilisés dans leur emballage d'origine et conservez-les au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
- Conservez les stylos préremplis dans l'emballage d'origine afin de les protéger de la lumière.
- **Ne conservez pas** les stylos préremplis à température ambiante (< 25 °C) pendant plus de 14 jours. Si vous devez retirer le carton du réfrigérateur de manière permanente, inscrivez la date de sortie dans l'espace prévu à cet effet sur l'extérieur de la boîte et utilisez Dupixent dans les 14 jours.
- **Ne secouez** jamais le stylo prérempli.
- **Ne chauffez pas** le stylo prérempli.

- **Ne congelez pas** le stylo prérempli.
- **N'exposez pas** le stylo prérempli à la lumière du soleil.

A : Préparer
A1. Rassembler les éléments

Assurez-vous d'avoir :
- le stylo prérempli Dupixent
- une lingette imbibée d'alcool*
- une boule de coton ou une compresse*
- un récipient résistant à la perforation* (voir étape D)

**éléments non inclus dans l'emballage*

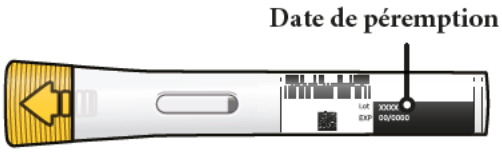
A2. Regarder l'étiquette
- Vérifiez que vous avez le produit correct et la dose correcte.

A3. Vérifier la date de péremption

- Vérifiez la date de péremption.

⚠ **N'utilisez pas le stylo prérempli si la date de péremption est dépassée.**

⚠ **Ne conservez pas Dupixent à température ambiante pendant plus de 14 jours.**



A4. Vérifier le médicament

Regardez le médicament à travers la fenêtre sur le stylo prérempli.

Vérifiez que le liquide est limpide et incolore à jaune pâle.

Remarque : Il se peut qu'il y ait des bulles d'air, ceci est normal.

⚠ **N'utilisez pas le stylo prérempli si le liquide présente une modification de la coloration, des particules ou des débris en suspension ou s'il est trouble.**

⚠ **N’utilisez pas le stylo prérempli si la fenêtre est jaune.**

A5 : Attendre 30 minutes

Posez le stylo prérempli sur une surface plane et laissez-le atteindre la température ambiante naturellement (moins de 25 ºC) pendant au moins 30 minutes.

⚠ **Ne réchauffez pas le stylo prérempli au four à micro-ondes, dans l’eau chaude, ou à la lumière du soleil.**

⚠ **N’exposez pas le stylo prérempli à la lumière du soleil.**

⚠ **Ne conservez pas Dupixent à température ambiante pendant plus de 14 jours.**

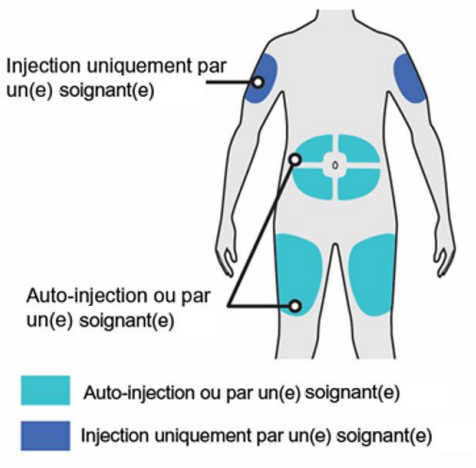
B. Choisir votre site d’injection
B1. Les sites d’injection recommandés sont :

- **Cuisse**
- **Ventre**, excepté les 5 cm autour du nombril.
- **Partie supérieure du bras** Si une autre personne effectue l’injection, elle peut aussi la faire dans la partie supérieure de votre bras.

Changez de site d’injection à chaque injection de Dupixent.

⚠ **N’injectez pas à travers les vêtements.**

⚠ **Ne faites pas l'injection dans une zone cutanée qui est sensible, sur laquelle il y a des lésions, des hématomes ou des cicatrices.**

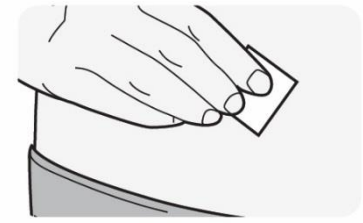


B2. Se laver les mains

B3. Préparer le site d'injection

- Nettoyez le site d'injection avec un tampon alcoolisé.
- Laissez sécher la peau avant d'injecter.

⚠ **Ne touchez plus le site d'injection et ne soufflez pas dessus avant l'injection.**



C. Administrer l'injection
C1. Retirez le capuchon jaune

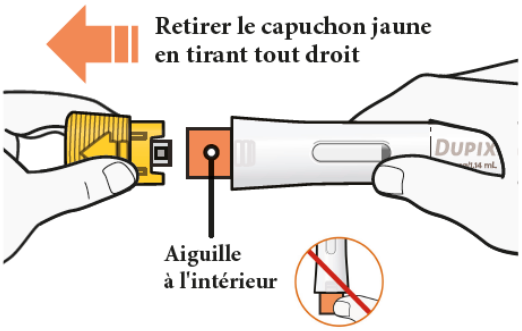
Retirez le capuchon jaune en tirant tout droit.

Ne tournez pas le capuchon jaune.

N'enlevez pas le capuchon jaune avant d'être prêt(e) pour l'injection.

N’appuyez pas et ne touchez pas le dispositif de protection de l’aiguille orange avec vos doigts. L’aiguille est à l’intérieur.

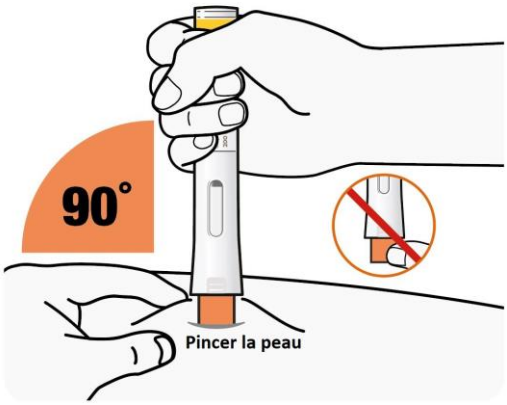
⚠ **Ne remettez pas le capuchon jaune sur le stylo prérempli après l’avoir enlevé.**



C2. Pincer et Placer

- Pincez la peau avant et pendant l’injection.
- Pincer la peau n’est pas nécessaire pour les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus.
- En plaçant le dispositif de protection de l’aiguille orange sur votre peau, tenez le stylo prérempli afin de voir la fenêtre.
- Placez le dispositif de protection de l’aiguille orange sur votre peau à un angle d’environ 90°.

⚠ **N’appuyez pas et ne touchez pas le dispositif de protection de l’aiguille orange avec vos doigts. L’aiguille est à l’intérieur.**



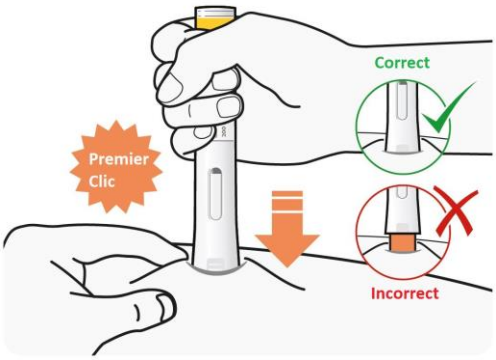
C3. Appuyer vers le bas

Appuyez fermement le stylo prérempli contre votre peau jusqu’à ne plus voir le dispositif de protection de l’aiguille orange, et maintenez enfoncé.

- Il y aura un « clic » lorsque l’injection démarre.

- La fenêtre devient jaune.

L’injection peut prendre jusqu’à 15 secondes.



Pincer la peau n’est pas nécessaire pour les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus.

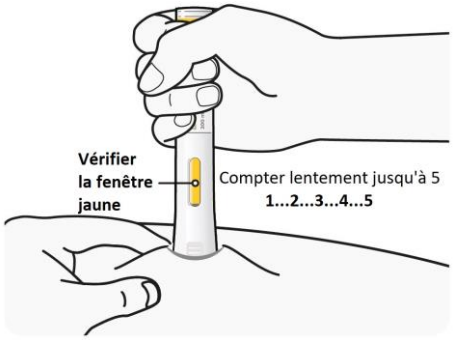
C4. Tenir fermement

Maintenez le stylo prérempli fermement contre votre peau.

- Vous pourriez entendre un deuxième clic.
- Vérifiez que la fenêtre est devenue jaune.
- Puis comptez lentement jusqu’à 5.
- Soulevez ensuite le stylo de la peau, l’injection est terminée.

Si la fenêtre ne devient pas complètement jaune, retirez le stylo et appelez votre prestataire de soins de santé.

⚠ **N’administrez pas de deuxième dose sans d’abord en parler à votre prestataire de soins de santé.**



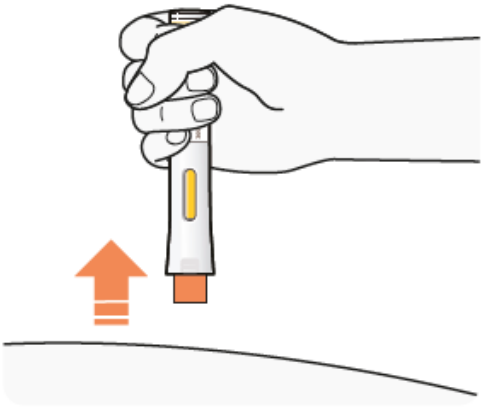
Pincer la peau n’est pas nécessaire pour les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus.

C5. Retirer

- Après avoir terminé votre injection, tirez droit pour retirer le stylo prérempli de la peau et le jeter immédiatement comme décrit dans la rubrique D.

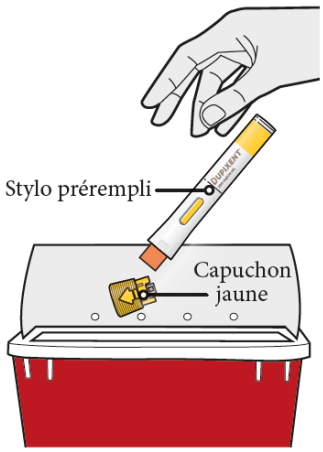
- Si vous voyez du sang au point d'injection, tamponnez légèrement avec une boule de coton ou une compresse.

⚠ **Ne frottez pas la peau après l'injection.**



D. Jeter

- Éliminez les stylos préremplis (aiguille à l'intérieur) et les capuchons jaunes immédiatement après utilisation, dans un récipient résistant à la perforation.

Ne jetez pas les stylos préremplis (aiguille à l'intérieur) et les capuchons jaunes avec les ordures ménagères.

⚠ **Ne remettez pas le capuchon jaune.**