MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr Dupixent®

Dupilumab injectable

solution pour injection sous-cutanée

seringues jetables de 300 mg (300 mg/2 ml)

stylos injecteurs jetables de 300 mg (300 mg/2 ml)

seringues jetables de 200 mg (200 mg/1,14 ml)

stylos injecteurs jetables de 200 mg (200 mg/1,14 ml)

Immunomodulateur, inhibiteur des interleukines

Code ATC : D11AH05

sanofi-aventis Canada Inc.

1755 Avenue Steeles Ouest

Toronto, ON

M2R 3T4

Date d'approbation initiale :
30 novembre 2017

Date de révision :
18 novembre 2024

Numéro de contrôle de la présentation: 282279

s-a version 22.0 dated November 18, 2024

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 Indications	2024-09
1 Indications, 1.1 Enfants	2024-09
4 Posologie et administration, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	2024-09
4 Posologie et administration, 4.3 Administration, 4.4 Dose oubliée	2024-09
7 Mises en garde et précautions	2024-09
7 Mises en garde et précautions, 7.1.3 Enfants	2024-09
1 Indications	2023-07
4 Posologie et administration, 4.2 Dose recommandée et modification posologique, 4.3 Administration	2023-07
1 Indications	2023-05
4 Posologie et administration, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	2023-05
4 Posologie et administration, 4.3 Administration	2023-05
1 Indications	2023-04
1 Indications, 1.1 Enfants	2023-04
4 Posologie et administration, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	2023-04
4 Posologie et administration, 4.3 Administration	2023-04

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLEAU DES MATIÈRES 3

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 5

1. INDICATIONS 5

1.1 Enfants 5

1.2 Personnes âgées 6

2. CONTRE-INDICATIONS 6

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 7

4.2 Dose recommandée et modification posologique 7

4.3 Administration 9

4.4 Dose oubliée 11

5. SURDOSAGE 11

6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 11

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 13

7.1 Populations particulières 15

7.1.1 Femmes enceintes 15

7.1.2 Allaitement 16

7.1.3 Enfants 16

7.1.4 Personnes âgées 16

8. EFFETS INDÉSIRABLES 17

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques 17

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 29

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 29

9.4 Interactions médicament-médicament 29

9.5 Interactions médicament-aliment 30

9.6 Interactions médicament-plante médicinale 30

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire 30

10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE 30

10.1 Mode d'action 30

10.2 Pharmacodynamie 31
10.3 Pharmacocinétique 31
11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 36
12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 36
PARTIE II: INFORMATIONS SCIENTIFIQUES 38
13. INFORMATION PHARMACEUTIQUES 38
14. ESSAIS CLINIQUES 38
14.1 Essais cliniques par indication 38
15. MICROBIOLOGIE 77
16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 77
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 79
MODE D'EMPLOI 89
SERINGUE PRÉREMPLIE DUPIXENT À USAGE UNIQUE DE 300 mg AVEC PROTECTEUR D'AIGUILLE 89
MODE D'EMPLOI 99
SERINGUE PRÉREMPLIE DUPIXENT À USAGE UNIQUE DE 200 mg AVEC PROTECTEUR D'AIGUILLE 99
MODE D'EMPLOI 108
STYLO INJECTEUR PRÉREMPLI DUPIXENT À USAGE UNIQUE de 300 mg 108
MODE D'EMPLOI 119
STYLO INJECTEUR PRÉREMPLI DUPIXENT À USAGE UNIQUE de 200 mg 119

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

Dermatite atopique

DUPIXENT (dupilumab injectable) est indiqué pour le traitement des patients âgés de 6 mois ou plus atteints de dermatite atopique modérée à sévère chez qui la maladie n'est pas adéquatement contrôlée par des traitements topiques sous ordonnance ou quand ces traitements ne sont pas appropriés.

DUPIXENT peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques.

Asthme

DUPIXENT est indiqué en traitement d'entretien d'appoint chez les patients âgés de 6 ans et plus atteints d'asthme sévère de type 2/de phénotype éosinophilique ou nécessitant une corticothérapie orale.

DUPIXENT n'est pas indiqué pour le soulagement du bronchospasme aigu ou de l'état de mal asthmatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux

DUPIXENT est indiqué, en association avec des corticostéroïdes administrés par voie intranasale, pour le traitement d'entretien d'appoint des patients adultes atteints d'une rhinosinusite chronique sévère avec polypes nasaux (RSC-PN) qui n'est pas adéquatement maîtrisée par des corticostéroïdes à action générale et/ou une intervention chirurgicale.

Œsophagite à éosinophiles

DUPIXENT est indiqué pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles (OE), chez les patients âgés de 1 an et plus, pesant au moins 15 kg.

Prurigo nodulaire

DUPIXENT est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de prurigo nodulaire (PN) modéré à sévère dont la maladie n'est pas adéquatement maîtrisée par des traitements topiques sur ordonnance ou lorsque ces traitements ne sont pas recommandés. DUPIXENT peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques.

1.1 Enfants

Dermatite atopique
L'efficacité et l'innocuité de DUPIXENT n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 6 mois qui sont atteints de dermatite atopique.

Asthme
L'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 6 ans atteints d'asthme.

Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux
L'efficacité et l'innocuité de DUPIXENT n'ont pas été établies chez les enfants atteints de RSC-PN.

Œsophagite à éosinophiles
L'efficacité et l'innocuité de DUPIXENT n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins d'un an atteints d'OE. L'efficacité et l'innocuité de DUPIXENT sont limitées chez les patients pesant moins de 15 kg.

Prurigo nodulaire
L'efficacité et l'innocuité de Dupixent n'ont pas été établies chez enfants âgés de moins de 18 ans atteints de PN.

1.2 Personnes âgées

Dermatite atopique
Des 1472 patients atteints de dermatite atopique exposés à DUPIXENT dans le cadre d'une étude de phase II d'établissement de la dose ou des études de phase III contrôlées par placebo, 67 étaient âgés de 65 ans ou plus.Bien qu'aucune différence n'ait été observée sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité entre les patients âgés et les patients plus jeunes, le nombre de patients âgés de 65 ans ou plus n'était pas suffisant pour établir s'ils réagissent au traitement différemment des patients plus jeunes (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers). Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients âgés.

Asthme

Des 1977 patients atteints d'asthme exposés à DUPIXENT, 240 étaient âgés de 65 ans ou plus, et 39 de 75 ans ou plus. L'efficacité et l'innocuité du produit dans ce groupe d'âge étaient comparables à celles observées chez l'ensemble de la population à l'étude.

Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux

En tout, 79 des 440 patients atteints de RSC-PN qui ont été exposés à DUPIXENT étaient âgés de 65 ans ou plus. L'efficacité et l'innocuité de DUPIXENT au sein de ce groupe d'âge étaient comparables à celles observées au sein de la population globale de l'étude. Onze (11) patients étaient âgés de 75 ans ou plus (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients âgés.

Œsophagite à éosinophiles
Des 203 patients atteints d'OE exposés à DUPIXENT dans le cadre de l'étude de phase 3, au total 2 étaient âgés de 65 ans ou plus.

Prurigo nodulaire
Des 152 patients atteints de PN exposés à DUPIXENT, en tout 37 patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 8 patients étaient âgés de 75 ans ou plus.

2. CONTRE-INDICATIONS

Dupixent est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE de la monographie de produit.

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Dupixent est administré par injection sous-cutanée.

Il faut former adéquatement les patients ou les aidants sur la technique appropriée d'injection sous-cutanée, y compris les conditions d'asepsie, de même que sur la préparation et l'administration de Dupixent avant son utilisation. Les patients doivent être informés de suivre les recommandations relatives à la mise au rebut des objets piquants ou tranchants (voir les sections Mode d'emploi).

Dermatite atopique

Adultes

La posologie de Dupixent recommandée chez les patients adultes atteints de dermatite atopique est constituée d'une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie d'une dose de 300 mg toutes les 2 semaines.

Enfants (âgés de 6 à 17 ans)

La dose de Dupixent recommandée chez les enfants âgés de 6 à 17 ans est indiquée dans le **Tableau 1**.

Tableau 1 – Dose de Dupixent à administrer par voie sous-cutanée aux enfants âgés de 6 à 17 ans atteints de dermatite atopique

Poids corporel	Dose initiale	Doses suivantes
15 kg à moins de 30 kg	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg toutes les quatre semaines (**T4S**)
30 kg à moins de 60 kg	400 mg (deux injections de 200 mg)	200 mg toutes les deux semaines (**T2S**)
60 kg ou plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg toutes les deux semaines (**T2S**)

Enfants (âgés de 6 mois à 5 ans)

La dose de Dupixent recommandée chez les enfants (âgés de 6 mois à 5 ans) est indiquée dans le **Tableau 2**.

Tableau 2: Dose de Dupixent à administrer par voie sous-cutanée aux enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique

Poids corporel	Dose initiale	Doses suivantes
5 kg à moins de 15 kg	200 mg (une injection de 200 mg)	200 mg toutes les quatre semaines (**T4S**)
15 kg à moins de 30 kg	300 mg (une injection de 300 mg)	300 mg toutes les quatre semaines (**T4S**)

Dupixent peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques. Des inhibiteurs topiques de la calcineurine peuvent être utilisés, mais ils devraient être réservés uniquement aux zones problématiques, comme le visage, le cou et les zones intertrigineuses et génitales.

Asthme

Adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus)

La posologie de Dupixent recommandée chez les adultes et les adolescents (de 12 ans et plus) est constituée :

- d'une dose initiale de 400 mg (2 injections de 200 mg), suivie d'une dose de 200 mg toutes les 2 semaines chez les patients atteints d'asthme sévère de type 2/phénotype éosinophilique. La dose peut être augmentée à 300 mg toutes les 2 semaines, selon l'évaluation du médecin traitant.
- d'une dose initiale de 600 mg (2 injections de 300 mg), suivie d'une dose de 300 mg toutes les 2 semaines chez les patients atteints d'asthme nécessitant une corticothérapie orale, chez les patients souffrant d'une dermatite atopique modérée à sévère concomitante ou chez les adultes atteints d'une rhinosinusite chronique sévère avec polypes nasaux concomitante chez qui l'emploi de Dupixent est indiqué.

Enfants (âgés de 6 à 11 ans)

La dose de Dupixent recommandée chez les enfants (âgés de 6 à 11 ans) est indiquée dans le **Tableau 3**.

Tableau 3 – Dose de Dupixent à administrer par voie sous-cutanée aux enfants âgés de 6 à 11 ans atteints d'asthme

Poids corporel	Dose initiale et doses suivantes*
15 kg à moins de 30 kg	300 mg toutes les 4 semaines (**T4S)†**
30 kg à moins de 60 kg	200 mg toutes les deux semaines (**T2S**) ou 300 mg toutes les 4 semaines (**T4S)†**
60 kg ou plus	200 mg toutes les deux semaines (**T2S**)

* Aucune dose d'attaque n'est recommandée chez les enfants (âgés de 6 à 11 ans) atteints d'asthme.

† Selon un modèle pharmacocinétique de population (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Chez les enfants (âgés de 6 à 11 ans) atteints d'asthme et de dermatite atopique modérée à sévère concomitante, la dose recommandée est celle indiquée dans le **Tableau 1**.

Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux

La dose de Dupixent recommandée chez les patients adultes atteints de rhinosinusite chronique avec polypes nasaux est de 300 mg toutes les 2 semaines.

Œsophagite à éosinophiles

La dose de Dupixent chez les enfants âgés d'un an et plus est indiquée dans le **Tableau 4**.

Tableau 4 – Dose de Dupixent à administrer par voie sous-cutanée chez les enfants âgés d'un an et plus, atteints d'œsophagite à éosinophiles, pesant au moins 15 kg

Poids corporel	Doses
15 kg à moins de 30 kg	200 mg toutes les deux semaines (T2S)
30 kg à moins de 40 kg	300 mg toutes les deux semaines (T2S)
40 kg ou plus	300 mg chaque semaine (TS)[a]

[a] La dose recommandée chez les enfants (âgés de 1 à 11 ans) pesant 40 kg ou plus est basée sur un modèle pharmacocinétique de population (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Prurigo nodulaire
La posologie de Dupixent recommandée chez les patients adultes est constituée d'une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie d'une dose de 300 mg toutes les 2 semaines.

4.3 Administration

Dans le cas des patients atteints de dermatite atopique, d'asthme et de prurigo nodulaire, la dose initiale de 600 mg doit être administrée en 2 injections consécutives de 300 mg, données en des points différents.

Chez les patients atteints de dermatite atopique et d'asthme, la dose initiale de 400 mg doit être administrée en 2 injections consécutives de 200 mg, données en des points différents.

Dupixent est destiné à une administration effectuée sous la supervision d'un professionnel de la santé. Un patient peut s'auto-injecter Dupixent ou l'aidant du patient peut administrer Dupixent.

Chez les enfants agés de 6 moins à moins 12 ans, Dupixent doit administré par un aidant. Dans le cas des adolescents de 12 ans et plus, il est recommandé que Dupixent soit administré par un adulte ou sous la supervision d'un adulte

Le stylo injecteur prérempli Dupixent est destiné uniquement aux adultes et aux enfants âgés de 2 ans et plus.
La seringue préremplie avec protecteur d'aiguille de Dupixent peut etre utilisé chez les adultes et les enfants âgés de 6 mois et plus et doit être administré par un aidant chez les enfants âgés de 6 mois à 11 ans atteints de dermatite atopique.
Former adéquatement les patients ou les aidants sur la préparation et l'administration de Dupixent avant son utilisation conformément au Mode d'emploi.
Dupixent est autoadministré par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen, sauf à l'intérieur d'un périmètre de 5 cm (2 po) autour de l'ombilic, à l'aide d'une seringue préremplie ou d'un stylo injecteur prérempli jetable. Si un aidant procède à l'injection de Dupixent, le haut du bras peut aussi être utilisé.

Il est recommandé d'alterner entre les points d'injection.

Ne pas injecter Dupixent là où la peau est sensible, endommagée ou en présence d'une ecchymose ou d'une cicatrice.

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

Populations particulières

Enfants (âgés de < 18 ans) :

<u>Dermatite atopique</u>

L'efficacité et l'innocuité de Dupixent n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 6 mois atteints de dermatite atopique.

Asthme

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 6 ans atteints d'asthme.

Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux

L'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans atteints de RSC-PN.

Œsophagite à éosinophiles

L'efficacité et l'innocuité de Dupixent n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins d'un an atteints d'OE.

Prurigo nodulaire

L'efficacité et l'innocuité de Dupixent n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans atteints de PN.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers).

Insuffisance hépatique

Aucune donnée portant sur les patients présentant une insuffisance hépatique n'est disponible (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Aucune donnée portant sur les patients présentant une insuffisance rénale grave n'est disponible (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers).

Poids corporel

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction du poids corporel chez les adultes atteints de dermatite atopique, de RCS-PN ou de PN ni chez les adultes et les adolescents atteints d'asthme (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers).

Pour ce qui est des enfants âgés de 6 à 17 ans atteints de dermatite atopique, la dose recommandée est de 300 mg T4S (patients pesant de 15 kg à < 30 kg), de 200 mg T2S (patients pesant de 30 kg à < 60 kg) ou de 300 mg T2S (patients pesant ≥ 60 kg) après l'administration d'une dose initiale de 600 mg, de 400 mg ou de 600 mg, respectivement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique).

Chez les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints d'asthme, les doses recommandées sont de 300 mg T4S (patients pesant de 15 kg à < 30 kg), de 200 mg T2S ou de 300 mg T4S (patients pesant de 30 kg à < 60 kg) et de 200 mg T2S (patients pesant ≥ 60 kg) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique).

Chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique, les doses recommandées sont de 200 mg T4S (patients pesant de 5 kg à < 15 kg) ou de 300 mg T4S (patients pesant de 15 kg à < 30 kg) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique).

Chez les enfants âgés d'un an et plus atteints d'OE, les doses recommandées sont de 200 mg T3S (patients pesant de 15 à <30 kg), 300 mg T2S (patients pesant de 30 à < 40 kg) et 300 mg TS (patients pesant ≥ 40 kg) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique).

4.4 Dose oubliée

Si une dose administrée toutes les semaines est oubliée, il faut administrer la dose dès que possible et recommencer un nouveau calendrier hebdomadaire à partir de cette date.

Si une dose administrée toutes les 2 semaines est oubliée, il faut dire au patient d'administrer l'injection dans les 7 jours suivant le moment où la dose aurait dû être administrée, puis de revenir au calendrier prévu. Si la dose oubliée n'est pas administrée dans les 7 jours, le patient doit attendre jusqu'à la prochaine dose prévue.

Si une dose administrée toutes les 4 semaines est oubliée, il faut dire au patient d'administrer l'injection dans les 7 jours suivant le moment où la dose aurait dû être administrée, puis de revenir au calendrier prévu. Si la dose oubliée n'est pas administrée dans les 7 jours, le patient doit administrer l'injection et recommencer un nouveau calendrier d'injection à partir de cette date.

5. SURDOSAGE

Dans les études cliniques, aucun problème d'innocuité n'a été décelé avec des doses intraveineuses individuelles de jusqu'à 12 mg/kg.

Il n'existe aucun traitement spécifique du surdosage de Dupixent. En cas de surdosage, il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'effets indésirables chez le patient et commencer immédiatement un traitement symptomatique approprié.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 5 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Solution : - 150 mg/ml (300 mg/2 ml) : seringue préremplie avec protecteur d'aiguille (SPR-P) ou stylo injecteur prérempli (SIPR) - 175 mg/ml (200 mg/1,14 ml) : seringue préremplie avec protecteur d'aiguille (SPR-P) ou stylo injecteur prérempli (SIPR)	Chlorhydrate de L-arginine, L-histidine, polysorbate 80, acétate de sodium, sucrose, acide acétique pour équilibrer le pH, eau pour préparation injectable.

Dupixent est offert sous forme de solution stérile, transparente ou légèrement opalescente, incolore ou jaune pâle sans agent de conservation ne contenant aucune particule visible.

Dupixent à 300 mg est offert en seringues préremplies jetables avec protecteur d'aiguille (SPR-P) ou en stylos injecteurs préremplis jetables (SIPR), conçus pour libérer 300 mg de dupilumab dans 2 ml de solution (150 mg/ml) par injection sous-cutanée.

Dupixent à 200 mg est offert en seringues préremplies jetables avec protecteur d'aiguille (SPR-P) ou en stylos injecteurs préremplis (SIPR), conçus pour libérer 200 mg de dupilumab dans 1,14 ml de solution (175 mg/ml) par injection sous-cutanée.

<u>Seringue préremplie de 300 mg avec protecteur d'aiguille</u>

- Dupixent est offert en seringues préremplies à dose unique de 2,25 ml, faites de verre siliconé de type 1 transparent avec une aiguille de ½ pouce et de calibre 27 étalonnée en acier inoxydable et un protecteur d'aiguille passif.
- Le capuchon de l'aiguille n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

<u>Stylo injecteur prérempli de 300 mg</u>

- Dupixent est offert en stylos injecteurs préremplis à dose unique de 2,25 ml, faits de verre siliconé de type 1 transparent.
- Le capuchon de l'aiguille n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

<u>Seringue préremplie de 200 mg avec protecteur d'aiguille</u>

- Dupixent est offert en seringues préremplies à dose unique de 1,14 ml, faites de verre siliconé de type 1 transparent avec une aiguille fixe de ½ pouce et de calibre 27 étalonnée en acier inoxydable et un protecteur d'aiguille passif.

- Le capuchon de l'aiguille n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

Stylo injecteur prérempli de 200 mg

- Dupixent est offert en stylos injecteurs préremplis à dose unique de 1,14 ml, faits de verre siliconé de type 1 transparent.
- Le capuchon de l'aiguille n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

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

Dupixent est offert en paquets contenant 1 ou 2 seringues préremplies avec protecteur d'aiguille ou stylos injecteurs préremplis.

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Symptômes d'asthme aigu ou aggravation de la maladie

Dupixent (dupilumab injectable) ne doit pas être utilisé pour traiter les symptômes d'asthme aigu ou les exacerbations aiguës de la maladie. Il ne faut pas utiliser Dupixent pour traiter un bronchospasme aigu ou l'état de mal asthmatique.

Il faut recommander aux patients de consulter un médecin si leurs symptômes d'asthme ne s'atténuent pas ou s'intensifient après le début du traitement par Dupixent.

Réduction de la dose de corticostéroïdes

Ne pas cesser brusquement la corticothérapie à action générale, topique ou en inhalation à la mise en route du traitement par Dupixent. S'il y a lieu, la dose de corticostéroïdes doit être réduite de manière graduelle et sous la supervision d'un professionnel de la santé. La réduction de la dose de corticostéroïdes peut être associée à des symptômes généraux de sevrage et/ou révéler des atteintes qui étaient auparavant réprimées par une corticothérapie à action générale.

Il faut aviser les patients atteints de dermatite atopique ou de RSC-PN qui ont aussi un asthme concomitant de ne pas modifier ni cesser leur traitement contre l'asthme sans d'abord consulter leur professionnel de la santé.

Immunitaire

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, y compris des cas d'anaphylaxie, une maladie sérique réactionnelle ou une réaction de type maladie sérique et un œdème de Quincke, dont certains cas graves, ont été signalées à la suite de l'administration de Dupixent. Si une réaction d'hypersensibilité générale survient, notamment une urticaire généralisée, une éruption cutanée, un érythème noueux, une maladie sérique réactionnelle ou une réaction de type maladie sérique (signalées chez moins de 1 % des patients ayant reçu Dupixent dans le cadre d'essais cliniques), il faut interrompre immédiatement

l'administration de Dupixent et instaurer un traitement approprié. Un cas d'anaphylaxie a été signalé à la suite de l'administration de Dupixent dans le cadre du programme de développement clinique du produit pour le traitement de l'asthme (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Il faut conseiller aux patients de cesser le traitement par Dupixent et de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent le moindre symptôme de réaction d'hypersensibilité générale.

Troubles éosinophiliques

Dupixent a été associé à une élévation des éosinophiles dans le sang. Les patients traités contre l'asthme peuvent présenter une grave éosinophilie généralisée, parfois accompagnée de signes cliniques de pneumonie éosinophilique ou d'une vascularite évoquant une granulomatose éosinophilique avec polyangéite, des affections souvent traitées au moyen de corticostéroïdes à action générale. Ces manifestations sont généralement, mais non exclusivement, liées à une réduction de la dose des corticostéroïdes oraux.

Des cas de pneumonie éosinophilique ont été rapportés chez des adultes traités par Dupixent dans le cadre du programme de développement clinique du produit pour le traitement de l'asthme. Des cas de vascularite concordant avec une granulomatose éosinophilique avec polyangéite ont également été signalés chez des sujets ayant participé au programme de développement clinique du produit pour le traitement de l'asthme de même que chez des adultes atteints d'asthme traités par Dupixent dans le cadre du programme de développement clinique sur le traitement de la RSC-PN. Il faut surveiller l'apparition d'une éruption cutanée liée à une vascularite, l'aggravation des symptômes pulmonaires, les complications cardiaques et/ou l'apparition d'une neuropathie chez les patients présentant une éosinophilie. Aucun lien de causalité entre le traitement par Dupixent et de tels troubles n'a été établi.

Infection parasitaire causée par des helminthes

Les patients atteints d'une infection parasitaire causée par des helminthes connue ont été exclus des études cliniques. Le dupilumab pourrait influencer la réponse immunitaire contre les infections parasitaires causées par des helminthes en inhibant la signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13. Il faut traiter les patients atteints d'une infection parasitaire préexistante causée par des helminthes avant de commencer le traitement par Dupixent. Si les patients contractent une infection pendant qu'ils reçoivent un traitement par Dupixent et qu'ils ne réagissent pas favorablement au traitement anthelminthique, il faut interrompre le traitement par Dupixent jusqu'à la résolution de l'infection. Des infections parasitaires causées par des helminthes (5 cas d'oxyurose et 1 cas d'ascaridiose) ont été recensées chez des enfants âgés de 6 à 11 ans qui participaient à l'étude clinique VOYAGE (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Conjonctivite et kératite

Des manifestations liées à la conjonctivite et à la kératite sont survenues plus fréquemment chez les sujets atteints de dermatite atopique ayant reçu Dupixent que chez ceux ayant reçu un placebo, et plus fréquemment chez les sujets atteints de dermatite atopique que chez ceux traités pour d'autres indications. Certains patients ont présenté des troubles visuels (p. ex., une vision trouble) associés à la conjonctivite ou à la kératite (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Chez les patients atteints d'asthme, la fréquence de conjonctivite a été faible et comparable entre les sujets des groupes Dupixent et placebo.

Chez les sujets atteints de RSC-PN ou de PN, la fréquence des cas de conjonctivite a été plus élevée dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo. Aucun cas de kératite n'a été signalé dans le programme de développement de la RSC-PN ou de la PN (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Des manifestations liées à la conjonctivite et à la kératite (y compris des cas de kératite ulcéreuse) ont été recensées après la commercialisation de Dupixent.

Aviser les patients de rapporter l'apparition ou l'aggravation de symptômes oculaires à leur professionnel de la santé. Un examen ophtalmologique s'impose chez les patients traités par Dupixent qui présentent une conjonctivite ne répondant pas au traitement de référence ou des signes ou des symptômes évoquant une kératite (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Affections atopiques concomitantes

Il faut aviser les patients atteints de dermatite atopique et d'asthme concomitant de ne pas ajuster le traitement sans consulter le médecin. Dans le cas de l'arrêt du traitement par Dupixent, il faut prendre en compte les effets potentiels sur d'autres affections atopiques.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Arthralgie

Des cas d'arthralgie avec l'utilisation de Dupixent ont été signalés, et certains patients ont fait part de troubles de la démarche ou d'une diminution de la mobilité associée à des symptômes articulaires; certains cas ont entraîné une hospitalisation. Dans les essais cliniques et les rapports après commercialisation, l'apparition de l'arthralgie était variable, entre quelques jours et quelques mois après la première dose de Dupixent. Les symptômes de certains patients se sont résorbés lors de la poursuite du traitement par Dupixent et d'autres patients se sont rétablis ou étaient en cours de rétablissement après l'interruption de Dupixent (voir (see EFFETS INDÉSIRABLES).

Il faut conseiller aux patients de signaler l'apparition ou l'aggravation de symptômes articulaires à leur professionnel de la santé. Si les symptômes persistent ou s'aggravent, il convient d'envisager une évaluation rhumatologique ou l'interruption de Dupixent.

Santé reproductive : potentiel des femmes et des hommes

Fertilité

Aucune étude animale non clinique spécifique sur la fertilité n'a été menée avec le dupilumab (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude sur Dupixent n'a été menée chez les femmes enceintes et il n'existe qu'une quantité limitée de données pertinentes provenant d'essais cliniques. On sait que les anticorps humains de type IgG traversent la barrière placentaire; par conséquent, Dupixent pourrait être transmis de la mère au fœtus en développement. Des études toxicologiques animales non cliniques de reproduction et de développement n'ont pas été menées avec le dupilumab en raison de l'absence d'activité pharmacologique chez les espèces non humaines (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1.2 Allaitement

On ne dispose d'aucun renseignement concernant la présence de Dupixent dans le lait humain, ou les effets de cette présence sur l'enfant allaité ou sur la production de lait. Il faut peser, d'une part, les bienfaits de l'allaitement pour le développement et la santé de l'enfant et la nécessité clinique du traitement par Dupixent pour la mère et, d'autre part, tout éventuel effet indésirable que Dupixent ou l'état sous-jacent de la mère pourrait occasionner chez le nourrisson.

7.1.3 Enfants

Dermatite atopique

L'efficacité et l'innocuité de Dupixent n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 6 mois atteints de dermatite atopique.

Asthme

L'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 6 ans atteints d'asthme.

Chez 107 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints d'asthme (68 exposés au dupilumab), le profil d'innocuité de Dupixent s'est révélé comparable à celui observé chez l'ensemble de la population adulte.

Chez 405 enfants âgés de 6 à 11 ans atteints d'asthme (271 exposés au dupilumab), le profil d'innocuité de Dupixent s'est révélé comparable à celui observé dans l'ensemble des populations adulte et adolescente, mis à part les cas d'infection parasitaire causé. Le groupe Conjonctivite comprend : conjonctivite, conjonctivite allergique, conjonctivite bactérienne, conjonctivite virale par des helminthes recensés uniquement chez les 6 à 11 ans.

Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux

L'efficacité et l'innocuité de Dupixent n'ont pas été établies chez les enfants (âgés de < 18 ans) atteints de RSC-PN.

Œsophagite à éosinophiles

L'efficacité et l'innocuité n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins d'un an atteints d'OE.

Chez 99 adolescents (âgés de 12 à 17 ans) atteints d'OE (64 exposés au dupilumab), le profil d'innocuité s'est révélé comparable à celui observé chez l'ensemble de la population adulte.

Chez 101 enfants (âgés de 1 à 11 ans) atteints d'OE (67 exposés au dupilumab), le profil d'innocuité s'est révélé comparable à celui observé dans l'ensemble des populations adulte et adolescente.

Prurigo nodulaire

L'efficacité et l'innocuité de Dupixent n'ont pas été établies chez les enfants (âgés de < 18 ans) atteints de PN.

7.1.4 Personnes âgées

Dermatite atopique

Des 1472 sujets atteints de dermatite atopique exposés à Dupixent dans le cadre d'une étude de phase II d'établissement de la dose ou des études de phase III contrôlées par placebo, 67 étaient âgés de

65 ans ou plus. Bien qu'aucune différence n'ait été observée sur le plan de l'efficacité ou de l'innocuité entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes, le nombre de sujets âgés de 65 ans ou plus n'était pas suffisant pour établir s'ils réagissent au traitement différemment des sujets plus jeunes.

Asthme

Des 1977 patients atteints d'asthme exposés à Dupixent, 240 étaient âgés de 65 ans ou plus, et 39 de 75 ans ou plus. L'efficacité et l'innocuité du produit dans ce groupe d'âge étaient comparables à celles observées chez l'ensemble de la population à l'étude.

Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux

En tout, 79 des 440 sujets atteints de RSC-PN qui ont été exposés à Dupixent étaient âgés de 65 ans ou plus. L'efficacité et l'innocuité de DUPIXENT au sein de ce groupe d'âge étaient comparables à celles observées au sein de la population globale de l'étude. Onze (11) sujets étaient âgés de 75 ans ou plus. Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients âgés.

Œsophagite à éosinophiles

Les études cliniques portant sur Dupixent dans le traitement de l'OE n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour établir s'ils réagissent au traitement différemment des sujets plus jeunes.

Prurigo nodulaire

Des 152 sujets atteints de PN exposés à Dupixent, en tout 37 sujets étaient âgés de 65 ans ou plus et 8 patients étaient âgés de 75 ans ou plus. Le nombre de sujets âgés de 65 ans et plus n'est pas suffisant pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes.

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Dermatite atopique

Adultes

Dans le regroupement de l'ensemble des sujets, 2526 sujets atteints de dermatite atopique ont été traités par Dupixent dans le cadre d'essais cliniques contrôlés et non contrôlés. De ce nombre, 739 sujets ont été exposés au médicament pendant au moins 1 an.

L'innocuité de Dupixent en monothérapie a été évaluée sur 16 semaines à partir de données tirées de trois études multicentriques à double insu avec répartition aléatoire et contrôlées par placebo (études SOLO 1 et SOLO 2, ainsi qu'une étude de phase II d'établissement de la dose) menées auprès de 1564 sujets adultes atteints de dermatite atopique (DA) modérée à sévère. La population de l'étude avait les caractéristiques suivantes : âge moyen de 38,2 ans, 41,1 % de femmes, 67,9 % de blancs, 21,9 % d'Asiatiques, 7,1 % de noirs et affections atopiques concomitantes signalées sous forme d'asthme (39,6 %), de rhinite allergique (49,0 %), d'allergies alimentaires (37,3 %) et de conjonctivite

allergique (23,1 %).

L'innocuité de Dupixent en concomitance avec des corticostéroïdes topiques (CST) a été évaluée sur la base de données d'une étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo (étude CHRONOS). Au total, 740 sujets ont été traités pendant un maximum de 52 semaines. La population de l'étude avait les caractéristiques suivantes : âge moyen de 37,1 ans, 39,7 % de femmes, 66,2 % de blancs, 27,2 % d'Asiatiques, 4,6 % de noirs et affections atopiques concomitantes signalées sous forme d'asthme (39,3 %), de rhinite allergique (42,8 %), d'allergies alimentaires (33,4 %) et de conjonctivite allergique (23,2 %).

Dans les études portant sur la monothérapie, la proportion de sujets qui ont abandonné le traitement en raison d'événements indésirables était de 1,9 % sous placebo et de 1,9 % sous Dupixent à 300 mg toutes les 2 semaines (T2S).

Dans l'étude portant sur l'administration concomitante de CST, la proportion de sujets qui ont abandonné le traitement en raison d'événements indésirables était de 7,6 % sous placebo + CST et de 1,8 % sous Dupixent à 300 mg T2S + CST.

LIBERTY AD OLE

Dans le cadre d'une étude de prolongation de phase III menée en mode ouvert dans plusieurs établissements (LIBERTY AD OLE), des chercheurs ont évalué l'innocuité à long terme de l'administration de doses répétées de Dupixent chez des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui avaient pris part à l'une ou l'autre des études contrôlées sur le médicament ou au processus de sélection d'une étude de phase III (SOLO1 ou SOLO2). Les données sur l'innocuité recueillies lors de l'étude LIBERTY AD OLE reflètent l'exposition à Dupixent de 2677 adultes atteints de dermatite atopique, parmi lesquels 2254, 1224 et 561 ont participé à l'étude au minimum pendant 52, 100 et 148 semaines, respectivement et parmi lesquels 170 ont participé à l'étude au minimum pendant 260 semaines (5 ans). La plupart des patients (99,7 %) ont été exposés à Dupixent administré à raison de 300 mg T1S. De façon générale, le profil d'innocuité de Dupixent observé pendant une période allant jusqu'à 5 ans durant l'étude de prolongation concordait avec celui observé durant les études contrôlées.

Le **Tableau 6** résume les effets indésirables qui sont survenus chez ≥ 1 % des sujets traités par Dupixent pendant les 16 premières semaines de traitement dans les essais contrôlés par placebo.

Tableau 6 – Effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des sujets atteints de dermatite atopique traités par Dupixent jusqu'à la semaine 16 dans les essais contrôlés par placebo

Effets indésirables	Dupixent en monothérapie[a]		Dupixent + CST[b]	
	Placebo n = 517 n (%)	Dupixent 300 mg T2S N = 529 n (%)	Placebo + CST N = 315 n (%)	Dupixent 300 mg T2S + CST N = 110 n (%)
Réaction au point d'injection	28 (5,4 %)	51 (9,6 %)	18 (5,7 %)	11 (10,0 %)
Conjonctivite[c]	12 (2,3 %)	51 (9,6 %)	15 (4,8 %)	10 (9,1%)
Blépharite	1 (0,2 %)	2 (0,4 %)	2 (0,6 %)	5 (4,5 %)
Herpès buccal	8 (1,5 %)	20 (3,8 %)	5 (1,6 %)	3 (2,7 %)
Prurit oculaire	1 (0,2 %)	3 (0,6 %)	2 (0,6 %)	2 (1,8 %)
Sécheresse oculaire	0	1 (0,2 %)	1 (0,3 %)	2 (1,8 %)
Herpès simplex[d]	4 (0,8 %)	9 (1,7 %)	1 (0,3 %)	1 (0,9 %)
Kératite[e]	0	1 (0,2 %)	0	4 (3,6 %)
Éosinophilie	2 (0,4 %)	9 (1,7 %)	0	1 (0,9 %)

[a] Données d'innocuité tirées d'une étude de phase II d'établissement de la dose ainsi que des études SOLO 1 et SOLO 2.
[b] Données d'innocuité tirées de l'étude CHRONOS. Les sujets prenaient un traitement de fond par des CST.
[c] Le groupe Conjonctivite comprend : conjonctivite, conjonctivite allergique, conjonctivite bactérienne, conjonctivite virale, conjonctivite papillaire géante, irritation oculaire et inflammation oculaire.
[d] Dans les essais cliniques, les cas d'herpès simplex étaient de type mucocutané, généralement de gravité légère à modérée, et ne comprenaient pas d'eczéma herpétiforme. Les cas d'eczéma herpétiforme ont été rapportés séparément et ils étaient moins fréquents chez les sujets traités par Dupixent qu'avec le placebo.
[e] Le groupe Kératite comprend : kératite, kératite ulcéreuse, kératite allergique, kératoconjonctivite atopique et herpès simplex ophtalmique.
T2S = toutes les deux semaines; CST = corticostéroïde topique

Le profil d'innocuité de l'association Dupixent + CST jusqu'à la semaine 52 correspondait au profil d'innocuité observé à la semaine 16.

Adolescents (âgés de 12 à < 18 ans)

L'innocuité de Dupixent a été évaluée dans le cadre d'une étude menée chez 250 sujets âgés de 12 à 17 ans atteints d'une forme modérée ou grave de dermatite atopique (AD-1526). Le profil d'innocuité établi pour Dupixent chez ces sujets, qui ont été suivis pendant 16 semaines, correspondait à celui dressé lors des études réalisées chez des adultes atteints de cette même affection.

L'innocuité à plus long terme de Dupixent a été évaluée au cours d'une étude de prolongation de 52 semaines menée en mode ouvert chez des sujets âgés de 12 à 17 ans atteints d'une forme modérée ou grave de dermatite atopique (AD-1434). Le profil d'innocuité établi pour Dupixent chez ces sujets, qui ont été suivis pendant 52 semaines de l'étude AD-1434, correspondait à celui dressé à la semaine 16 pendant l'étude AD-1526. Dans l'ensemble, le profil d'innocuité de Dupixent établi chez les adolescents était comparable à celui observé chez les adultes atteints de la même maladie.

Enfants (âgés de 6 à < 12 ans)

L'innocuité de Dupixent a été évaluée dans le cadre d'une étude menée chez 367 sujets âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique grave (étude AD-1652). Le profil d'innocuité établi pour Dupixent + CST chez ces sujets, qui ont été suivis pendant 16 semaines, correspondait à celui dressé lors des études réalisées chez des adultes atteints de cette même affection.

L'innocuité à plus long terme de Dupixent + CST a été évaluée au cours d'une étude de prolongation de 52 semaines menée en mode ouvert chez 368 sujets âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique (étude AD-1434) qui avaient déjà participé à une autre étude évaluant Dupixent pour le traitement de la dermatite atopique. Au moment de l'admission à l'étude, 110 (29,9 %) sujets étaient atteints d'une forme modérée de dermatite atopique et 72 (19,6 %), d'une forme grave. Le profil d'innocuité établi pour Dupixent + CST chez ces sujets, qui ont été suivis pendant 52 semaines de l'étude AD-1434, correspondait à celui dressé à la 16e semaine pendant l'étude AD-1652. Dans l'ensemble, le profil d'innocuité de Dupixent + CST établi chez les enfants était comparable à celui observé chez les adultes et les adolescents atteints de la même maladie.

Enfants (âgés de 6 mois à 5 ans)

L'innocuité de Dupixent + CST a été évaluée dans le cadre d'une étude menée chez 161 patients âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère (AD-1539). Le profil d'innocuité établi pour Dupixent + CST chez ces patients, qui ont été suivis pendant 16 semaines, concordait avec le profil d'innocuité observé lors des études réalisées chez des adultes et enfants âgés de 6 à 17 ans atteints de dermatite atopique.

L'innocuité à long terme de Dupixent + CST a été évaluée au cours d'une étude de prolongation en mode ouvert réalisée chez 180 patients âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique (AD-1434). La majorité des patients ont été traités par Dupixent 300 mg toutes les 4 semaines. Le profil d'innocuité de Dupixent + CST chez ces sujets, qui ont été suivis pendant 52 semaines, correspondait à celui observé jusqu'à la 16e semaine de l'étude AD-1539. Le profil d'innocuité à long terme de Dupixent + CST établi chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans a concordé avec celui observé chez les adultes et chez les enfants et adolescents de 6 à 17 ans atteints de dermatite atopique.

Asthme

Adultes et adolescents (âgés de 12 ans à < 18 ans)

Un total de 2888 adultes et adolescents atteints d'asthme modéré à sévère ont été évalués dans le cadre de 3 essais multicentriques avec répartition aléatoire et contrôlés par placebo d'une durée variant de 24 à 52 semaines (DRI12544, QUEST et VENTURE). De ces patients, 2678 avaient déjà eu au moins 1 exacerbation grave dans l'année précédant leur admission à l'essai, et ce, malgré l'emploi régulier de corticostéroïdes en inhalation à dose moyenne ou élevée jumelés à au moins un autre médicament de prévention (DRI12544 et QUEST), alors que 210 sujets recevaient des corticostéroïdes en inhalation à dose élevée et jusqu'à deux autres médicaments de prévention en plus d'un traitement d'entretien par des corticostéroïdes oraux (VENTURE). Durant les études DRI12544 et QUEST, la population évaluée sur le plan de l'innocuité était âgée en moyenne de 48,1 ans et composée à 63,4 % de femmes, à 81,9 % de sujets de race blanche, à 12,5 % de sujets asiatiques et à 4,4 % de sujets de race noire. Une proportion de 76,9 % des participants présentaient des affections atopiques concomitantes, comme la rhinite allergique (67,5 %), la conjonctivite allergique (14,5 %), la

rhinosinusite chronique (17,3 %), la polypose nasale (12,3 %), la dermatite atopique (9,7 %) et des allergies alimentaires (8,5 %). Des doses de 200 ou de 300 mg de Dupixent étaient administrées toutes les deux semaines, par voie sous-cutanée, après une dose initiale de 400 ou de 600 mg, respectivement.

Au cours des études DRI12544 et QUEST, la proportion de patients ayant interrompu leur traitement en raison d'événements indésirables s'est établie à 3,2 % dans le groupe Dupixent à 200 mg T2S, à 6,1 % dans le groupe Dupixent à 300 mg T2S et à 4,3 % dans le groupe placebo.

Le **Tableau 7** résume les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des sujets traités par Dupixent et à un taux plus élevé que chez les sujets de leurs groupes de comparaison respectifs durant les études DRI12544 et QUEST.

Tableau 7 – Effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des sujets traités par Dupixent durant les études DRI12544 et QUEST et à une fréquence supérieure à celle observée avec le placebo (données d'innocuité groupées après 6 mois)

Effets indésirables	DDRI12544 et QUEST		
	Dupixent 200 mg T2S N = 779 n (%)	Dupixent 300 mg T2S N = 788 n (%)	Placebo N = 792 n (%)
Réaction au point d'injection[a]	111 (14 %)	144 (18 %)	50 (6 %)
Douleur oropharyngée	13 (2 %)	19 (2 %)	7 (1 %)
Éosinophilie[b]	17 (2 %)	16 (2 %)	2 (< 1 %)

[a] Les réactions au point d'injection comprenaient l'érythème, l'œdème, le prurit, la douleur et l'inflammation.

[b] Éosinophilie = taux d'éosinophiles sanguins ≥ 3000 cellules/µL, ou jugé par l'investigateur comme étant un événement indésirable. Aucun cas recensé ne répondait aux critères d'une éosinophilie grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

L'innocuité à long terme de Dupixent a été évaluée dans le cadre d'une étude de prolongation ouverte menée auprès de 2193 adultes et 89 adolescents (âgés de 12 à 17 ans) atteints d'asthme modéré à sévère, y compris 185 adultes atteints d'asthme nécessitant une corticothérapie orale (étude TRAVERSE). Au cours de cette étude, les patients ont fait l'objet d'un suivi pendant un maximum de 96 semaines, ce qui porte à 3169 années-patients l'exposition cumulative à Dupixent. Le profil d'innocuité de Dupixent observé au cours de l'étude TRAVERSE était comparable à celui observé au cours des études pivots sur le traitement de l'asthme pendant une période allant jusqu'à 52 semaines.

Enfants (âgés de 6 à < 12 ans)

VOYAGE

L'innocuité de Dupixent a été évaluée dans le cadre d'une étude menée chez 405 patients âgés de 6 à 11 ans atteints d'asthme modéré ou grave (VOYAGE). Le profil d'innocuité établi pour Dupixent chez ces patients, qui ont été suivis pendant 52 semaines, était semblable à celui dressé lors des études

réalisées chez des adultes et des adolescents atteints de cette même affection (**Tableau 6**), mis à part des cas d'infection parasitaire causée par des helminthes. Ce type d'infection a été rapporté chez 6 sujets (2,2 %) des groupes sous Dupixent et 1 sujet (0,7 %) du groupe placebo. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'une oxyurose, celle-ci ayant été signalée chez 5 patients (1,8 %) des groupes sous Dupixent; aucun cas n'a été rapporté dans le groupe placebo. Un cas d'ascaridiose a été enregistré chez un patient traité par Dupixent. Toutes les infections parasitaires causées par des helminthes ont été légères ou modérées, et les patients se sont rétablis après avoir reçu un traitement antihelminthique, sans qu'une interruption du traitement par Dupixent n'ait été nécessaire.

EXCURSION

L'innocuité à long terme de Dupixent a été évaluée dans le cadre d'une étude de prolongation menée en mode ouvert (EXCURSION) chez des enfants âgés de 6 à 11 ans atteints d'asthme modéré à sévère ayant déjà participé à l'étude VOYAGE. Parmi les 365 patients admis à l'étude EXCURSION, 350 ont terminé la période de traitement de 52 semaines et 228 patients ont terminé une durée cumulative de traitement de 104 semaines (VOYAGE et EXCURSION). Le profil d'innocuité à long terme de Dupixent observé au cours de l'étude EXCURSION était comparable à celui observé au cours de l'étude pivot sur le traitement de l'asthme (VOYAGE) pendant 52 semaines de traitement.

Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux

En tout, 722 sujets adultes atteints de rhinosinusite chronique avec polypes nasaux (RSC-PN) ont été évalués dans le cadre de deux essais multicentriques, contrôlés par placebo et avec répartition aléatoire de 24 à 52 semaines (études SINUS-24 et SINUS-52). Les données groupées sur l'innocuité correspondent aux données recueillies au cours des 24 premières semaines de traitement de ces études.

Selon les données groupées sur l'innocuité, la proportion de sujets qui ont abandonné leur traitement en raison d'événements indésirables était de 2,0 % dans le groupe Dupixent à 300 mg toutes les 2 semaines (T2S) et de 4,6 % dans le groupe placebo. Le **Tableau 8** résume les effets indésirables qui sont survenus chez les sujets sous Dupixent à une fréquence d'au moins 1 % et supérieure à celle observée au sein du groupe de comparaison correspondant dans l'étude SINUS-24 ou dans l'étude SINUS-52.

Tableau 8 – Effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des sujets sous Dupixent des études SINUS-24 et SINUS-52 et à une fréquence supérieure à celle observée dans le groupe placebo (données groupées sur l'innocuité à la semaine 24)

Effets indésirables	Études SINUS-24 et SINUS-52	
	Dupixent 300 mg T2S N = 440 n (%)	**Placebo N = 282 n (%)**
Réaction au point d'injection[a]	28 (6,4 %)	12 (4,3 %)
Conjonctivite[b]	7 (1,6 %)	2 (0,7 %)
Arthralgie	14 (3,2 %)	5 (1,8 %)
Gastrite	7 (1,6 %)	2 (0,7 %)
Insomnie	6 (1,4 %)	0 (0 %)
Éosinophilie	5 (1,1 %)	1 (0,4 %)

[a] Le groupe Réactions au point d'injection comprend : réactions au point d'injection, douleur, ecchymoses et enflure.
[b] Le groupe Conjonctivite comprend : conjonctivite, conjonctivite allergique, conjonctivite bactérienne, conjonctivite virale, conjonctivite papillaire géante, irritation oculaire et inflammation oculaire.

En général, le profil d'innocuité de Dupixent observé jusqu'à la semaine 52 concordait avec celui observé jusqu'à la semaine 24.

Œsophagite à éosinophiles

Adultes et adolescents (âgés de 12 ans à < 18 ans)

Au total, 321 sujets adultes et pédiatriques (âgés de 12 à < 18 ans), pesant au moins 40 kg et atteints d'OE ont été évalués dans le cadre d'un protocole randomisé, à double insu, en groupes parallèles, multicentrique, contrôlé par placebo, comprenant deux études de traitement de 24 semaines (TREET partie A et TREET partie B). Les sujets qui terminaient les 24 semaines de la période de traitement à double insu des parties A ou B avaient la possibilité de s'inscrire à une étude de prolongation du traitement actif de 28 semaines (TREET partie C). Le groupe d'innocuité comprenait 239 sujets des parties A et B qui avaient reçu Dupixent 300 mg TS ou le placebo.

Dans le groupe d'innocuité, la proportion de sujets ayant interrompu le traitement en raison d'événements indésirables était de 1,7 % dans le groupe placebo et de 2,5 % dans le groupe Dupixent 300 mg TS.

Le **Tableau 5** résume les effets indésirables qui sont survenus à une fréquence d'au moins 2 % chez les sujets traités par Dupixent et à une fréquence plus élevée que dans leurs groupes de comparaison respectifs dans l'étude TREET, parties A et B.

Tableau 5: Effets indésirables survenus chez ≥ 2 % des patients du groupe DUPIXENT dans l'étude TREET, parties A et B et à une fréquence plus élevée que dans le groupe placebo (groupe d'innocuité sur 24 semaines)

	TREET parties A et B	
Effets indésirables	**DUPIXENT 300 mg TS N = 122 n (%)**	**Placebo N = 117 n (%)**
Réaction au point d'injection[a]	46 (38 %)	39 (33 %)
Infection des voies respiratoires[b]	22 (18%)	12 (10 %)
Arthralgie	3 (2 %)	1 (1 %)
Infections virales herpétiques[c]	3 (2 %)	1 (1 %)

[a] Les réactions au point d'injection sont composées de plusieurs termes, y compris, mais sans s'y limiter, l'enflure, la douleur et les hématomes au point d'injection.
[b] Les infections des voies respiratoires sont composées de plusieurs termes, y compris, mais sans s'y limiter, la COVID-19, la sinusite et l'infection des voies respiratoires supérieures.
[c] Les infections virales herpétiques sont composées de l'herpès buccal et de l'herpès simplex.

L'innocuité de Dupixent a été évaluée chez 99 sujets adolescents (64 exposés au dupilumab) âgés de 12 à moins de 18 ans atteints d'OE (TREET, parties A et B). Le profil d'innocuité de Dupixent établi chez les sujets adolescents était comparable à celui observé chez les adultes.

Enfants (âgés de 1 à < 12 ans)

L'innocuité de Dupixent a été évaluée chez 101 sujets pédiatriques (67 exposés au dupilumab) âgés de 1 à moins de 12 ans atteints d'OE (EoE KIDS, partie A). Le profil d'innocuité de Dupixent établi chez les sujets pédiatriques était comparable à celui observé chez les adultes et les adolescents atteints d'OE.

Le profil d'innocuité de Dupixent jusqu'à la semaine 52 chez les sujets adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus (TREET, partie C) et chez les sujets pédiatriques âgés de 1 à moins de 12 ans (EoE KIDS, partie B) correspondait généralement au profil d'innocuité observé à la semaine 24 dans les parties A et B de l'étude TREET et à la semaine 16 dans la partie A de l'étude EoE KIDS.

Prurigo nodulaire

Au total, 309 patients adultes atteints de prurigo nodulaire (PN) ont été évalués dans le cadre de deux essais multicentriques avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo de 24 semaines (PRIME et PRIME2). Les données groupées sur l'innocuité comprenaient les données du traitement de 24 semaines et les périodes de suivi de 12 semaines disponibles pour les deux études.
Dans les données groupées sur l'innocuité, la proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'événements indésirables était de 3 % dans le groupe placebo et de 0 % dans le groupe Dupixent à 300 mg T2S.
Le **Tableau 10** résume les effets indésirables qui sont survenus à un taux d'au moins 2 % chez les patients traités par Dupixent et à un taux plus élevé que dans leur groupe de comparaison respectif dans les études PRIME et PRIME2.

Tableau 10 - Effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 2 % dans le groupe dupilumab dans la population regroupée des études PRIME et PRIME2 et avec une différence ≥ 1 % par rapport au groupe placebo.

Effets indésirables	PRIME et PRIME2	
	DUPIXENT 300 mg T2S N = 152 n (%)	Placebo N = 157 n (%)
Rhinopharyngite[a]	8 (5 %)	3 (2 %)
Conjonctivite[b]	6 (4%)	2 (1 %)
Infections herpétiques[c]	5 (3 %)	0 (0 %)
Étourdissements[d]	5 (3 %)	2 (1 %)
Myalgie[e]	5 (3 %)	2 (1 %)
Diarrhée	4 (3 %)	1 (1 %)

[a] La rhinopharyngite comprend la pharyngite

b Le groupe Conjonctivite comprend : conjonctivite, conjonctivite allergique, conjonctivite bactérienne, conjonctivite virale, conjonctivite papillaire géante, irritation oculaire et inflammation oculaire. Dans le programme PN, les événements observés dans le groupe DUPIXENT étaient des conjonctivites et des conjonctivites allergiques.

[c] L'infection herpétique comprend l'herpès buccal, l'herpès génital simplex, le zona et le zona ophtalmique

[d] Les étourdissements comprennent l'étourdissement postural, le vertige et le vertige positionnel

[e] La myalgie comprend la douleur musculosquelettique et la douleur thoracique musculosquelettique

Description de certains effets indésirables

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques et des cas de maladie sérique réactionnelle et de réaction de type maladie sérique, ont été signalées chez des sujets traités par Dupixent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire).

Un cas grave d'anaphylaxie a été signalé à la suite de l'administration de Dupixent dans le cadre du programme de développement clinique du produit pour le traitement de l'asthme (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire).

Éosinophiles

L'augmentation initiale moyenne du nombre d'éosinophiles a été plus marquée chez les sujets sous Dupixent que chez les sujets sous placebo dans les indications dermatite atopique, asthme et RCS-PN. Par la suite, le nombre d'éosinophiles a diminué durant le traitement à l'étude et s'est rapproché de sa valeur initiale. Le nombre d'éosinophiles a continué de diminuer jusqu'à sa valeur initiale, ou presque, au cours de l'étude de prolongation ouverte menée auprès de patients atteints d'asthme.

Dans les indications de dermatite atopique, d'asthme et de RSC-PN, l'incidence de l'éosinophilie apparue sous traitement (≥ 500 cellules/µl) était homogène dans les groupes Dupixent et placebo. Aucune augmentation de la numération des éosinophiles sanguins par rapport à la référence n'a été observée chez les patients atteints d'OE et les patients atteints de PN traités par Dupixent par rapport à ceux traités par placebo.

Une éosinophilie apparue sous traitement (≥ 5000 cellules/µl) a été signalée chez < 3 % des patients

recevant Dupixent et chez < 0,5 % des patients recevant le placebo (études SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST, VOYAGE, SINUS-24 et SINUS-52; TREET, parties A et B, PRIME and PRIME2). Une éosinophilie (≥ 5000 cellules/µl) est survenue pendant le traitement chez 8,4 % des patients traités par Dupixent et 0 % des patients recevant le placebo au cours de l'étude AD-1539 dans le groupe atteint de dermatite atopique, et le nombre médian d'éosinophiles avait diminué en deçà de la valeur initiale à la fin de la période de traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Affections éosinophiles).

Infections

Les taux d'infection grave observés chez les sujets sous Dupixent et chez les sujets sous placebo étaient similaires, que ce soit dans les études sur la dermatite atopique, sur l'asthme, sur la RSC-PN ou sur la PN.

Selon les données groupées de l'évaluation principale de l'innocuité des études cliniques sur la dermatite atopique, il n'y a pas eu d'augmentation de la fréquence globale des infections ni des infections graves avec Dupixent, comparativement au placebo. Selon les données groupées de l'évaluation principale de l'innocuité des études cliniques de 16 semaines portant sur la monothérapie, des infections graves ont été signalées chez 1,0 % des sujets sous placebo par rapport à 0,5 % avec Dupixent. Dans l'essai CHRONOS de 52 semaines, des infections graves ont été signalées chez 0,6 % des sujets sous placebo par rapport à 0,2 % avec Dupixent. Le taux d'infections graves est demeuré stable pendant 260 semaines au cours de l'étude de prolongation à long terme menée en mode ouvert (LIBERTY AD OLE).

Selon les données groupées sur l'innocuité des études cliniques sur l'asthme, il n'y a pas eu d'augmentation de la fréquence globale des infections avec Dupixent, comparativement au placebo. Selon les données groupées sur l'innocuité à la semaine 24, des cas d'infection grave ont été signalés chez 1,0 % des sujets sous Dupixent et 1,1 % des sujets sous placebo. Dans le cadre de l'étude QUEST de 52 semaines, des cas d'infection grave ont été rapportés chez 1,3 % des sujets sous Dupixent et 1,4 % des sujets sous placebo. Dans l'étude VOYAGE de 52 semaines, des infections graves ont été signalées chez 1,1 % (3/271) des sujets traités par Dupixent et 2,2 % (3/134) de ceux sous placebo.

Selon les données groupées sur l'innocuité des études cliniques sur la RSC-PN, il n'y a pas eu d'augmentation de la fréquence globale des infections avec Dupixent, comparativement au placebo. Selon les données groupées sur l'innocuité à la semaine 24, des cas d'infection grave ont été signalés chez 0,7 % des sujets sous Dupixent et 1,1 % des sujets sous placebo. Dans le cadre de l'étude SINUS-52 de 52 semaines, des cas d'infection grave ont été rapportés chez 1,3 % des sujets sous Dupixent et 1,3 % des sujets sous placebo.

Selon les données groupées sur l'innocuité des études cliniques sur la PN, l'incidence globale des infections était comparable chez les patients recevant Dupixent et chez ceux traités par placebo. Selon les données groupées sur l'innocuité à la semaine 24, des infections graves ont été signalées chez 1,3 % des sujets traités par Dupixent et 1,3 % des sujets traités par placebo.

L'incidence globale des infections était légèrement élevée avec Dupixent par rapport au placebo dans le groupe d'innocuité des études cliniques portant sur l'OE. Dans le groupe d'innocuité sur 24 semaines, des infections ont été signalées chez 32,0 % des patients recevant Dupixent et chez 24,8 % des patients recevant le placebo; des infections graves ont été signalées chez 0,8 % des patients traités par Dupixent et chez 0 % des patients traités par placebo.

L'incidence globale des infections était de 35,8 % chez les sujets recevant Dupixent par rapport à 41,2 % des sujets recevant le placebo dans l'étude EoE KIDS (partie A). Aucune infection grave n'a été signalée dans l'étude EoE KIDS (partie A). Les infections des voies respiratoires composées de plusieurs termes, y compris, mais sans s'y limiter, la COVID-19, la sinusite et l'infection des voies respiratoires supérieures

étaient numériquement plus élevées avec Dupixent (17,2 %) qu'avec le placebo (10,3 %) dans l'étude EoE TREET (parties A et B) et avec Dupixent (26,9 %) qu'avec le placebo (20,6 %) dans l'étude EoE KIDS (partie A).

Eczéma herpétiforme et zona

Le taux d'eczéma herpétiforme était semblable dans les groupes recevant Dupixent et le placebo dans les études de 16 semaines sur la monothérapie. Dans l'étude de 52 semaines contrôlée par placebo, l'essai CHRONOS, la fréquence des cas d'eczéma herpétiforme s'établissait à 0,2 % dans le groupe traité par Dupixent en association et à 1,9 % dans le groupe recevant le placebo. Le taux d'eczéma herpétiforme est demeuré stable pendant 260 semaines au cours de l'étude de prolongation à long terme menée en mode ouvert (LIBERTY AD OLE).

Des cas de zona ont été signalés chez < 0,1 % des sujets du groupe traité par Dupixent (< 1 %) et par < 1 % des sujets du groupe sous placebo (1 par 100 années-sujets) dans les essais de 16 semaines sur la monothérapie. Dans l'essai de 52 semaines sur Dupixent et un CST, des cas de zona ont été signalés chez 1 % des sujets traités par Dupixent et un CST (1 par 100 années-sujets) et chez 2 % des sujets recevant le placebo et un CST (2 par 100 années-sujets). Selon les données cumulées pendant un maximum de 260 semaines dans le cadre de l'étude de prolongation à long terme menée en mode ouvert (LIBERTY AD OLE), des cas de zona ont été recensés chez 2,0 % des sujets traités par Dupixent (0,94 par 100 années-sujets de suivi).

Parmi les patients atteints de PN, le zona et le zona ophtalmique ont chacun été signalés dans < 1 % du groupe recevant Dupixent (1 pour 100 années-sujets) et 0 % du groupe placebo.

Conjonctivite et kératite

Des manifestations liées à la conjonctivite et à la kératite sont survenues plus fréquemment chez les sujets atteints de dermatite atopique ayant reçu Dupixent durant les études sur la dermatite atopique contrôlées par placebo. Des cas de kératite ont été rapportés chez < 1 % des sujets du groupe Dupixent (1 sur 100 années-sujets) au cours des essais de 16 semaines évaluant la monothérapie. Au cours de l'essai de 52 semaines sur l'association Dupixent + corticostéroïdes topiques (CST), 4 % des sujets du groupe Dupixent + CST ont rapporté une kératite (12 sur 100 années-sujets). Dans le cadre de l'étude de prolongation à long terme menée en mode ouvert (LIBERTY AD OLE) sur 260 semaines, des cas de kératite ont été signalés chez 3 % des sujets sous Dupixent (2 par 100 années-sujets).

Au cours de la période de 52 semaines de l'essai sur le traitement concomitant (étude CHRONOS) chez des sujets atteints de dermatite atopique, des cas de conjonctivite ont été signalés chez 16 % des sujets du groupe traité par Dupixent à 300 mg toutes les deux semaines plus un CST (20 par 100 années-sujets) et 9 % des sujets du groupe recevant le placebo plus un CST (10 par 100 années-sujets). Selon les données cumulées pendant 260 semaines dans le cadre de l'étude de prolongation à long terme menée en mode ouvert (LIBERTY AD OLE), des cas de conjonctivite ont été signalés chez 20 % des sujets traités par Dupixent (12 par 100 années-sujets). La plupart des patients ayant présenté une conjonctivite ou une kératite se sont rétablis ou étaient en voie de l'être pendant la période de traitement.

Chez les patients atteints d'asthme, la fréquence de conjonctivite a été faible et comparable entre les sujets des groupes Dupixent et placebo.

Selon les données groupées sur l'innocuité à 24 semaines chez les sujets atteints de RSC-PN, la fréquence des cas de conjonctivite s'établissait à 2 % dans le groupe Dupixent et à 1 % dans le groupe placebo; tous les cas ont été résolus. Au cours de la période de 52 semaines de traitement chez des sujets atteints de RSC-PN (étude SINUS-52), des cas de conjonctivite ont été signalés chez 3 % des sujets recevant Dupixent et 1 % des sujets sous placebo; tous les cas ont été résolus. Aucun cas de

kératite n'a été signalé au cours du programme de développement clinique sur le traitement de la RSC-PN (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Parmi les patients atteints de PN, la fréquence des conjonctivites était de 4 % dans le groupe Dupixent par rapport à 1 % dans le groupe placebo dans les données groupées sur l'innocuité; tous ces patients se sont rétablis ou étaient en cours de rétablissement pendant la période de traitement. Aucun cas de kératite n'a été signalé au cours du programme de développement clinique sur le traitement de la PN (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Chez les patients atteints d'OE, la fréquence de la conjonctivite était faible et similaire entre les groupes dupilumab et placebo. Aucun cas de kératite n'a été observé dans le programme de développement portant sur l'OE.

Immunogénicité
Comme pour toute protéine thérapeutique, un risque d'immunogénicité est associé à l'administration du dupilumab. La fréquence de production réactive et persistante d'anticorps antimédicament et d'activité neutralisante lors du dosage dépend largement de la sensibilité et de la spécificité du test utilisé. De plus, la fréquence des résultats positifs pour un dosage d'anticorps peut être influencée par plusieurs facteurs comme la méthodologie de dosage, la manipulation de l'échantillon, le moment des prélèvements, les médicaments pris de façon concomitante et une maladie sous-jacente chez un patient donné. Pour ces raisons, une comparaison entre la fréquence de la production d'anticorps contre Dupixent et celle de la production d'anticorps contre d'autres produits pourrait prêter à confusion.
Il y a eu formation d'anticorps antimédicament dirigés contre le dupilumab chez environ 5 % des sujets atteints de dermatite atopique, d'asthme ou de RSC-PN qui ont reçu Dupixent à 300 mg T2S pendant 52 semaines; cette production réactive d'anticorps antimédicament a persisté chez à peu près 2 % d'entre eux, et environ 2 % étaient porteurs d'anticorps neutralisants. Des résultats similaires ont été observés chez les enfants (âgés de 6 mois à 11 ans) atteints de dermatite atopique ayant reçu Dupixent à raison de 200 mg T2S, 200 mg T4S ou 300 mg T4S.

Environ 16 % des adolescents (âgés de 12 à 17 ans) atteints de dermatite atopique ayant reçu Dupixent à raison de 300 mg ou de 200 mg T2S pendant 16 semaines ont produit des anticorps antimédicament (AAM) contre le dupilumab; environ 3 % d'entre eux ont affiché une réponse AAM persistante, et quelque 5 % ont présenté des anticorps neutralisants.

Environ 9 % des adultes et des adolescents (âgés de 12 à 17 ans) atteints d'asthme ayant reçu Dupixent à raison de 200 mg T2S pendant 52 semaines ont produit des AAM contre le dupilumab; environ 4 % d'entre eux ont affiché une réponse AAM persistante et quelque 4 % ont présenté des anticorps neutralisants.

Environ de 3 à 6 % des enfants (âgés de 6 à 11 ans) atteints de dermatite atopique ayant reçu Dupixent à raison de 200 mg T2S ou de 300 mg T4S pendant 16 semaines et des enfants atteints d'asthme ayant reçu Dupixent à raison de 100 mg ou de 200 mg T2S pendant 52 semaines ont produit des AAM contre le dupilumab; environ 0 à 3 % d'entre eux ont affiché une réponse AAM persistante, et quelque 1 à 2 % ont présenté des anticorps neutralisants.

Environ 1 % des enfants (âgés de 6 mois à 5 ans) atteints de dermatite atopique et ayant reçu Dupixent 200 mg ou 300 mg T4S pendant 16 semaines ont développé des anticorps dirigés contre le dupilumab; aucun anticorps neutralisant n'a été observé.

Environ 8 % des patients atteints de PN ayant reçu Dupixent à 300 mg T2S pendant 24 semaines ont développé des anticorps dirigés contre le dupilumab; environ 1 % ont présenté des réponses AAM

persistantes et environ 3 % ont présenté des anticorps neutralisants.

Environ 1 % des patients âgés d'un an et plus atteints d'OE qui ont reçu Dupixent 300 mg TS (≥ 40 kg), de 300 mg T2S (≥ 30 à < 60 kg), de 200 mg T2S (≥ 15 à < 30 kg) ou de 100 mg T2S (≥ 5 à < 15 kg) pendant 52 semaines ont produit des anticorps contre le dupilumab; la production réactive d'anticorps antimédicament n'était ni persistante ni neutralisante.

Si l'on ne tient pas compte de l'âge ni du type de population, jusqu'à 4 % des sujets sous placebo ont obtenu un résultat positif au dosage d'anticorps dirigés contre Dupixent; cette production réactive d'anticorps antimédicament a persisté chez à peu près 2 % d'entre eux, et environ 1 % étaient porteurs d'anticorps neutralisants.

La production réactive d'anticorps antimédicament n'était généralement pas associée avec des conséquences sur le plan de l'exposition à Dupixent, ni en matière d'innocuité ou d'efficacité. Les titres d'anticorps antimédicament étaient élevés et associés à une diminution de l'exposition et de l'efficacité dans chez moins de 1 % des sujets ayant reçu Dupixent selon les schémas thérapeutiques approuvés. Deux sujets ayant présenté des titres élevés d'anticorps antimédicament ont présenté une maladie sérique ou une réaction de type maladie sérique durant le traitement par Dupixent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont également été recensés après la commercialisation de Dupixent. Ces effets indésirables ont été signalés au moyen de rapports spontanés. Par conséquent, leur fréquence est « inconnue » (c'est-à-dire qu'elle ne peut être estimée à partir des données disponibles).

- Affections du système immunitaire :
  - Œdème de Quincke
- Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :
  - Arthralgie
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
  - Éruption faciale
- Troubles oculaires :
  - Kératite, kératite ulcéreuse

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

<u>Interactions entre le médicament et les substrats du cytochrome P450 (CYP450)</u>

Lors d'un essai clinique où les données de 12 ou 13 sujets atteints de dermatite atopique étaient évaluables, les investigateurs ont évalué les effets du dupilumab injectable sur le comportement pharmacocinétique de la caféine (qui est biotransformée par le CYP1A2), de la warfarine (biotransformée par le CYP2C9), l'oméprazole (biotransformé par le CYP2C19), le métoprolol (biotransformé par le CYP2D6), et le midazolam (biotransformé par le CYP3A4). Ils ont constaté que l'ASC du métoprolol avait augmenté de 29 % après l'administration de dupilumab injectable (dose

d'attaque de 600 mg injectée par voie s.-c., suivie de doses de 300 mg administrées par voie s.-c., toutes les 6 semaines). En revanche, l'ASC des autres substrats du CYP étudiés était comparable avant et après l'administration du dupilumab injectable.

Emploi avec d'autres médicaments destinés au traitement de l'asthme

On ne s'attend pas à ce que le dupilumab influe sur la pharmacocinétique de médicaments administrés conjointement. Selon l'analyse pharmacocinétique de population réalisée, les médicaments administrés en concomitance avec Dupixent n'ont eu aucun effet sur la pharmacocinétique du dupilumab chez les patients atteints d'asthme modéré à sévère.

Interactions entre le médicament et les vaccins

Vaccins vivants

Dupixent n'a pas été étudié en association avec des vaccins vivants. Il ne faut pas administrer de vaccin vivant pendant un traitement par DUPIXENT.

Vaccins non vivants

Les réactions immunitaires à la vaccination ont été évaluées dans une étude menée auprès de sujets atteints de dermatite atopique qui ont reçu du dupilumab injectable à 300 mg une fois par semaine pendant 16 semaines. Après la semaine 12 d'administration de dupilumab injectable, les sujets ont été vaccinés par un vaccin DTCa (dépendant des lymphocytes T, Adacel®) et un vaccin antiméningococcique polysaccharidique (indépendant des lymphocytes T, Menomune®), et les réactions immunitaires ont été évaluées 4 semaines plus tard. Les réactions antigéniques contre le vaccin contre le tétanos et le vaccin antiméningococcique polysaccharidique étaient similaires chez les sujets sous dupilumab injectable et avec le placebo. Dans cette étude, aucune interaction indésirable n'a été notée entre l'un ou l'autre vaccin non vivant et le dupilumab injectable.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'interleukine-4 (IL-4) et de l'interleukine-13 (IL-13) en se liant spécifiquement à la sous-unité IL-4Rα commune aux complexes-récepteurs de l'IL-4 et de l'IL-13. Le dupilumab inhibe la signalisation par l'IL-4 par l'intermédiaire du récepteur de type I (IL-4Rα/γc) et la signalisation par l'IL-4 et l'IL-13 par l'intermédiaire du récepteur de type II (IL-4Rα/IL-13Rα).

L'IL-4 et l'IL-13 sont des cytokines de type 2 clés (y compris Th2) jouant un rôle dans l'atopie.

L'inflammation de type 2 est un élément important de la pathogenèse de nombreuses affections

atopiques, y compris l'asthme, la dermatite atopique, la RSC-PN, la PN et l'OE. Plusieurs types de cellules exprimant l'IL-4Rα (p. ex., mastocytes, éosinophiles, macrophages, lymphocytes, cellules épithéliales, cellules caliciformes) et de médiateurs de l'inflammation (p. ex., histamine, eicosanoïdes, leucotriènes, cytokines, chimiokines) interviennent dans le processus inflammatoire. Le blocage de l'IL-4Rα par le dupilumab permet d'inhiber les réactions inflammatoires de l'IL-4 et de l'IL-13 induites par les cytokines, notamment la libération des cytokines pro-inflammatoires, des chimiokines, du monoxyde d'azote et des IgE; le mode d'action du dupilumab dans le traitement de l'asthme n'a toutefois pas été établi de façon absolue.

10.2 Pharmacodynamie

Dermatite atopique

Dans les essais cliniques menés chez des sujets atteints de dermatite atopique, le traitement par Dupixent était associé à des diminutions par rapport aux valeurs initiales des concentrations de biomarqueurs associés aux réactions immunitaires de type 2, comme la chimiokine TARC/CCL17 (pour thymus and activation-regulated chemokine), les IgE totales dans le sérum et les IgE spécifiques aux allergènes dans le sérum. Une réduction des taux de déshydrogénase lactique (LDH), un biomarqueur associé à l'activité et la gravité de la DA, a été observée avec le traitement par Dupixent.

Dupixent permettait d'inhiber la chimiokine TARC par rapport au placebo dès la semaine 2, avec une tendance vers un déclin en continu jusqu'à une inhibition maximale et soutenue à la semaine 12. À la semaine 52, la majorité des sujets traités par Dupixent dans le cadre de l'étude CHRONOS (87,0 % des sujets sous Dupixent à 300 mg T2S) avaient obtenu des taux de chimiokine TARC normaux comparativement à 20,0 % des sujets sous placebo.

Les taux d'IgE totaux avaient diminué de -74,8 % à la semaine 52 (variation médiane par rapport au départ) avec Dupixent à 300 mg T2S, comparativement à une diminution de 0 % dans le groupe recevant le placebo. Des tendances similaires ont été observées avec les IgE spécifiques aux allergènes. Après 52 semaines de traitement, les taux d'IgE totaux se sont normalisés chez 11,7 % des sujets recevant Dupixent à 300 mg T2S, comparativement à 4,4 % des sujets sous placebo. Des tendances similaires ont été observées avec les IgE spécifiques aux allergènes, y compris l'entérotoxine A spécifique à S. aureus, les graminées et des allergènes produits par les arbres.

Asthme

Comme suite à l'inhibition de la voie de signalisation de l'IL-4/IL-13, le traitement par le dupilumab a permis de réduire considérablement la fraction de monoxyde d'azote dans l'air expiré (FeNO) et les taux circulants d'éotaxine-3, d'IgE totales, d'IgE spécifiques des allergènes, de TARC et de périostine chez les sujets atteints d'asthme sévère comparativement à ce qui a été observé avec le placebo. La réduction des biomarqueurs de l'inflammation s'est révélée comparable avec les schémas posologiques de 200 et de 300 mg administrés T2S. Une suppression quasi maximale de ces marqueurs a été obtenue après deux semaines du traitement par le dupilumab, sauf pour ce qui est des IgE, dont les taux ont diminué plus graduellement. Ces effets se sont maintenus tout au long du traitement.

10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques du dupilumab observés chez les sujets atteints de dermatite atopique, d'asthme, de RSC-PN, de PN et d'OE.

Tableau 11 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du dupilumab observés chez les patients atteints de dermatite atopique, d'asthme, de RSC-PN, de PN et d'OE

Schéma thérapeutique	Groupe d'âge	$ASC_{T4S,éé}$[a,c] (mg jour/L)	$C_{max,éé}$[a,c] (mg/L)	$C_{min,éé}$[a,c] (mg/L)	T_{max}[b] (jour)	V_d[c] (L)
300 mg TS	Adultes et adolescents[d]	5360 (2180)	211 (85)	198 (83)	2-7	3,1-4,9
300 mg T2S		2070 (896)-2404 (912)	83,6 (34,5)-95,1 (39,4)	60,4 (29,5)-72,5 (30,3)		
200 mg T2S		1192 (672)-2031 (691)	50,1 (25,3)-83,5 (27,2)	38,9 (23,1)-57,7 (22,3)		
200 mg T2S	6 à 11 ans[d]	2902 (1030)-3306 (1062)	114 (38,4)-135 (41,6)	86,6 (34,0)-95,3 (34,6)		1,7-2,9
300 mg T4S		2143 (884)-3845 (1286)	102 (35,5)-189 (49,7)	48,0 (26,5)-98,7 (41,0)		
100 mg T2S		1984 (722)	77,5 (26,7)	59,8 (23,7)		
300 mg T4S	6 mois à 5 ans[d]	4495 (1402)	230 (57,1)	111 (46,5)		1,3-1,5
200 mg T4S		4506 (1465)	224 (56,0)	123 (52,3)		

[a]extrêmes des valeurs moyennes (écart-type); [b]extrêmes des valeurs médianes; [c]estimée au moyen d'une analyse pharmacocinétique de population; [d]adultes et adolescents atteints de dermatite atopique, d'asthme ou d'OE, adultes atteints de RSC-PN et de PN, enfants de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique ou d'asthme, et enfants de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique

$ACS_{T4S,éé}$ = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps, sur un intervalle de 4 semaines à l'état d'équilibre; $C_{max,éé}$ = concentration maximale à l'état d'équilibre; $C_{min,éé}$ = concentration minimale à l'état d'équilibre; T_{max} = temps écoulé avant d'obtenir la concentration maximale; V_d = volume de distribution

Absorption

Après l'administration par voie sous-cutanée (s.-c.) de 75 à 600 mg de dupilumab, le temps médian écoulé avant d'obtenir une concentration sérique maximale (tmax) était de 3 à 7 jours. Les biodisponibilités absolues du dupilumab observées à la suite d'une injection s.-c. chez les sujets atteints de dermatite atopique, d'asthme, de RSC-PN, de PN et d'OE étaient comparables et se situaient entre 61 % et 64 %, comme il a été établi dans une analyse pharmacocinétique de population.

Chez les adultes atteints de dermatite atopique ou de RSC-PN, et chez les adultes et les adolescents atteints d'asthme, pour chaque administration toutes les 2 semaines (T2S) à 200 ou à 300 mg, en commençant respectivement par une dose d'attaque de 400 ou de 600 mg ou par une dose de 300 mg en l'absence de dose d'attaque, l'analyse de pharmacocinétique de population a permis d'établir que l'état d'équilibre des concentrations est atteint en 16 semaines. Les concentrations minimales à l'équilibre variaient de 29 à 37 mg/L à 200 mg T2S et de 60 à 80 mg/L à 300 mg T2S. La concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre était de 172 à 195 mg/L à 300 mg TS chez les adultes atteints d'OE.

Linéarité des doses

Étant donné la clairance non linéaire du dupilumab, l'exposition à ce médicament, mesurée par l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations, augmente avec la dose de façon plus rapide que selon un mode proportionnel à la suite de l'administration de doses s.-c. uniques de 75 mg (ASC 59,2 mg/L/jour) à 600 mg (ASC de 1780 mg/L/jour).

Distribution :

À l'aide de l'analyse pharmacocinétique de population, le volume de distribution du dupilumab a été estimé à environ 4,6 L.

Métabolisme :

Aucune étude n'a porté sur son métabolisme en particulier, car le dupilumab est une protéine. On s'attend à ce que le dupilumab se dégrade en petits peptides ou en acides aminés individuels.

Élimination :

L'élimination du dupilumab est assurée par des voies parallèles linéaires et non linéaires. À des concentrations plus élevées, l'élimination du dupilumab se produit avant tout par la voie protéolytique linéaire non saturable, tandis qu'à de plus faibles concentrations, c'est l'élimination non linéaire, saturable et médiée par une cible d'IL-4Rα qui prédomine.

Après les dernières doses de 300 mg TS, de 300 mg T2S, de 200 mg T2S, de 300 mg T4S ou de 200 mg T4S de dupilumab à l'état d'équilibre, les temps médians écoulés avant que les concentrations diminuent sous la limite inférieure de détection, déterminés par l'analyse de pharmacocinétique de population, ont été de 9 à 13 semaines chez les adultes et les adolescents, et sont environ 1,5 fois et 2,5 fois plus longs chez les enfants âgés de 6 à 11 ans et chez les enfants âgés de moins de 6 ans, respectivement.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :**

  Dermatite atopique

  Adolescents (âgés de 12 à 17 ans)

  Chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère ayant reçu des injections de 200 mg (poids < 60 kg) ou de 300 mg (poids ≥ 60 kg) T2S, la concentration minimale moyenne de dupilumab ± é.-t., mesurée à l'état d'équilibre, s'élevait à 54,5 ± 27,0 mg/L.

  Enfants (âgés de 6 à 11 ans)

  Chez les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère ayant reçu des injections de 200 mg (poids ≥ 30 kg) T2S ou de 300 mg (poids < 30 kg) T4S, la concentration minimale moyenne de dupilumab ± é.-t., mesurée à l'état d'équilibre, s'élevait à 86,0 ± 34,6 mg/L et à 98,7 ± 33,2 mg/L, respectivement.

Enfants (âgés de 6 mois à 5 ans)

Chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique ayant reçu toutes les 4 semaines des injections de 300 mg (poids ≥ 15 à < 30 kg) ou de 200 mg (poids ≥ 5 à < 15 kg), la concentration minimale moyenne ± é.-t., mesurée à l'état d'équilibre, a été de 110 ± 42,8 µg/ml et de 109 ± 50,8 µg/ml, respectivement.

Asthme

Adolescents (âgés de 12 à 17 ans)

Parmi les patients admis à l'étude QUEST, 107 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints d'asthme d'intensité modérée à sévère ont reçu Dupixent à raison de 200 mg (n = 21) ou de 300 mg (n = 18) (ou un placebo correspondant 200 mg [n = 34] ou 300 mg [n = 34]) toutes les deux semaines. Les concentrations minimales moyennes ± é.-t. de dupilumab à l'état d'équilibre se sont établies à 46,7 ± 26,9 µg/ml et à 107 ± 51,6 µg/ml, respectivement, pour les doses de 200 et de 300 mg administrées toutes les deux semaines.

Enfants (âgés de 6 à 11 ans)

Dans le cadre de l'étude VOYAGE, les paramètres pharmacocinétiques du dupilumab ont été évalués chez 270 patients atteints d'asthme d'intensité modérée à sévère après l'administration du médicament par voie sous-cutanée à des doses de 100 mg T2S (chez 91 enfants pesant moins de 30 kg) ou de 200 mg T2S (chez 179 enfants pesant 30 kg ou plus). Les concentrations minimales moyennes ± é.-t. de dupilumab à l'état d'équilibre se sont établies à 58,4 ± 28,0 µg/ml et à 85,1 ± 44,9 µg/ml, respectivement. La simulation de l'administration d'une dose de 300 mg T4S par voie sous-cutanée à des enfants âgés de 6 à 11 ans pesant de 15 à moins de 30 kg et de 30 à moins de 60 kg a donné lieu à des concentrations minimales théoriques à l'état d'équilibre de 98,7 ± 41,0 µg/ml et de 48,0 ± 26,5 µg/ml, respectivement.

Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux

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

Œsophagite à éosinophiles

Adolescents (âgés de 12 à 17 ans)

Au total, 35 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints d'œsophagite à éosinophiles pesant ≥ 40 kg ont été inscrits à l'étude TREET, partie A et partie B et ont reçu 300 mg toutes les semaines (TS). La concentration minimale moyenne de dupilumab ± é.-t., mesurée à l'état d'équilibre, était de 227 ± 95,3 µg/ml.

Enfants (âgés de 1 à 11 ans)

Dans l'étude EoE KIDS, partie A, la pharmacocinétique du dupilumab a été étudiée chez 36 sujets pédiatriques âgés de 1 à 11 ans atteints d'OE recevant du dupilumab [≥ 5 à < 15 kg (100 mg T2S), ≥ 15 à < 30 kg (200 mg T2S) et ≥ 30 à < 60 kg (300 mg T2S)], la concentration minimale moyenne de dupilumab ± é.-t., mesurée à l'état d'équilibre, s'élevait à 163 ± 60,8 µg/ml.

Des simulations pour les sujets pédiatriques âgés de 1 à 11 ans ont été effectuées avec un modèle pharmacocinétique de population pour prédire les concentrations minimales de dupilumab à mesurée l'état d'équilibre comme suit : ≥ 15 à < 30 kg recevant 200 mg T2S (170 ± 78 µg/ml); ≥ 30 à < 40 kg recevant 300 mg T2S (158 ± 63 µg/ml); ou ≥ 40 kg recevant 300 mg TS (276 ± 99 µg/ml).

PN

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

- **Personnes âgées**

Dermatite atopique

Chez les sujets de 65 ans et plus atteints de dermatite atopique, les concentrations minimales moyennes de dupilumab à l'équilibre étaient de 69,4 mg/L et de 166 mg/L, respectivement, pour une dose de 300 mg administrée toutes les 2 semaines ou toutes les semaines. Aucun ajustement posologique n'est recommandé dans cette population.

Asthme

Des 1977 sujets atteints d'asthme exposés au dupilumab, 240 étaient âgés de 65 ans ou plus, et 39 de 75 ans ou plus. Aucun ajustement posologique n'est recommandé dans cette population.

Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux

En tout, 79 des 440 sujets atteints de RSC-PN qui ont été exposés à Dupixent étaient âgés de 65 ans ou plus et 11 sujets étaient âgés de 75 ans et plus. Aucun ajustement posologique n'est recommandé dans cette population.

Œsophagite à éosinophiles

Des 203 patients atteints d'OE exposés à Dupixent dans le cadre de l'étude de phase 3, au total 2 étaient âgés de 65 ans ou plus. Les études cliniques portant sur Dupixent dans le traitement de l'OE n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment par rapport aux patients plus jeunes.

Prurigo nodulaire

Des 152 sujets atteints de PN exposés au dupilumab, 37 étaient âgés de 65 ans ou plus, et 8 de 75 ans ou plus. Aucun ajustement posologique n'est recommandé dans cette population.

- **Sexe :** Il n'a pas été observé que le sexe est associé à des répercussions cliniquement significatives sur l'exposition générale au dupilumab déterminée par l'analyse pharmacocinétique de population.
- **Âge :** Il n'a pas été observé que l'âge est associé à des répercussions cliniquement significatives sur l'exposition générale au dupilumab déterminée par l'analyse pharmacocinétique de population chez les adultes et chez les enfants âgés de 6 à 17 ans. Chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans, la clairance a augmenté avec l'âge, mais est prise en compte dans le schéma posologique recommandé selon une analyse pharmacocinétique de la population.
- **Origine ethnique :** Il n'a pas été observé que la race est associée à des répercussions cliniquement significatives sur l'exposition générale au dupilumab déterminée par l'analyse pharmacocinétique de population.
- **Insuffisance hépatique :** Aucune étude clinique n'a été menée en vue d'évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du dupilumab.
- **Insuffisance rénale :** Aucune étude clinique n'a été menée en vue d'évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du dupilumab. L'analyse pharmacocinétique de population n'a pas permis d'établir si l'insuffisance rénale légère à modérée a une influence cliniquement significative sur l'exposition générale du dupilumab. Il n'y a pas de données sur les patients présentant une insuffisance rénale grave.
- **Poids corporel :** Les concentrations minimales de dupilumab étaient plus faibles chez les sujets dont le poids corporel était plus élevé, ce qui a été déterminé par l'analyse pharmacocinétique de population.

11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposer le produit au réfrigérateur entre 2 à 8 °C dans l'emballage original pour le tenir à l'écart de la lumière.

Ne pas congeler.

Ne pas exposer à la chaleur.

Ne pas agiter.

Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption imprimée sur l'emballage et le contenant.

12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le patient peut s'auto-injecter Dupixent, ou un aidant peut administrer Dupixent, après avoir reçu des directives de la part d'un professionnel de la santé sur la façon dont une injection sous-cutanée doit se faire.

Avant leur administration, les médicaments parentéraux doivent être visuellement inspectés pour déceler toute particule ou tout changement de couleur. Si la solution a changé de couleur ou contient des particules, elle ne devrait pas être utilisée.

Il faut laisser la seringue préremplie de 300 mg munie d'un protecteur d'aiguille ou le stylo injecteur

prérempli atteindre la température ambiante en attendant 45 minutes avant d'injecter Dupixent.

Il faut laisser la seringue préremplie de 200 mg munie d'un protecteur d'aiguille ou le stylo injecteur prérempli atteindre la température ambiante en attendant 30 minutes avant d'injecter Dupixent.

Si nécessaire, il est possible de conserver les seringues munies d'un protecteur d'aiguille ou les stylos injecteurs préremplis à la température ambiante jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 14 jours. Ne les conservez pas à plus de 25 °C. Dupixent doit être utilisé dans les 14 jours suivant sa sortie du réfrigérateur ou être jeté.

La seringue munie d'un protecteur d'aiguille ou le stylo injecteur préremplis ne doivent pas être exposés à la chaleur ni à la lumière directe du soleil.

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

Tout médicament inutilisé ou déchet médical doit être jeté conformément aux règlements locaux.

PARTIE II: INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13. INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Dupilumab

Masse moléculaire : 147 kDa.

Caractéristiques du produit :

Dupixent (dupilumab injectable) est un anticorps monoclonal entièrement humain de type IgG4 produit à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant en culture de cellules ovariennes de hamster chinois en suspension.

Dupixent inhibe la signalisation de l'interleukine-4 (IL-4) et de l'interleukine-13 (IL-13) en se liant spécifiquement à la sous-unité IL-4Rα commune aux complexes-récepteurs de l'IL-4 et de l'IL-13. Dupixent inhibe la signalisation par l'IL-4 par l'intermédiaire du récepteur de type I (IL-4Rα/γc) et la signalisation par l'IL-4 et l'IL-13 par l'intermédiaire du récepteur de type II (IL-4Rα/IL-13Rα).

Le dupilumab est un hétérotétramère covalent constitué de deux chaînes lourdes liées par des ponts disulfures, chacune étant liée par un pont disulfure à une chaîne légère kappa humaine. Un site unique de N-glycosylation se trouve dans chaque chaîne lourde au sein du domaine CH2 de la région constante Fc de la molécule. La chaîne lourde de Dupixent comprend une région constante isotype de l'immunoglobuline (Ig) G4P. L'IgG4P est une région constante de l'IgG4 avec une substitution d'acide aminé unique dans la région charnière, qui recrée la séquence de la charnière de l'IgG1 pour stabiliser la formation d'un dimère IgG4. Les domaines variables des chaînes lourdes et légères s'associent pour former le site de liaison de l'IL-4Rα au sein de l'anticorps.

14. ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

14.1.1 : Dermatite atopique

Adultes

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Au total, 2119 sujets âgés de 18 ans et plus atteints d'une dermatite atopique modérée à sévère qui n'était pas adéquatement maîtrisée par une médication topique ont été inscrits à trois essais à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo (SOLO 1, SOLO 2 et CHRONOS). La gravité de la maladie était définie par un score à l'échelle d'évaluation globale réalisée par l'investigateur (IGA) ≥ 3 dans l'évaluation globale de la gravité des lésions de dermatite atopique sur une échelle allant de 0 à 4, un score Indice d'étendue et de gravité de l'eczéma (EASI) ≥ 16 sur une échelle allant de 0 à 72 et une surface corporelle atteinte d'au moins 10 %. Dans ces essais, 59 % des sujets inscrits étaient de sexe masculin et 67 %, de race blanche; au départ, 52 % des sujets avaient un score IGA de 3 (dermatite atopique modérée) et 48 %, un score IGA de 4 (dermatite atopique sévère). En outre, au départ, le score EASI moyen était de 33, et le score hebdomadaire moyen maximal à l'échelle numérique (NRS) du prurit était de 7 sur une échelle allant de 0 à 10.

Au cours des trois essais, les sujets du groupe Dupixent ont reçu des injections sous-cutanées de 600 mg de Dupixent la semaine 0 puis de 300 mg toutes les deux semaines. Dans les essais de la monothérapie (SOLO 1 et SOLO 2), les sujets ont reçu Dupixent ou un placebo pendant 16 semaines.

Dans l'essai sur le traitement concomitant (CHRONOS), les sujets ont reçu Dupixent ou un placebo ainsi que des corticostéroïdes topiques en concomitance et des inhibiteurs topiques de la calcineurine au besoin pour les zones problématiques seulement, comme le visage, le cou et les zones intertrigineuses et génitales, pendant 52 semaines.

Dans les trois essais, le critère d'évaluation principal, soit la variation entre le début et la semaine 16 dans la proportion de sujets affichant un score IGA de 0 (« aucun symptôme ») ou de 1 (« presque aucun symptôme ») et une amélioration d'au moins 2 points, a été évalué. Les autres critères comprenaient la proportion de sujets affichant un score EASI-75 (amélioration d'au moins 75 % du score EASI par rapport au départ) et une réduction des démangeaisons, définie comme une amélioration d'au moins 4 points du score NRS du prurit entre le début et la semaine 16.

Tableau 12 – Résumé des caractéristiques démographiques d'essais cliniques menés auprès d'adultes atteints de dermatite atopique (DA) modérée à sévère

Nº de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
SOLO 1	À double insu, avec répartition aléatoire, groupes parallèles et contrôlée par placebo, menée auprès d'adultes atteints de DA modérée à sévère	Par voie sous-cutanée : dupilumab injectable vs placebo - Dupilumab injectable : Dose d'attaque de 600 mg, puis 300 mg T2S ou 300 mg T1S - Placebo 16 semaines	Dupilumab injectable : - 300 mg T2S : n = 224 - 300 mg T1S : n = 223 Placebo : n = 224	39,5 (18 à 85)	H : 58,1 % F : 41,9 %
SOLO 2	À double insu, avec répartition aléatoire, groupes parallèles et contrôlée par placebo, menée auprès d'adultes atteints de DA modérée à sévère	Par voie sous-cutanée : dupilumab injectable vs placebo - Dupilumab injectable : dose d'attaque de 600 mg, puis 300 mg T2S ou 300 mg T1S - Placebo 16 semaines	Dupilumab injectable : - 300 mg T2S : n = 233 - 300 mg T1S : n = 239 Placebo : n = 236	37,1 (18 à 88)	H : 57,6 % F : 42,4 %

Tableau 12 – Résumé des caractéristiques démographiques d'essais cliniques menés auprès d'adultes atteints de dermatite atopique (DA) modérée à sévère

Nº de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
CHRONOS	À double insu, avec répartition aléatoire, groupes parallèles et contrôlée par placebo, menée auprès d'adultes atteints de DA modérée à sévère	Dupilumab injectable + corticostéroïdes topiques (CST) vs placebo + CST* Par voie sous-cutanée : - Dupilumab injectable : dose d'attaque de 600 mg, puis 300 mg T2S ou 300 mg T1S - Placebo 52 semaines	Dupilumab injectable : - 300 mg T2S : n = 106 - 300 mg T1S : n = 319 Placebo : n = 315	37,1 (18 à 81)	H : 60,3 % F : 39,7 %

* Les sujets ont reçu Dupixent ou un placebo avec l'administration concomitante de CST à partir du début de l'étude selon un schéma posologique normalisé. Les sujets étaient aussi autorisés à utiliser des inhibiteurs de la calcineurine locaux (ICL).
T2S = toutes les deux semaines; T1S = une fois par semaine

Résultats de l'étude

Entre le début et la semaine 16 des études SOLO 1, SOLO 2 et CHONOS, une proportion cliniquement et significativement plus élevée de sujets répartis aléatoirement dans le groupe Dupixent ont obtenu un score de 0 ou de 1 selon l'IGA, un score EASI-75 ou une amélioration de > 4 points du NRS du prurit qu'avec le placebo (voir le **Tableau 13**).

Tableau 13 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité de Dupixent en monothérapie et en concomitance avec des CST chez l'adulte à la semaine 16 (EAI)

	SOLO 1 (EAI)[a]		SOLO 2 (EAI)[a]		CHRONOS (EAI)[f]	
	Placebo	Dupixent 300 mg T2S	Placebo	Dupixent 300 mg T2S	Placebo + CST	Dupixent 300 mg T2S + CST
Sujets répartis de façon aléatoire	224	224	236	233	315	106
Score de 0 ou de 1 à l'IGA[b], % répondant au traitement[c]	10,3 %	37,9 %[e]	8,5 %	36,1 %[e]	12,4 %	38,7 %
Score EASI-75, % répondant au traitement[c]	14,7 %	51,3 %[e]	11,9 %	44,2 %[e]	23,2 %	68,9 %[e]
Score EASI-90, % répondant au traitement[c]	7,6 %	35,7 %[e]	7,2 %[e]	30,0 %	11,1 %[e]	39,6 %[e]
Nombre de patients avec un score 4 sur l'échelle NRS du prurit à la référence	212	213	221	225	299	102
Score NRS du prurit (amélioration de ≥ 4 points), % répondant au traitement[c, d]	12,3 %	40,8 %[e]	9,5%	36,0 %[e]	19,7 %	58,8 %[e]

IGA = Investigator's Global Assessment (évaluation globale de l'investiagteur); EASI = Eczema Area and Severity Index (Indice de surface et de séverité de l'eczéma); NRS = Numerical Rating Scale (échelle numérique); T2S = toutes les deux semaines

[a] L'ensemble d'analyse intégral comprend tous les sujets répartis au hasard.

[b] Le sujet répondant au traitement était défini comme un sujet ayant un score de 0 ou de 1 à l'IGA (« aucun symptôme » ou « presque aucun symptôme ») accompagné d'une diminution d'au moins 2 points sur une échelle d'IGA allant de 0 à 4.

[c] Les sujets qui ont reçu un médicament de secours ou chez qui des données étaient manquantes étaient considérés comme des non-répondeurs.

[d] Une proportion significativement plus élevée de sujets traités par Dupixent que de sujets recevant le placebo ont obtenu une amélioration de ≥ 4 points du score NRS du prurit à la semaine 2 ($p < 0,01$).

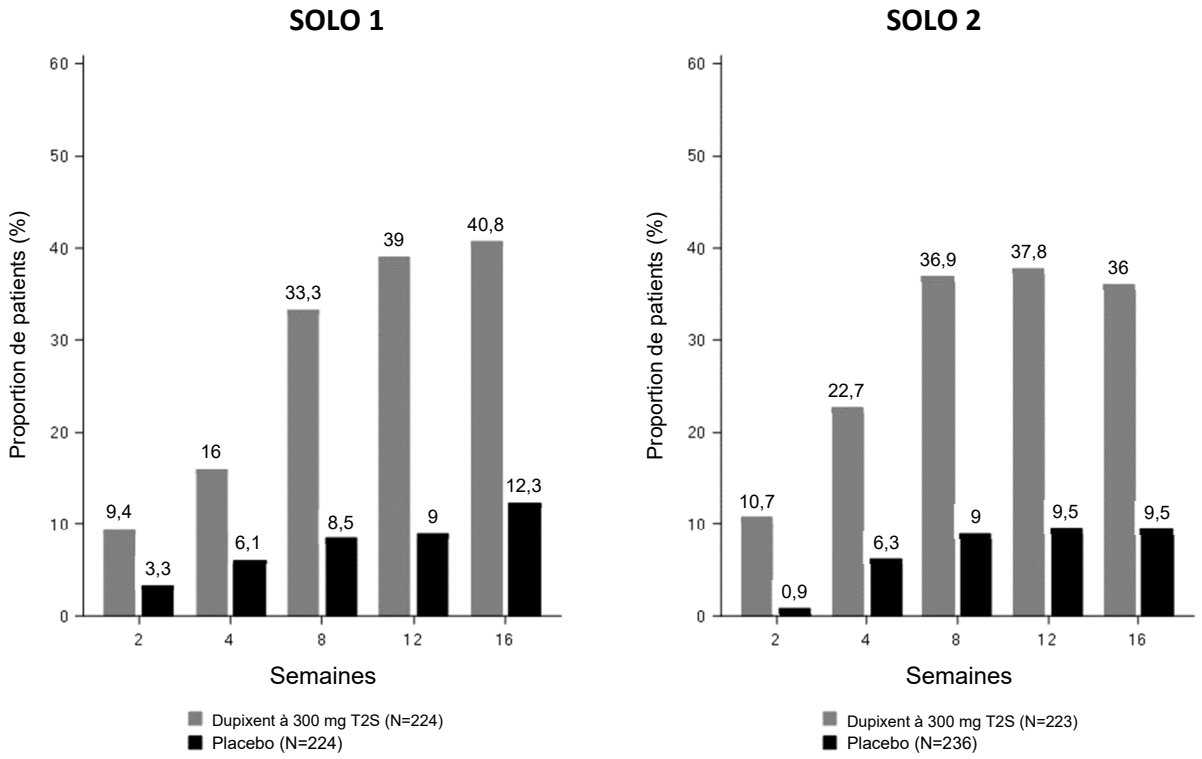
[e] Valeur de $p < 0,0001$

[f] Tous les sujets recevaient un traitement de fond par des CST et pouvaient utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine.

Les critères principal et secondaires clés (catégoriques) ont été analysés à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel. Pour limiter le taux d'erreur de type 1 total à 0,05, chaque schéma posologique a été testé à une valeur de $\alpha = 0,025$, et une démarche d'évaluation hiérarchique a été utilisée pour les multiples critères d'évaluation de chaque schéma posologique. Dans les analyses, les patients qui ont reçu un médicament de secours ont été considérés comme des non-répondeurs.

Une proportion significativement plus élevée de sujets affectés au hasard à Dupixent ont obtenu une amélioration rapide du score NRS du prurit comparativement aux sujets recevant le placebo (définie par une amélioration ≥ 4 points dès la semaine 2; p < 0,01), et la proportion de sujets qui ont répondu au traitement selon l'échelle NRS du prurit a continué d'augmenter au cours de la période de traitement (voir la **Figure 1**).

Figure 1 – Proportion de sujets ayant une amélioration de ≥ 4 points à l'échelle NRS du prurit dans les essais SOLO 1[a] et SOLO 2[a] (EAI)[b]



[a] Dans les analyses principales des critères d'évaluation de l'efficacité, les sujets qui ont reçu un médicament de secours ou chez qui des données étaient manquantes ont été considérés comme des non-répondeurs.
[b] L'ensemble d'analyse intégral comprend tous les sujets répartis au hasard.

Les effets des traitements dans des sous-groupes (poids, âge, race et traitement de fond, y compris immunosuppresseurs) des études SOLO 1 et SOLO 2 étaient en général comparables aux résultats obtenus dans l'ensemble de la population à l'étude.

Dans les études SOLO 1, SOLO 2 et CHRONOS, un troisième groupe de patients répartis au hasard pour recevoir Dupixent à raison de 300 mg une fois par semaine n'a retiré aucun bienfait additionnel par rapport au groupe recevant Dupixent à 300 mg toutes les deux semaines.

Étude de 52 semaines comprenant l'administration concomitante de CST (étude CHRONOS)

Parmi les 421 sujets de l'essai CHRONOS, 353 avaient participé à l'étude pendant 52 semaines au moment de l'analyse des données. Parmi ces 353 sujets, le groupe de ceux qui avaient répondu au traitement à la semaine 52 est constitué de sujets chez qui l'efficacité s'était maintenue depuis la semaine 16 (p. ex., 53 % des patients ayant répondu à Dupixent et qui avaient un score IGA de 0 ou de 1 à la semaine 16 répondaient toujours au traitement à la semaine 52) et de sujets qui n'avaient pas encore répondu au traitement à la semaine 16, mais qui y ont répondu par la suite. Les résultats des analyses complémentaires des 353 sujets de l'essai CHRONOS sont présentés au **Tableau 14**.

Tableau 14 – Pourcentage de sujets ayant répondu au traitement dans l'essai clinique CHRONOS selon le groupe et la réponse au traitement les semaines 16 et 52

	Dupixent 300 mg T2S + CST	**Placebo + CST**
Nombre de sujets[a]	89	264
Sujets répondant au traitement[b,c] aux semaines 16 et 52	22 %	7 %
Sujets répondant au traitement à la semaine 16, mais non à la semaine 52	20 %	7 %
Sujets ne répondant pas au traitement à la semaine 16, mais y répondant à la semaine 52	13 %	6 %
Sujets ne répondant pas au traitement aux semaines 16 et 52	44 %	80 %
Taux de réponse global[b,c] à la semaine 52	36 %	13 %

[a] Dans l'essai CHRONOS, sur les 421 sujets répartis au hasard et traités, 68 (16 %) ne participaient plus à l'étude depuis 52 semaines au moment de l'analyse des données.

[b] Le patient répondant au traitement était défini comme un sujet ayant un score de 0 ou de 1 à l'IGA (« aucun symptôme » ou « presque aucun symptôme ») accompagné d'une diminution d'au moins 2 points sur une échelle d'IGA allant de 0 à 4.

[c] Les sujets qui ont reçu un médicament de secours ou chez qui des données étaient manquantes ont été considérés comme des non-répondeurs.

Autres critères d'évaluation secondaires

Les résultats rapportés par les sujets dans les deux études sur la monothérapie (SOLO 1 et SOLO 2) et dans l'étude sur Dupixent en concomitance avec des CST (CHRONOS) concordaient avec les améliorations significatives observées dans les résultats rapportés par le médecin.

Une proportion plus importante de sujets traités par Dupixent que de sujets recevant le placebo ont obtenu une amélioration de ≥ 4 points (correspondant à une différence minimale d'importance clinique) des scores POEM et DLQI dans les études SOLO 1, SOLO 2 et CHRONOS.

Dans l'étude SOLO 1, à la semaine 16, la proportion de sujets répondant au traitement selon les scores POEM et DLQI était de 67,6 % et 64,1 %, respectivement, dans le groupe traité par Dupixent comparativement à 26,9 % et 30,5 % dans le groupe recevant le placebo.

Dans l'étude SOLO 2, à la semaine 16, la proportion de sujets répondant au traitement selon les scores POEM et DLQI était de 71,7 % et 73,1 %, respectivement, dans le groupe traité par Dupixent comparativement à 24,4 % et 27,6 % dans le groupe recevant le placebo.

Dans l'étude CHRONOS, à la semaine 52, la proportion de sujets répondant au traitement selon les

scores POEM et DLQI était de 76,4 % et 80,0 %, respectivement, dans le groupe traité par Dupixent comparativement à 26,1 % et 30,3 % dans le groupe recevant le placebo.

Dermatite atopique chez les adolescents

Dupixent utilisé en monothérapie chez les adolescents a été évalué dans le cadre d'un essai multicentrique mené à double insu, avec répartition aléatoire et contrôle placebo (essai AD-1526) chez 251 adolescents âgés de 12 à 17 ans et atteints d'une forme modérée à sévère de dermatite atopique, définie par un score à l'IGA de 3 ou plus pour l'évaluation globale des lésions sur une échelle de gravité allant de 0 à 4, par un score EASI de 16 ou plus sur une échelle de 0 à 72 et par des lésions couvrant au moins 10 % de la surface corporelle. Les patients admissibles avaient déjà reçu un traitement topique, mais y avaient répondu de façon insatisfaisante.

Les sujets du groupe traité par Dupixent ont reçu une dose initiale de 400 mg à la semaine 0, suivie pendant 16 semaines de doses de 200 mg toutes les 2 semaines s'ils pesaient < 60 kg au début de l'essai ou une dose initiale de 600 mg à la semaine 0, suivie pendant 16 semaines de doses de 300 mg toutes les 2 semaines s'ils pesaient ≥ 60 kg au début de l'essai. Dupixent leur a été administré par injection sous-cutanée. Les sujets pouvaient prendre un médicament de secours s'ils en éprouvaient le besoin pour maîtriser des symptômes insupportables, cette décision étant laissée à la discrétion de l'investigateur. Les sujets ayant reçu un traitement de secours ont été considérés comme n'ayant pas répondu au traitement.

Les participants à l'essai AD-1526 étaient âgés de 14,5 ans en moyenne, leur poids médian se chiffrait à 59,4 kg, et 41 % d'entre eux étaient des filles; 63 % d'entre eux étaient de race blanche, 15 %, d'origine asiatique et 12 %, d'origine afro-américaine. Au début de l'essai, 46 % des sujets affichaient un score de 3 (dermatite atopique modérée) à l'IGA et 54 %, un score de 4 (dermatite atopique sévère) à l'IGA. La proportion moyenne de surface corporelle touchée était de 57 %, et 42 % des sujets avaient déjà été traités par des immunosuppresseurs à action générale. En outre, leur score EASI moyen s'élevait à 36 et leur score hebdomadaire moyen maximal à l'échelle NRS du prurit s'établissait à 8 sur une échelle allant de 0 à 10. Dans l'ensemble, 92 % des sujets présentaient au moins une autre affection de nature allergique; 66 % étaient atteints de rhinite allergique, 54 % souffraient d'asthme et 61 % étaient aux prises avec des allergies alimentaires.

Les critères d'évaluation principaux étaient la proportion de sujets affichant un score de 0 (aucun symptôme) ou de 1 (presque aucun symptôme) à l'IGA, allié à une amélioration d'au moins 2 points, ainsi que la proportion de sujets obtenant un score EASI-75 (amélioration d'au moins 75 % du score EASI) entre le début et la 16e semaine de l'essai. Les autres critères évalués comprenaient les suivants : proportion de sujets obtenant un score EASI-90 (amélioration minimale de 90 % du score EASI depuis le début de l'essai) et atténuation du prurit mesurée au moyen du score maximal sur l'échelle NRS entre le début et la 16e semaine de l'essai. La variation moyenne des scores POEM et CDLQI enregistrée entre le début et la 16e semaine de l'essai était un autre critère d'évaluation secondaire.

Les résultats observés à la 16e semaine de l'essai AD-1526 en matière d'efficacité sont indiqués dans le **Tableau 15**

Tableau 15 – Résultats rendant compte de l'efficacité de Dupixent obtenus à la 16e semaine de l'essai AD-1526 (EAI) [a]

	Placebo N = 85[a]	Dupixent 200 mg (< 60 kg) ou 300 mg (≥ 60 kg) toutes les 2 semaines N = 82[a]
Score à l'IGA de 0 ou de 1[b,c]	2 %	24 %
Score EASI-75[c]	8 %	42 %
Score EASI-90[c]	2 %	23 %
Score obtenu à l'échelle NRS du prurit, variation moyenne en % (moindres carrés [MC]) depuis le début de l'essai (±é.-t.)	-19 % (4,1)	-48 % (3,4)
Score maximal obtenu à l'échelle NRS du prurit (amélioration de ≥ 4 points) [c]	5 %	37 %

[a] L'ensemble d'analyse intégral (EAI) comprend tous les sujets soumis au processus de répartition aléatoire.
[b] On entendait par « répondeurs » les sujets présentant un score de 0 ou de 1 (« aucun symptôme » ou « presque aucun symptôme ») à l'IGA et une baisse d'au moins 2 points sur une échelle IGA allant de 0 à 4.
[c] Les sujets ayant pris un médicament de secours ou pour lesquels il manquait certaines données étaient considérés comme des non-répondeurs (59 % et 21 % des sujets du groupe placebo et du groupe Dupixent, respectivement).

Les résultats signalés par les patients aux échelles CDLQI et POEM faisaient écho aux améliorations considérables que les médecins avaient eux-mêmes rapportées. La baisse des scores CDLQI et POEM moyens entre le début et la 16e semaine de l'étude se chiffrait à -8,5 (0,50) et -10,1 (0,76) avec Dupixent et à -5,1 (0,62) et -3,8 (0,96) pour le placebo.

Le pourcentage des témoins ayant eu besoin de médicaments de secours (corticostéroïdes topiques ou à action générale, ou immunosuppresseurs non stéroïdiens à action générale) était plus élevé que dans le groupe témoin que dans le groupe traité par Dupixent (59 % et 21 %, respectivement).

Le pourcentage de sujets ayant rapidement affiché une amélioration du score obtenu à l'échelle NRS du prurit (définie comme une amélioration de plus de 4 points dès la 4e semaine; valeur de p nominale < 0,001) était significativement plus élevé dans le groupe Dupixent que dans le groupe témoin, et il a continué d'augmenter pendant toute la durée du traitement. L'amélioration obtenue à l'échelle NRS du prurit s'accompagnait d'atténuations des signes objectifs de dermatite atopique.

L'efficacité à long terme de Dupixent chez des adolescents atteints de dermatite atopique modérée à sévère ayant déjà participé à des essais cliniques sur Dupixent a été évaluée dans le cadre d'un essai de prolongation mené en mode ouvert (AD-1434). Les données recueillies pendant cet essai sur l'efficacité de Dupixent portent à croire que les bienfaits cliniques observés à la 16e semaine se sont maintenus jusqu'à la 52e semaine.

Enfants (âgés de 6 à 11 ans)

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'efficacité et l'innocuité de Dupixent chez les enfants recevant aussi un CST ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo (étude AD-1652) menée auprès de 367 sujets âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique, définie par un score IGA de 4 (sur une échelle de 0 à 4), par un score EASI ≥ 21 (sur une échelle de 0 à 72) et

par des lésions couvrant au moins 15 % de la surface corporelle. Les patients admissibles avaient déjà reçu un traitement topique, mais y avaient répondu de façon insatisfaisante. Ils ont été stratifiés en fonction de leur poids initial (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Les sujets du groupe Dupixent T2S + CST pesant initialement < 30 kg ont reçu une première dose de 200 mg le jour 1, suivie d'une dose de 100 mg T2S de la semaine 2 à la semaine 14, tandis que les sujets, pesant initialement ≥ 30 kg, ont reçu une première dose de 400 mg le jour 1, suivie d'une dose de 200 mg T2S de la semaine 2 à la semaine 14. Les sujets du groupe Dupixent T4S + CST ont reçu une première dose de 600 mg le jour 1, suivie d'une dose de 300 mg T4S de la semaine 4 à la semaine 12, quel que soit leur poids. Les sujets pouvaient recevoir un traitement de secours, à la discrétion de l'investigateur. Les sujets ayant reçu un traitement de secours ont été considérés comme n'ayant pas répondu au traitement.

Les sujets étaient âgés de 8,5 ans en moyenne et avaient un poids médian de 29,8 kg; 50,1 % d'entre eux étaient des filles, 69,2 % étaient de race blanche, 16,9 % étaient de race noire et 7,6 % étaient asiatiques. Au départ, les lésions couvraient en moyenne 57,6 % de la surface corporelle, et 16,9 % des sujets avaient déjà reçu des immunosuppresseurs non stéroïdiens à action générale. Par ailleurs, les valeurs initiales de différents scores étaient les suivantes : score EASI moyen : 37,9; score hebdomadaire moyen des démangeaisons quotidiennes les plus intenses : 7,8 (sur une échelle de 0 à 10); score SCORAD moyen : 73,6; score POEM initial : 20,9; et score CDLQI moyen : 15,1. Dans l'ensemble, 91,7 % des sujets présentaient au moins un trouble allergique concomitant; 64,4 % avaient des allergies alimentaires, 62,7 % avaient d'autres allergies, 60,2 % souffraient de rhinite allergique et 46,7 % étaient atteints d'asthme.

Le critère d'évaluation principal était la proportion de sujets affichant un score IGA de 0 (aucun symptôme) ou de 1 (presque aucun symptôme) à la semaine 16. Les autres critères comprenaient la proportion de sujets affichant un score EASI-75 ou EASI-90 (amélioration d'au moins 75 ou 90 % du score EASI par rapport au départ, respectivement), la variation en pourcentage du score EASI entre le début et la semaine 16 et la réduction des démangeaisons, définie comme une amélioration d'au moins 4 points du score NRS du prurit maximal. La variation moyenne des scores POEM et CDLQI enregistrée entre le début et la 16e semaine de l'essai était un autre critère d'évaluation secondaire.

Résultats de l'étude
Les résultats observés selon les strates du poids initial aux schémas thérapeutiques recommandés sont présentés au **Tableau 16**.

Tableau 16 – Résultats rendant compte de l'efficacité de Dupixent administré en concomitance avec des CST obtenus à la 16e semaine de l'essai AD-1652 (EAI) [a]

	Dupixent 300 mg T4S[d] + CST	Placebo T4S + CST	Dupixent à 200 mg T2S[e] + CST	Placebo T2S + CST
	(N = 61)	(N = 61)	(N = 59)	(N = 62)
	< 30 kg	< 30 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
Score IGA de 0 ou 1[b], % de sujets répondant au traitement[c]	29,5 %	13,1 %	39,0 %	9,7 %
Score EASI-75, % de sujets répondant au traitement[c]	75,4%	27,9 %	74,6 %	25,8 %
Score EASI-90, % de sujets répondant au traitement[c]	45,9 %	6,6 %	35,6 %	8,1 %
Score NRS du prurit (amélioration de 4 points ou plus), % de sujets répondant au traitement[c]	54,1 %	11,7 %	61,4 %	12,9 %

[a] L'ensemble d'analyse intégral (EAI) comprend tous les sujets soumis au processus de répartition aléatoire.
[b] On entendait par « sujet répondant au traitement » les sujets affichant un score IGA de 0 (aucun symptôme) ou de 1 (presque aucun symptôme).
[c] Les sujets ayant pris un médicament de secours ou pour lesquels il manquait certaines données ont été considérés comme ne répondant pas au traitement.
[d] Le score NRS de la démangeaison la plus intense a été adapté à partir de l'instrument de mesure du score NRS du prurit maximal utilisé dans les essais menés auprès d'adultes; la formulation des questions a été simplifiée afin de l'adapter à l'âge des sujets.
[d] Les sujets ont reçu une première dose de 600 mg de dupilumab.
[e] Les sujets ont reçu une première dose de 200 mg (poids initial < 30 kg) ou de 400 mg (poids initial ≥ 30 kg) de dupilumab.

Une plus grande proportion des sujets répartis aléatoirement dans le groupe Dupixent + CST ont affiché une amélioration du score NRS du prurit maximal (définie comme une amélioration d'au moins 4 points à la semaine 4), comparativement aux sujets du groupe placebo + CST.

Chez les sujets ayant reçu Dupixent, des améliorations ont été observées comparativement au placebo pour ce qui est des symptômes rapportés par les patients, de l'effet de la dermatite atopique sur le sommeil et de la qualité de vie liée à la santé selon le score POEM, ainsi que des scores CDLQI à la semaine 16.

Les variations du score CDLQI moyen entre le début et la 16e semaine de l'étude se chiffraient à -11,5 et -7,2 dans le groupe Dupixent à 300 mg T4S (poids < 30 kg) et dans le groupe placebo, respectivement, et à -9,8 et -5,6 dans le groupe Dupixent à 200 mg T2S (poids ≥ 30 kg) et dans le groupe placebo, respectivement. Les variations du score POEM moyen entre le début et la 16e semaine de l'étude s'établissaient à -14,0 et -5,9 dans le groupe Dupixent à 300 mg T4S (poids < 30 kg) et dans le groupe placebo, respectivement, et à -13,6 et -4,7 dans le groupe Dupixent à 200 mg T2S (poids ≥ 30 kg) et dans le groupe placebo, respectivement.

Chez les enfants atteints de dermatite atopique qui avaient déjà participé à d'autres essais cliniques sur Dupixent et qui ont été admis à l'étude de prolongation en mode ouvert (étude AD-1434), l'effet observé à la semaine 16 s'est maintenu jusqu'à la semaine 52.

Enfants (âgés de 6 mois à 5 ans)

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude
L'efficacité et l'innocuité de l'emploi de Dupixent en concomitance avec des CST chez les enfants ont été évaluées au cours d'une étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par placebo (AD-1539) réalisée chez 162 patients âgés de 6 mois à 5 ans, atteints d'une dermatite modérée à sévère définie par un score IGA ≥ 3 (échelle de 0 à 4), un score EASI ≥ 16 (échelle de 0 à 72) et des lésions couvrant au moins 10 % de la surface corporelle. Les patients admissibles inscrits à cette étude avaient auparavant obtenu une réponse inadéquate à des médicaments topiques. Ils ont été stratifiés en fonction de leur poids initial (≥ 5 à < 15 kg et ≥ 15 à < 30 kg).

Les patients du groupe Dupixent T4S + CST pesant au départ entre ≥ 5 et < 15 kg ont reçu une dose initiale de 200 mg le jour 1, suivie d'une dose de 200 mg T4S de la 4e à la 12e semaine, et les patients pesant au départ entre ≥ 15 et < 30 kg ont reçu une dose initiale de 300 mg le jour 1, suivie d'une dose de 300 mg T4S de la 4e à la 12e semaine. Les patients pouvaient recevoir un traitement de secours, à la discrétion de l'investigateur. Les patients qui recevaient un traitement de secours étaient considérés comme des non-répondeurs.

Les sujets étaient âgés de 3,8 ans en moyenne et avaient un poids médian de 16,5 kg; 38,9 % d'entre eux étaient des filles, 68,5 % étaient de race blanche, 18,5 % étaient de race noire et 6,2 % étaient asiatiques (AD-1539). Au départ, le pourcentage moyen de surface corporelle touchée était de 58,4 %, et 29 % des patients avaient auparavant reçu des immunosuppresseurs non stéroïdiens à action générale. Au début de l'étude, le score EASI moyen était de 34,1 et le score hebdomadaire moyen des démangeaisons quotidiennes les plus intenses était de 7,6 sur une échelle de 0 à 10. Dans l'ensemble, 81,4 % des patients avaient au moins un trouble allergique concomitant, 68,3 % avaient des allergies alimentaires, 52,8 % avaient d'autres allergies, 44,1 % étaient aux prises avec une rhinite allergique et 25,5 % souffraient d'asthme.

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant un score IGA de 0 (aucun symptôme) ou de 1 (presque aucun symptôme) à la 16e semaine. Les autres critères évalués étaient notamment la proportion de patients obtenant un score EASI-75 ou EASI-90 (amélioration d'au moins 75 % ou 90 %, respectivement, du score EASI depuis le début de l'étude) et une atténuation du prurit mesurée au moyen du score NRS de prurit maximal (amélioration d'au moins 4 points).

Résultats de l'étude
Les résultats observés à la 16e semaine de l'essai AD-1539 en matière d'efficacité sont indiqués dans le **Tableau 17.**

Tableau 17 - Résultats rendant compte de l'efficacité de Dupixent administré en concomitance avec des CST obtenus à la 16e semaine de l'essai AD-1539 (EAI) [a]

	Dupixent + CST 200 mg (5 à < 15 kg) ou 300 mg (15 à < 30 kg) T4S[d] (N = 83)	Placebo + CST (N = 79)	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)
Score de 0 ou de 1 à l'IGA[b,c]	27,7 %	3,9 %	23,8 % (13,3 %, 34,4 %)
Score EASI-75[c]	53,0 %	10,7 %	42,3 % (29,5 %, 55,2 %)
Score EASI-90[c]	25,3 %	2,8 %	22,5 % (12,4 %, 32,6 %)
Score NRS de prurit maximal (amélioration de ≥ 4 points)[c]	48.1%	8.9%	39,2 % (26,2 %, 52,3 %)

[a] L'ensemble d'analyse intégral (EAI) comprend tous les sujets soumis au processus de répartition aléatoire.
[b] Un sujet répondant au traitement était défini comme un patient obtenant un score IGA de 0 ou de 1 (« aucun symptôme » ou « presque aucun symptôme »).
[c] Les patients qui ont reçu un traitement de secours (62 % et 19 % dans les groupes placebo et Dupixent, respectivement) ou pour lesquels il manquait des données ont été considérés comme des non-répondeurs.
[d] Le jour 1, les patients ont reçu une dose de 200 mg (5 à < 15 kg) ou de 300 mg (15 à < 30 kg) de Dupixent.

Chez les sujets recevant Dupixent, des différences statistiquement significatives ont été observées par rapport au placebo en ce qui concerne les symptômes rapportés par les patients et la qualité de vie liée à la santé, mesurées par le score POEM, les scores CDLQI (chez 85 patients âgés de 4 à 5 ans) et IDQOL (chez 77 patients âgés de 6 mois à 3 ans), l'échelle NRS des douleurs cutanées et l'échelle NRS de la qualité du sommeil à la semaine 16. Dans la population en intention de traiter, la variation moyenne (MC) des scores CDLQI et IDQOL entre le début et la 16e semaine de l'étude a été plus grande dans le groupe Dupixent + CST (-10,0 et -10,9) que dans le groupe placebo + CST (-2,5 et -2,0).

Les variations du score POEM moyen entre le début et la 16e semaine de l'étude s'établissaient à -12,9 et -3,8 pour Dupixent + CST et le placebo, respectivement.

14.1.2 Asthme

Adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus)
Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude
Le programme de développement clinique du produit pour le traitement de l'asthme chez les patients âgés de 12 ans et plus comprenait trois études multicentriques menées à double insu, contrôlées par placebo avec répartition aléatoire et groupes parallèles (DRI12544, QUEST et VENTURE) d'une durée variant de 24 à 52 semaines. Aucune des trois études n'exigeait que les patients présentent un taux minimal d'éosinophiles sanguins ou d'autres biomarqueurs de l'inflammation de type 2 (p. ex., FeNO ou IgE) au départ.

DRI12544

DRI12544 était une étude d'établissement de la dose d'une durée de 24 semaines menée auprès de 776 sujets adultes (âgés de 18 ans et plus). Dupixent a été comparé à un placebo chez les adultes atteints d'asthme traité au moyen d'un corticostéroïde en inhalation à dose moyenne ou élevée et d'un bêta-agoniste à longue durée d'action. Les sujets admis ont été répartis au hasard en vue de recevoir Dupixent à raison de 200 mg (n = 150) ou de 300 mg (n = 157) toutes les deux semaines ou à raison de 200 mg (n = 154) ou de 300 mg (n = 157) toutes les 4 semaines, après une dose initiale de 400 ou de 600 mg de Dupixent, ou un placebo (n = 158), respectivement. La population de l'analyse principale se composait de sujets dont le taux initial d'éosinophiles sanguins était ≥ 300 cellules/µl. Le critère d'évaluation principal était la variation du VEMS (L) entre le début et la semaine 12 de l'étude. La fréquence annualisée des exacerbations graves de l'asthme durant la période de traitement de 24 semaines contrôlée par placebo était également évaluée, comme on le précise dans la description de l'étude QUEST.

QUEST

QUEST était une étude de 52 semaines menée auprès de 1902 sujets (âgés de 12 ans et plus). Dupixent a été comparé à un placebo chez 107 adolescents et 1795 adultes atteints d'asthme traité au moyen d'un corticostéroïde en inhalation (CSI) à dose moyenne ou élevée et d'un ou deux médicaments de prévention (p. ex., des bêta-agonistes à longue durée d'action). Les sujets admis ont été répartis au hasard en vue de recevoir Dupixent à raison de 200 mg (n = 631) ou de 300 mg (n = 633) (ou un placebo correspondant [200 mg, n = 317 ou 300 mg, n = 321]) toutes les deux semaines après une dose initiale de 400 ou de 600 mg de Dupixent ou d'un placebo, respectivement. Les critères d'évaluation principaux comprenaient la fréquence annualisée des exacerbations graves durant la période de traitement de 52 semaines contrôlée par placebo et la variation du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur entre le départ et la semaine 12. Une exacerbation était définie comme une aggravation de l'asthme nécessitant l'administration d'une corticothérapie à action générale pendant au moins 3 jours, l'hospitalisation du patient ou une visite aux urgences pour cause d'asthme commandant le recours à une corticothérapie à action générale.

VENTURE

L'étude VENTURE était un essai de 24 semaines comportant une réduction de la dose de corticostéroïdes oraux (CSO), mené chez 210 sujets atteints d'asthme traités au moyen de corticostéroïdes inhalés à dose élevée jumelés à un autre médicament de prévention (p. ex., un bêta-agoniste à longue durée d'action). Tous les sujets recevaient un CSO, dont la dose quotidienne moyenne s'établissait au départ à 11 mg dans le groupe Dupixent et à 12 mg dans le groupe placebo. Seulement quelque 30 % de la population à l'étude recevait une dose de CSO optimisée à 5 mg au moment de la répartition aléatoire. Suivant l'optimisation de la dose de CSO durant la période de sélection, les sujets ont été répartis au hasard en vue de recevoir Dupixent à raison de 300 mg (n = 103) ou un placebo (n = 107) toutes les deux semaines pendant 24 semaines après la prise d'une dose initiale de 600 mg de Dupixent ou d'un placebo. Les sujets ont continué de recevoir leur antiasthmatique habituel durant l'étude; la dose de CSO a cependant été réduite toutes les 4 semaines au cours d'une phase de réduction de la dose de ces agents (semaines 4 à 20), si la maîtrise de l'asthme était maintenue. La maîtrise de l'asthme était jugée maintenue si le sujet n'avait pas présenté i) d'augmentation ≥0,5 unités de son score ACQ-5, ii) d'exacerbation grave de l'asthme ou iii) d'événement d'importance clinique ayant nécessité un ajustement de sa dose de CSO. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de réduction de la dose de CSO noté aux semaines 20 à 24 par rapport au départ sans perte de maîtrise de l'asthme.

Les caractéristiques démographiques et initiales des sujets admis à ces trois études sont présentées dans le **Tableau 18**

Tableau 18 – Caractéristiques démographiques et initiales des sujets admis aux essais sur l'asthme

Paramètre	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n = 210)
Âge moyen, ans (é.-t.)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
Femmes (%)	63,1	62,9	60,5
Race blanche (%)	78,2	82,9	93,8
Durée de l'asthme (années), moyenne (± é.-t.)	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Aucun antécédent de tabagisme (%)	77,4	80,7	80,5
Nbre moyen d'exacerbations dans l'année précédente (± é.-t.)	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Emploi d'un CSI à dose élevée (%)	49,5	51,5	88,6
VEMS (L) avant l'administration de la dose au départ (± é.-t.)	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Pourcentage moyen de la valeur théorique du VEMS (± é.-t.)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
Réversibilité, % (± é.-t.)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Score ACQ-5 moyen (± é.-t.)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Score AQLQ(S) moyen (± é.-t.)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Antécédents d'affections atopiques, % 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, ppb (± é.-t.)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
Nombre total moyen d'IgE, UI/ml (± é.-t.)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Taux initial moyen d'éosinophiles sanguins, cellules/µl (± é.-t.)	350 (430)	360 (370)	350 (310)

CSI = corticostéroïde inhalé; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde; ACQ-5 = Asthma Control Questionnaire-5 (questionnaire sur la maîtrise de l'asthme); AQLQ(S) = Asthma Quality of Life Questionnaire-Standardized Version (questionnaire sur la qualité de vie par rapport à l'asthme- version normalisée); DA = dermatite atopique; PN = polypose nasale; RA = rhinite allergique; FeNO = fraction de monoxyde d'azote dans l'air expiré.

Résultats de l'étude

Exacerbations

Les résultats relatifs à la fréquence annualisée des exacerbations graves durant les études DRI12544 et QUEST sont présentés au **Tableau 19**. Dans l'ensemble de la population de l'étude QUEST, le taux d'exacerbations graves a été de 0,46 et de 0,52 chez les sujets ayant reçu Dupixent à raison de 200 et de 300 mg T2S, respectivement, par rapport aux taux observés chez les sujets ayant reçu les placebos correspondants (0,87 et 0,97, respectivement). Le rapport des taux d'exacerbations graves s'est établi à 0,52 (IC à 95 % : 0,41; 0,66) et à 0,54 (IC à 95 % : 0,43; 0,68) lors de l'emploi de Dupixent à raison de 200 et de 300 mg T2S, respectivement, par rapport au placebo.

Tableau 19 – Taux d'exacerbations graves dans les différents sous-groupes des études DRI12544 et QUEST

Étude	Traitement	Taux initial d'éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/µl		
		N	Taux, % (IC à 95 %)	Rapport des taux (IC à 95 %)
DRI12544	Dupixent 200 mg T2S	65	0,30 (0,13, 0,68)	0,29 (0,11, 0,76)
	Dupixent 300 mg T2S	64	0,20 (0,08, 0,52)	0,19 (0,07, 0,56)
	Placebo	68	1,04 (0,57, 1,90)	
QUEST	Dupixent 200 mg T2S	264	0,37 (0,29, 0,48)	0,34 (0,24, 0,48)
	Placebo	148	1,08 (0,85, 1,38)	
	Dupixent 300 mg T2S	277	0,40 (0,32, 0,51)	0,33[a] (0,23, 0,45)
	Placebo	142	1,24 (0,97, 1,57)	

[a] valeur de p < 0,0001

Dans l'étude QUEST, Une procédure hiérarchique d'analyse a été utilisée afin de réduire au minimum le risque d'erreur de type I. La fréquence annualisée des exacerbations graves corrigée a été obtenue à l'aide d'un modèle binomial négatif utilisant le nombre total d'événements comme variable de réponse; les covariables retenues étaient le traitement, l'âge, la région géographique, le taux initial d'éosinophiles sanguins, la dose initiale de CSI et le nombre d'exacerbations graves dans l'année précédant la participation à l'étude; la durée de suivi normalisée par transformation logarithmique constituait une variable de décalage.

Les résultats relatifs à la fréquence annualisée des exacerbations graves en fonction du taux initial d'éosinophiles sanguins sont présentés à la **Figure 2**. Les résultats sur la fréquence annualisée des exacerbations graves en fonction de la FeNO initiale obtenus dans le cadre d'une analyse exploratoire sont présentés à la **Figure 3**.

Figure 2 – Risque relatif quant à la fréquence annualisée des exacerbations graves en fonction du taux initial d'éosinophiles sanguins (cellules/µl) chez les sujets de l'étude QUEST

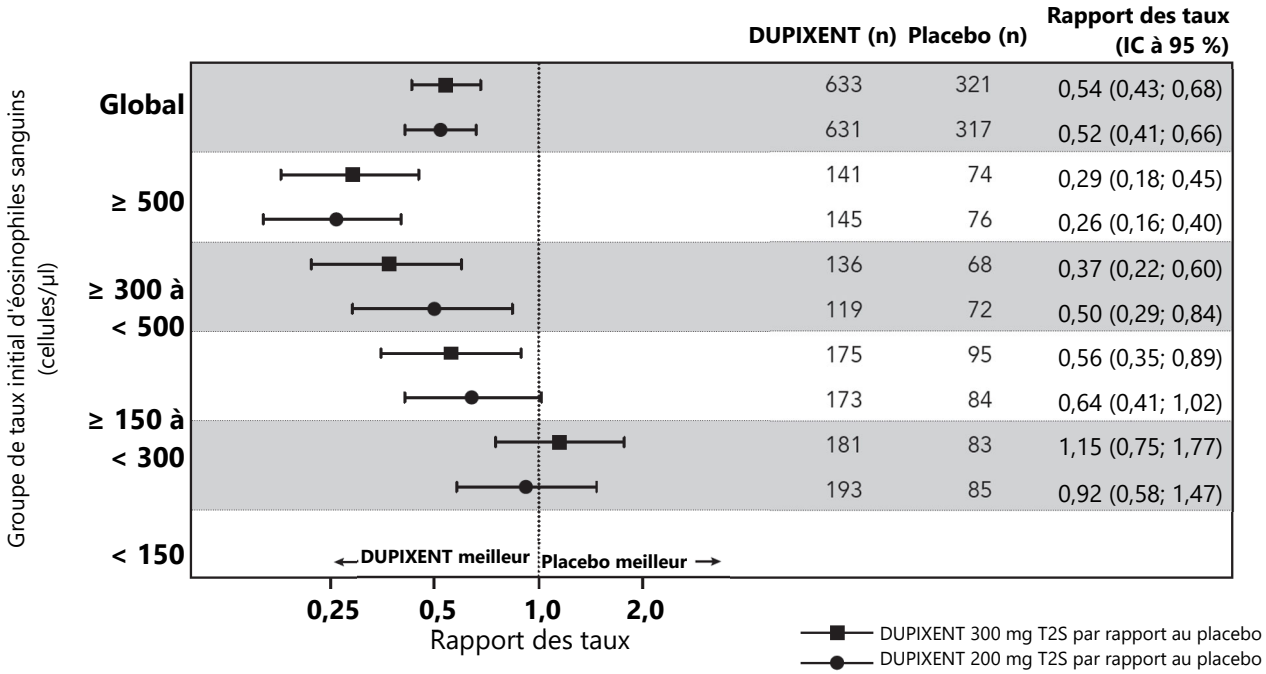
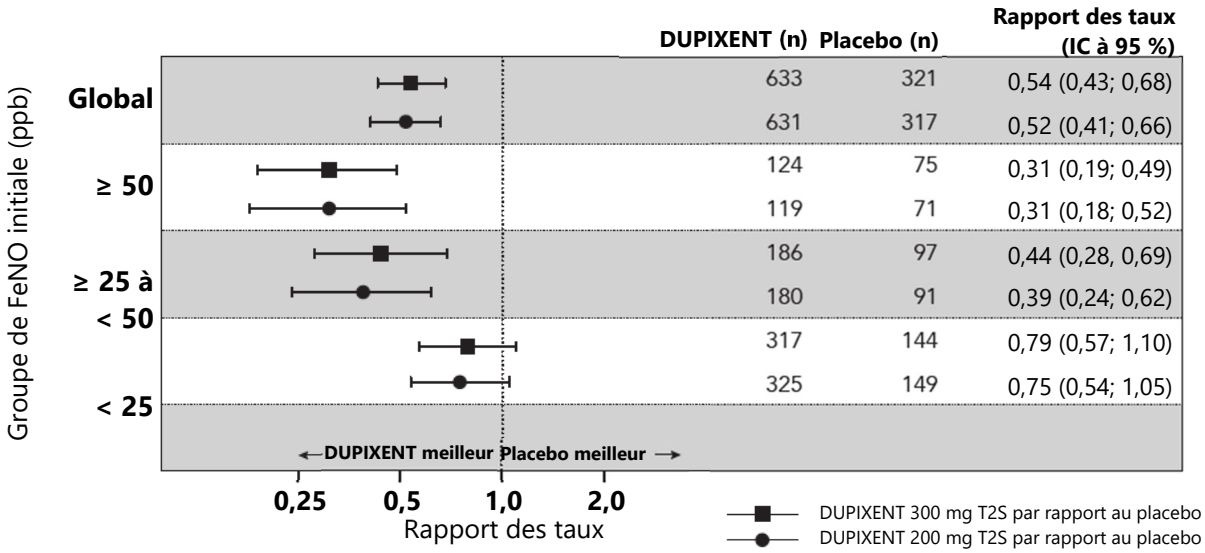


Figure 3 – Risque relatif quant à la fréquence annualisée des exacerbations graves en fonction de la FeNO initiale (ppb) dans les différents sous-groupes de l'étude QUEST



Dans le cadre de l'étude QUEST, le rapport estimé des taux d'exacerbations commandant l'hospitalisation et/ou une visite aux urgences s'est établi à 0,53 (IC à 95 % : 0,28; 1,03) et à 0,74 (IC à 95 % : 0,32; 1,70) lors de l'emploi de Dupixent à raison de 200 et de 300 mg T2S, respectivement, par rapport au placebo.

Fonction respiratoire

Les résultats relatifs à la variation du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur entre le début et la semaine 12 des études DRI12544 et QUEST sont présentés au **Tableau 20** Dans l'ensemble de la population de l'étude QUEST, la variation moyenne (MC) du VEMS depuis le départ a été de 0,32 L (21 %) et de 0,34 L (23 %) chez les sujets ayant reçu Dupixent à raison de 200 et de 300 mg T2S, respectivement, par rapport à la variation observée chez les sujets ayant reçu les placebos correspondants (0,18 L [12 %] et 0,21 L [14 %]), respectivement). La différence moyenne (MC) entre le traitement et le placebo s'est établie à 0,14 L (IC à 95 % : 0,08; 0,19) et à 0,13 L (IC à 95 % : 0,08; 0,18) lors de l'emploi de Dupixent à raison de 200 et de 300 mg T2S, respectivement.

Tableau 20 – Variation moyenne du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur entre le départ et la semaine 12 vs le placebo chez les sujets des études DRI1254 et QUEST

Étude	Traitement	Taux initial d'éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/µl		
		N	Variation moyenne (MC) par rapport au départ L (%)	Différence moyenne (MC) vs placebo (IC à 95 %)
DRI12544	Dupixent 200 mg T2S	65	0,43 (25,9)	0,26 (0,11, 0,40)
	Dupixent 300 mg T2S	64	0,39 (25,8)	0,21 (0,06, 0,36)
	Placebo	68	0,18 (10,2)	
QUEST	Dupixent 200 mg T2S	264	0,43 (29,0)	0,21 (0,13, 0,29)
	Placebo	148	0,21 (15,6)	
	Dupixent 300 mg T2S	277	0,47 (32,5)	0,24[a] (0,16, 0,32)
	Placebo	142	0,22 (14,4)	

[a]valeur de $p < 0,0001$

Dans l'étude QUEST, une procédure hiérarchique d'analyse a été utilisée afin de réduire au minimum le risque d'erreur de type I. Les valeurs de la variation moyenne (MC) et de la différence moyenne (MC) vs le placebo ont été obtenues à l'aide d'un modèle mixte de mesures répétées (MMMR) utilisant la variation du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur entre le départ et la semaine 12 comme variable de réponse; les covariables retenues étaient le traitement, l'âge, le sexe, la taille initiale, la région géographique, le taux initial d'éosinophiles sanguins, la dose initiale de CSI, la visite, l'interaction entre le traitement et la visite, la valeur initiale du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur, et l'interaction entre la valeur initiale et la visite.

Les résultats relatifs à la variation moyenne du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur entre le départ et la semaine 12 en fonction du taux initial d'éosinophiles sanguins sont présentés à la **Figure 4**. Les résultats sur la variation moyenne du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur entre le départ et la semaine 12 en fonction de la FeNO initiale obtenus dans le cadre d'une analyse exploratoire sont présentés à la **Figure 5**.

Figure 4 – Différence moyenne (MC) quant à la variation du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur entre le départ et la semaine 12 vs le placebo en fonction du taux initial d'éosinophiles sanguins (cellules/µl) chez les sujets de l'étude QUEST

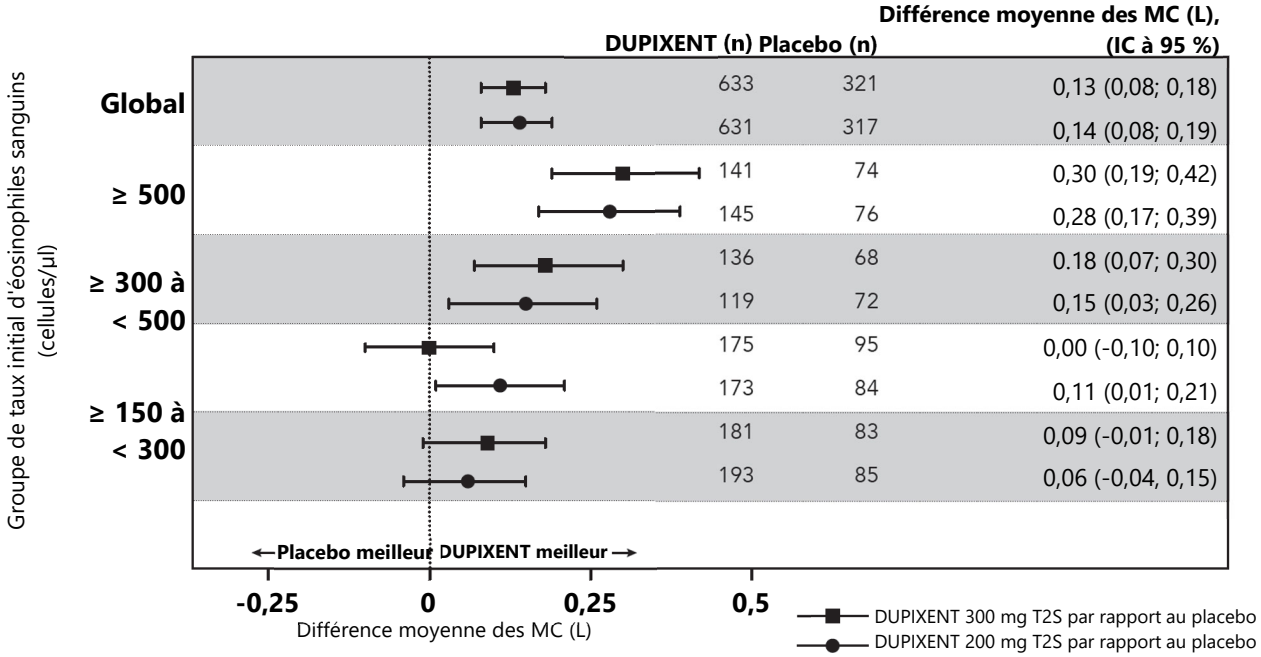
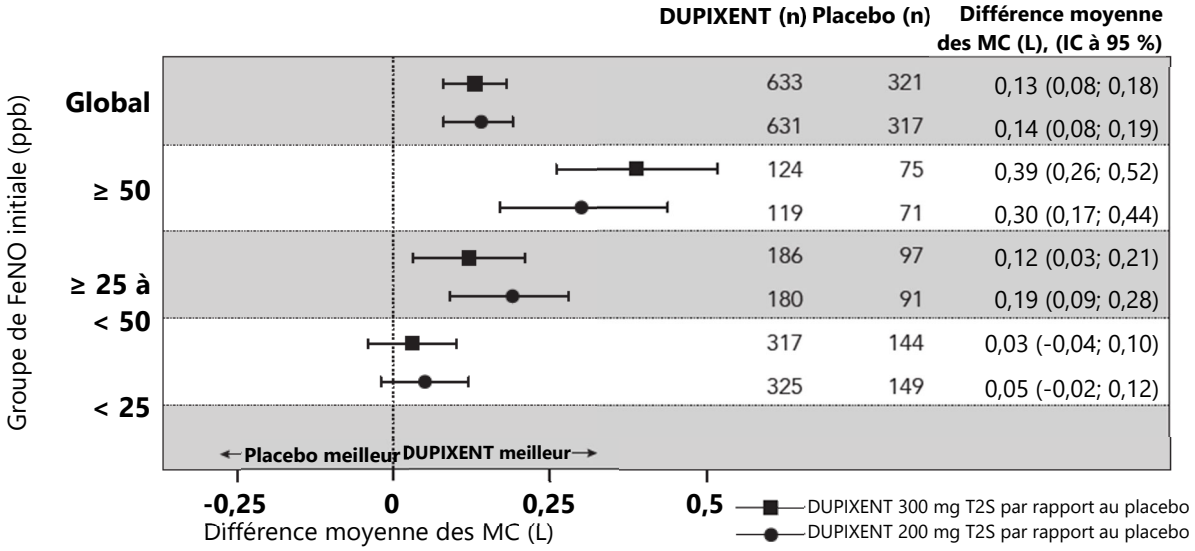
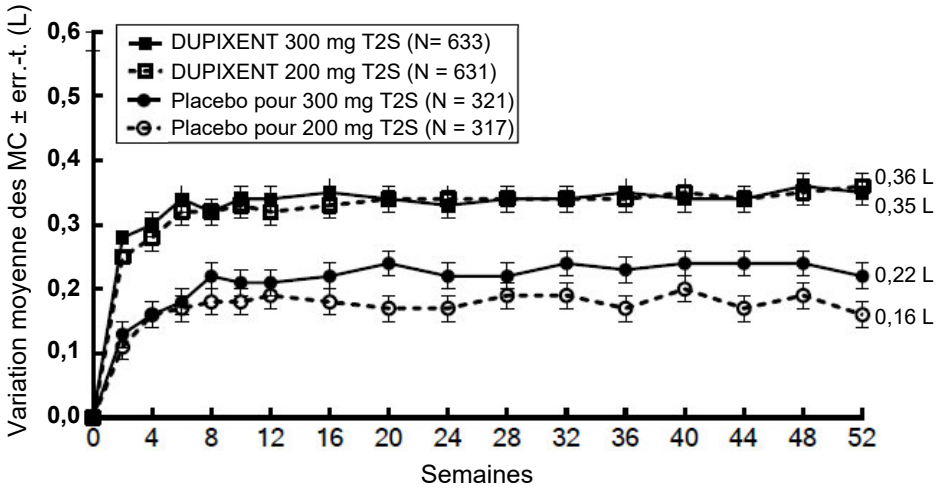


Figure 5 – Différence moyenne (MC) quant à la variation du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur entre le départ et la semaine 12 vs le placebo en fonction de la FeNO initiale (ppb) chez les sujets de l'étude QUEST



L'amélioration du VEMS sur 52 semaines chez l'ensemble de la population de l'étude QUEST est représentée à la **Figure 6.**

Figure 6 – Variation moyenne au fil du temps du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur (L) par rapport au départ durant l'étude QUEST (population en intention de traiter)



<u>Symptômes d'asthme et qualité de vie</u>

Les scores ACQ-5 et AQLQ(S) ont été évalués à la fin des 52 semaines de l'étude QUEST. La réponse était définie par une augmentation d'au moins 0,5 point du score initial (échelle de 0 à 6 pour l'ACQ-5 et de 1 à 7 pour l'AQLQ[S]).

Dans l'ensemble de la population de l'étude QUEST, le taux de réponse selon le questionnaire ACQ-5 a été de 69 % dans les deux groupes de sujets qui recevaient Dupixent, soit à raison de 200 ou de 300 mg T2S, alors qu'il a respectivement été de 62 % et de 63 % chez les sujets qui recevaient les placebos correspondants à ces deux doses. Le taux de réponse selon le questionnaire AQLQ(S) a été de 62 % dans les groupes sous Dupixent à 200 et à 300 mg T2S, alors qu'il a respectivement été de 54 % et de 57 % dans les groupes sous les placebos correspondants. Chez les sujets dont le taux initial d'éosinophiles sanguins était ≥ 300 cellules/µl, les taux de réponse selon les questionnaires ACQ-5 et AQLQ(S) correspondaient à ceux observés chez l'ensemble de la population.

Réduction de la dose de corticostéroïdes oraux (VENTURE)

La réduction moyenne en pourcentage de la dose quotidienne de CSO entre le départ et la semaine 24 a été de 70,1 % (médiane de 100 %) chez les sujets qui recevaient la dose recommandée de Dupixent comparativement à 41,9 % (médiane de 50 %) chez ceux qui recevaient le placebo. Des réductions de la dose de CSO de 50 % ou plus ont été observées chez 82 (79,6 %) des sujets qui recevaient Dupixent comparativement à 57 (53,3 %) sujets qui recevaient le placebo. La proportion de sujets dont la dernière dose moyenne de CSO était inférieure à 5 mg à la semaine 24 s'est établie à 69 % dans le groupe Dupixent et à 33 % dans le groupe placebo. Seuls les sujets dont la dose quotidienne initiale était de 30 mg ou moins étaient admissibles à une réduction de 100 % de leur dose de CSO durant l'étude. Dans ce groupe, 52,8 % (54 sur 103) des sujets traités par Dupixent et 29,2 % (31 sur 106) recevant le placebo ont obtenu une réduction de 100 % de leur dose de CSO.

La fréquence annualisée des exacerbations graves a été de 0,65 événement chez les sujets sous Dupixent et de 1,60 événement chez ceux sous placebo; une exacerbation était définie comme une augmentation de la dose de CSO pendant ≥ 3 jours. La variation moyenne (MC) du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur entre le départ et la semaine 24 a été de 0,22 L dans le groupe Dupixent et de 0,01 L dans le groupe placebo. Les variations des scores ACQ-5 et AQLQ(S) correspondaient à celles observées dans l'étude QUEST.

Étude de prolongation à long terme (TRAVERSE)

L'innocuité à long terme de Dupixent a été évaluée dans le cadre de l'étude de prolongation ouverte menée auprès de 2193 adultes et 89 adolescents (âgés de 12 à 17 ans) atteints d'asthme modéré à sévère, y compris 185 adultes atteints d'asthme nécessitant une corticothérapie orale, ayant participé aux essais cliniques antérieurs sur Dupixent (étude TRAVERSE). À titre de critère secondaire, l'efficacité a été évaluée sur une période allant jusqu'à 96 semaines et s'est révélée comparable à celle observée au cours des études pivots. Ainsi, les adultes atteints d'asthme nécessitant une corticothérapie orale ont obtenu des résultats relatifs à l'efficacité qui concordaient avec ceux des études pivots, et ce, jusqu'à 96 semaines durant, malgré une diminution ou l'arrêt de la corticothérapie orale.

Enfants (âgés de 6 à 11 ans)

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude
L'efficacité et l'innocuité de Dupixent chez les enfants ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique menée à double insu, contrôlée par placebo et avec répartition aléatoire pendant 52 semaines chez 408 patients de 6 à 11 ans atteints d'asthme modéré à sévère traités par un CSI à dose moyenne ou élevée jumelé à un autre médicament de prévention ou par un CSI à dose élevée seul. Les patients ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir Dupixent (N = 273) ou un placebo apparié (N = 135) toutes les deux semaines à une dose déterminée en fonction de leur poids corporel, soit 100 mg T2S chez les enfants pesant ≤ 30 kg ou 200 mg T2S chez ceux pesant > 30 kg. Deux

populations faisant l'objet de l'analyse principale de l'efficacité : 1) les sujets dont le taux initial d'éosinophiles sanguins était ≥300 cellules/µl, et 2) ceux qui présentaient un taux initial d'éosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/µl ou une FeNO ≥ 20 parties par milliard (ppb). La majorité des patients dont la FeNO était ≥ 20 ppb affichaient un taux d'éosinophiles ≥ 150 cellules/µl (184/203). La fréquence annualisée des exacerbations graves durant la période de traitement de 52 semaines contrôlée par placebo constituait le critère d'évaluation principal de l'étude. Une exacerbation grave était définie comme une aggravation de l'asthme exigeant l'administration d'une corticothérapie à action générale pendant au moins 3 jours, l'hospitalisation du patient ou une visite aux urgences pour cause d'asthme commandant le recours à une corticothérapie à action générale. Le critère d'évaluation secondaire clé était la variation du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur en pourcentage de la valeur théorique entre le départ et la semaine 12.

L'efficacité réelle de Dupixent à 300 mg T4S observée chez les enfants de 6 à 11 ans pesant de 15 à < 60 kg a été extrapolée à partir des données relatives à l'efficacité observée aux doses de 100 mg T2S et de 200 mg T2S durant l'étude VOYAGE, appuyée par des analyses pharmacocinétiques de population (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Les caractéristiques démographiques et initiales des sujets admis à l'étude VOYAGE sont présentées dans le **Tableau 6**.

Tableau 6 – Caractéristiques démographiques et initiales des sujets admis à l'étude VOYAGE

Paramètre	**Population en IdT (N = 408)**
Âge moyen, ans (é.-t.)	8,9 (1,6)
Femmes (%)	60,5
Race blanche (%)	88,2
Poids corporel moyen (kg)	35,91
Nbre moyen d'exacerbations dans l'année précédente (± é.-t.)	2,44 (2,18)
Emploi d'un CSI à dose élevée (%)	44,1
VEMS (L) avant l'administration de la dose au départ (± é.-t.)	1,48 (0,41)
Pourcentage moyen de la valeur théorique du VEMS (± é.-t.)	78,07 (14,72)
Réversibilité, % (± é.-t.)	19,58 (20,76)
Score ACQ-7-IA moyen (± é.-t.)	2,13 (0,73)
Score PAQLQ(S)-IA moyen (± é.-t.)	4,91 (1,13)
Antécédents d'affections atopiques, % global (DA, %; RA, %)	92,4 (36,3, 81,9)
Nbre total médian d'IgE, UI/ml (± é.-t.)	792,28 (1093,46)

FeNO moyenne, ppb (± é.-t.)	27,71 (23,84)
Patients présentant une FeNO ≥ 20 ppb, %	49,7
Taux initial moyen d'éosinophiles sanguins, cellules/µl (± é.-t.)	500 (400)
Patients ayant un taux initial d'éosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/µl, % ≥ 300 cellules/µl, %	 81,1 63,5

CSI = corticostéroïde inhalé; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde; ACQ-7-IA = Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered; PAQLQ(S)-IA = Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities–Interviewer Administered; DA = dermatite atopique; RA = rhinite allergique; FeNO = fraction de monoxyde d'azote dans l'air expiré

Résultats de l'étude

VOYAGE

Les résultats relatifs à la fréquence annualisée des exacerbations graves de l'asthme durant la période de traitement de 52 semaines contrôlée par placebo et les résultats quant à la variation du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur en pourcentage de la valeur théorique entre le départ et la semaine 12 chez les patients qui présentaient un taux initial d'éosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/µl ou une FeNO ≥ 20 ppb sont présentés au **Tableau 22**. Dans cette population, la variation moyenne (MC) du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur entre le départ et la semaine 12 s'est établie à 0,22 L dans le groupe sous Dupixent et à 0,12 L dans le groupe placebo. L'effet du traitement obtenu à la semaine 52 concordait avec les résultats observés à la semaine 12.

Tableau 22 – Fréquence des exacerbations graves et variation moyenne du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur en pourcentage de la valeur théorique depuis le départ et par rapport au placebo durant l'étude VOYAGE

Traitement	**EOS ≥ 150 cellules/µl ou FeNO ≥ 20 ppb**		
Fréquence annualisée des exacerbations graves sur 52 semaines			
	N	**Taux, % (IC à 95 %)**	**Rapport des taux (IC à 95 %)**
Dupixent 100 mg T2S (< 30 kg)/ 200 mg T2S (≥ 30 kg)	236	0,305 (0,223, 0,416)	0,407 (0,274, 0,605)
Placebo	114	0,748 (0,542, 1,034)	
Variation moyenne du VEMS en pourcentage de la valeur théorique entre le départ et la semaine 12			
	N	Δ moyenne (MC) du VEMS en pourcentage de la valeur théorique depuis le départ	**Différence moyenne (MC) par rapport au placebo (IC à 95 %)**

Dupixent 100 mg T2S (< 30 kg)/ 200 mg T2S (≥ 30 kg)	229	10,53	5,21 (2,14, 8,27)
Placebo	110	5,32	

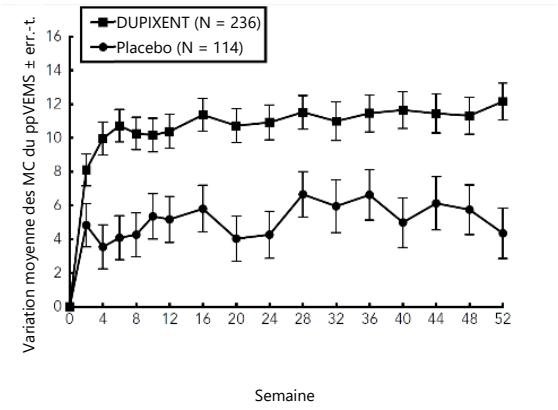
Une procédure hiérarchique d'analyse a été utilisée afin de réduire au minimum le risque d'erreur de type I. La fréquence annualisée des exacerbations graves corrigée a été obtenue à l'aide d'un modèle binomial négatif reposant sur le nombre total d'événements comme variable de réponse; les covariables retenues étaient le traitement, l'âge, le groupe de poids au départ, la région géographique, le taux initial d'éosinophiles sanguins, la FeNO initiale, la dose initiale de CSI et le nombre d'exacerbations graves dans l'année précédant la participation à l'étude. La durée du suivi normalisée par transformation logarithmique constituait une variable de décalage. Les valeurs de la variation moyenne (MC) et de la différence moyenne (MC) vs le placebo ont été obtenues à l'aide d'un modèle mixte de mesures répétées (MMMR) reposant sur la variation du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur en pourcentage de la valeur théorique entre le départ et la semaine 12 comme variable de réponse; les covariables retenues étaient le traitement, le groupe de poids au départ, la région géographique, l'origine ethnique, le taux initial d'éosinophiles sanguins, la FeNO initiale, la dose initiale de CSI, la visite, l'interaction entre le traitement et la visite, le VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur en pourcentage de la valeur théorique, et l'interaction entre la valeur initiale et la visite.

Les résultats obtenus pour le critère principal et le critère secondaire clé chez les patients dont le taux initial d'éosinophiles sanguins était ≥ 300 cellules/µl concordaient avec ceux obtenus chez les patients qui présentaient un taux initial d'éosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/µl ou une FeNO ≥ 20 ppb.

Dans les analyses de sous-groupes, les résultats pour le traitement par Dupixent obtenus en fonction du taux initial d'éosinophiles ou de la FeNO initiale étaient comparables à ceux obtenus dans les essais menés chez les adolescents (de 12 à 17 ans) et les adultes; ces résultats sont décrits pour les populations d'adultes et d'adolescents (de 12 à 17 ans) atteints d'asthme présentés ci-dessus.

La variation du VEMS en pourcentage de la valeur théorique observée sur 52 semaines durant l'étude VOYAGE dans la population définie par un taux initial d'éosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/µl ou une FeNO ≥ 20 ppb est présentée à la **Figure 7.**

Figure 7 – Variation moyenne au fil du temps du VEMS (L) avant la prise d'un bronchodilatateur en pourcentage de la valeur théorique durant l'étude VOYAGE (taux initial d'éosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/µl ou FeNO ≥ 20 ppb)



Les scores ACQ-7-IA et PAQLQ(s)-IA ont été évalués après 24 semaines lors de l'étude VOYAGE. La réponse était définie par une augmentation d'au moins 0,5 point du score initial (échelle de 0 à 6 pour l'ACQ-7-IA et de 1 à 7 pour le PAQLQ[S]). Dans la population de l'étude VOYAGE définie par un taux initial d'éosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/µl ou une FeNO ≥ 20 ppb, le taux de réponse selon le questionnaire ACQ-7-IA a été de 79,2 et de 69,3 % chez les sujets sous Dupixent et sous placebo, respectivement; le taux de réponse selon le questionnaire PAQLQ(S)-IA s'est quant à lui établi à 73,0 et à 65,4 % avec Dupixent et le placebo, respectivement.

Étude de prolongation à long terme (EXCURSION)

L'innocuité à long terme de Dupixent a été évaluée dans le cadre d'une étude de prolongation menée en mode ouvert (EXCURSION) chez 365/408 (89 %) participants (âgés de 6 à < 12 ans) atteints d'asthme modéré à sévère ayant terminé l'essai clinique précédent sur le dupilumab (VOYAGE). À titre de critère secondaire, l'efficacité a été évaluée sur une période allant jusqu'à 52 semaines et les résultats se sont révélés comparables à ceux observés au cours de l'étude pivot.

14.1.3 - Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Le programme de développement clinique sur la rhinosinusite chronique avec polypes nasaux (RSC-PN) comprenait deux études multicentriques contrôlées par placebo, à double insu et avec répartition aléatoire et groupes parallèles (études SINUS-24 et SINUS-52) menées auprès de 724 sujets âgés de 18 ans ou plus qui recevaient un traitement de fond par un corticostéroïde administré par voie intranasale. Les populations de ces études comptaient notamment des sujets qui étaient atteints d'une RSC-PN sévère malgré le recours à une chirurgie nasosinusienne ou à une corticothérapie à action générale au cours des 2 années précédentes, ou qui étaient atteints d'une RSC-PN sévère mais ne remplissaient pas les conditions requises pour recevoir un tel traitement. Les patients atteints de rhinosinusite chronique sans polypes nasaux n'étaient pas admis dans ces études. Les sujets pouvaient recevoir un traitement de secours, à savoir une corticothérapie à action générale ou un traitement chirurgical, au cours de ces études si l'investigateur jugeait une telle intervention utile. Lors de l'étude SINUS-24, 276 sujets ont été répartis au hasard pour recevoir 300 mg de Dupixent (N = 143) ou un placebo (N = 133) toutes les 2 semaines pendant 24 semaines. Lors de l'étude SINUS-52, 448 sujets ont été répartis au hasard pour recevoir 300 mg de Dupixent (N = 150) toutes les 2 semaines pendant 52 semaines; 300 mg de Dupixent (N = 145) toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 24, puis 300 mg de Dupixent toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 52; ou un placebo (N = 153). Tous les sujets présentaient des signes évocateurs d'une opacification des sinus à l'examen tomodensitométrique des sinus paranasaux selon la classification de Lund-MacKay (score TDM de LMK), et une opacification de tous les sinus a été constatée chez 73 à 90 % d'entre eux. Les sujets ont été stratifiés en fonction de leurs antécédents chirurgicaux et de leurs antécédents d'asthme/de maladie respiratoire exacerbée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (MREAINS) concomitants. En tout, 63 % des sujets ont fait état d'antécédents de chirurgie sinusienne (2,0 chirurgies antérieures en moyenne), 74 % avaient utilisé des corticostéroïdes à action générale au cours des 2 années précédentes (1,6 corticothérapie à action générale en moyenne au cours des 2 années précédentes), 59 % avaient un asthme concomitant et 28 % avaient une MREAINS.

Les coparamètres d'évaluation principaux de l'efficacité étaient la variation du score d'évaluation endoscopique des polypes nasaux (NPS) (échelle allant de 0 à 8) entre le début et la semaine 24 de

l'étude, tel qu'il avait été déterminé à l'insu par un comité d'évaluation central, et la variation du score moyen relatif à la congestion/l'obstruction nasale sur 28 jours (échelle allant de 0 à 3) entre le début et la semaine 24 de l'étude, tel qu'il avait été établi par les sujets dans un journal quotidien. Dans le cas du score NPS, les polypes présents dans chaque cavité nasale ont été évalués sur une échelle catégorique (où 0 = absence de polypes; 1 = présence dans le méat nasal moyen de petits polypes n'atteignant pas le bord inférieur du cornet nasal moyen; 2 = polypes dépassant le bord inférieur du cornet nasal moyen; 3 = polypes volumineux atteignant le bord inférieur du cornet nasal inférieur ou polypes situés médialement par rapport au cornet nasal moyen; 4 = polypes volumineux obstruant complètement la cavité nasale inférieure). Le score NPS bilatéral correspondait à la somme des scores NPS établis pour les cavités nasales gauche et droite. La sévérité de la congestion nasale était évaluée tous les jours par les sujets sur une échelle catégorique allant de 0 à 3 (0 = absence de symptômes; 1 = symptômes légers; 2 = symptômes modérés; 3 = symptômes sévères).

Dans les deux études, les critères secondaires clés évalués à la semaine 24 comprenaient les variations par rapport au départ du score TDM de LMK, du score au test d'identification des odeurs de l'Université de la Pennsylvanie (*University of Pennsylvania smell identification test,* UPSIT), du score relatif à la perte quotidienne de l'odorat et du score SNOT-22 (22-item sino-nasal outcome test; questionnaire sur le retentissement des symptômes nasosinusiens à 22 items). Le score TDM de LMK est le résultat d'une évaluation de l'opacification de chaque sinus sur une échelle allant de 0 à 2 (où 0 = sinus normal; 1 = opacification partielle; 2 = opacification complète). Le score unilatéral maximal est de 12 points, et le score bilatéral (total), de 24 points (plus le score est élevé, plus l'opacification est importante). L'olfaction a été évaluée au moyen du test UPSIT, un test d'identification de 40 odeurs (score compris entre 0 et 40) qui a permis de faire la distinction entre les sujets (microsmie légère [score de 31 à 34], modérée [score de 26 à 30] ou sévère [score de 19 à 25]) ou anosmie [score de 0 à 18]). Les sujets ont évalué tous les matins la perte quotidienne de l'odorat sur une échelle allant de 0 à 3 (0 = aucun symptôme; 1 = symptômes légers; 2 = symptômes modérés; 3 = symptômes sévères). Le score SNOT-22 évalue les symptômes de la RSC-PN et leur retentissement; pour ce faire, le patient attribue à chacun des 22 items d'un questionnaire un score allant de 0 (aucun problème) à 5 (problème très grave), le score total pouvant aller de 0 à 110. Le questionnaire portait sur les symptômes des 2 semaines précédentes. La proportion des sujets des deux études groupées ayant eu besoin d'un traitement de secours, à savoir une corticothérapie à action générale et/ou une chirurgie nasosinusienne, a aussi été évaluée.

Les caractéristiques démographiques et initiales des patients de ces deux études sont présentées dans le **Tableau 23**.

Tableau 23 – Caractéristiques démographiques et initiales des patients des études sur la RSC-PN

Paramètre	SINUS-24 (N = 276)	SINUS-52 (N = 448)
Âge moyen, ans (é.-t.)	50,49 (13,39)	51,95 (12,45)
Hommes, %	57,2	62,3
Durée moyenne de la RSC-PN, ans (é.-t.)	11,11 (9,16)	10,94 (9,63)
Sujets ayant subi ≥ 1 chirurgie antérieure, %	71,7	58,3
Sujets ayant utilisé des corticostéroïdes à action générale au cours des 2 années précédentes, %	64,9	80,1
Score NPS bilatéral moyen[a](é.-t.), min.-max. : 0-8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Score moyen relatif à la congestion nasale[a] (é.-t.), min.-max. : 0-3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Score TDM de LMK bilatéral moyen[a](é.-t.), min.-max. : 0-24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Score UPSIT moyen (test de l'odorat)[a] (é.-t.), min.-max. : 0-40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Score moyen relatif à la perte de l'odorat[a] (matin), (é.-t.), min.-max. : 0-3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Score SNOT-22 total moyen[a] (é.-t.), min.-max. : 0-110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Nombre moyen d'éosinophiles dans le sang (cellules/µl) (é.-t.)	437 (333)	431 (353)
Nombre total moyen d'IgE, UI/ml (é.-t.)	201,37 (281,50)	211,79 (257,38)
Antécédents médicaux d'affections atopiques (maladie inflammatoire de type 2) % Global	75,4%	82,4%
Asthme, %	58,3	59,6
MREAINS, %	30,4	26,8

[a] Plus le score est élevé, plus la maladie est sévère, exception faite du score UPSIT (plus il est élevé, moins la maladie est sévère); é.-t. = écart-type; AM = Matin; NPS = score relatif aux polypes nasaux; score TDM de LMK = score à l'examen tomodensitométrique des sinus paranasaux selon la classification de Lund-MacKay; UPSIT = University of Pennsylvania smell identification test; SNOT-22 = questionnaire sur le retentissement des symptômes nasosinusiens à 22 items; MREAINS = asthme/maladie respiratoire exacerbée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Résultats de l'étude

Les résultats obtenus pour les critères principaux et secondaires des études sur la RSC-PN sont répertoriés dans le **Tableau 7.**

Tableau 7 – Résultats obtenus pour les critères principaux et secondaires à la semaine 24 des essais sur la RSC-PN

	Étude SINUS-24					**Étude SINUS-52**				
	Placebo (n = 133)		**Dupixent à 300 mg T2S (n = 143)**		**Variation moyenne (IC à 95 %)**	**Placebo (n = 153)**		**Dupixent à 300 mg T2S (n = 295)**		**Variation moyenne (IC à 95 %)**
Critères d'évaluation principaux										
Scores	Score initial moyen	Variation moyenne (MC)	Score initial moyen	Variation moyenne (MC)		Score initial moyen	Variation moyenne (MC)	Score initial moyen	Variation moyenne (MC)	
Score NPS	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)
Score relatif à la 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										
Scores	Score initial moyen	Variation moyenne (MC)	Score initial moyen	Variation moyenne (MC)		Score initial moyen	Variation moyenne (MC)	Score initial moyen	Variation moyenne (MC)	
Score TDM de LMK	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 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)
Score relatif à la 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)
Score 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)

CN = congestion nasale; NPS = score relatif aux polypes nasaux; score TDM de LMK = score bilatéral à l'examen tomodensitométrique des sinus paranasaux selon la classification de Lund-MacKay; SNOT-22 = questionnaire sur le retentissement des symptômes nasosinusiens à 22 items; UPSIT = University of Pennsylvania smell identification.
($p < 0,0001$ dans tous les cas). Une procédure hiérarchique d'analyse a été utilisée afin de réduire au minimum le risque d'erreur de type I dans chacune des études. Les données recueillies après l'abandon du traitement ont été incluses dans les analyses. Dans le cas des sujets qui ont subi une chirurgie nasosinusienne ou qui ont reçu une corticothérapie à action générale pour quelque raison que ce soit, les données recueillies après l'intervention chirurgicale ou la corticothérapie n'ont pas été utilisées, et les valeurs correspondant aux pires résultats obtenus entre le début de l'étude et l'intervention chirurgicale ou la corticothérapie ont été utilisées par la suite. Les données manquantes ont été attribuées par imputation multiple.

Une réduction du score considéré dénote une amélioration de l'état du patient, exception faite du score UPSIT, qui augmente en cas d'amélioration de l'état du patient.

Les résultats de l'étude SINUS-52 obtenus à la semaine 52 sont indiqués dans le **Tableau 8.**

Tableau 8 - Résultats relatifs à l'efficacité à la semaine 52 de l'étude SINUS-52

	Placebo (n = 153)		**Dupixent 300 mg T2S (n = 150)**		**Variation moyenne (IC à 95 %)**
	Score initial moyen	Variation moyenne (MC)	Score initial moyen	Variation moyenne (MC)	
Score NPS	5,96	0,15	6,07	-2,24	-2,40 (-2,77, -2,02)
Score relatif à la CN	2,38	-0,37	2,48	-1,35	-0,98 (-1,17, -0,79)
Score SNOT-22	53,48	-8,88	50,16	-29,84	-20,96 (-25,03, -16,89)

Une réduction du score considéré dénote une amélioration
CN = congestion nasale, NPS = score relatif aux polypes nasaux; SNOT-22 = questionnaire sur le retentissement des symptômes nasosinusiens à 22 items. ($p < 0,0001$ dans tous les cas). Une procédure hiérarchique d'analyse a été utilisée afin de réduire au minimum le risque d'erreur de type I dans chacune des études. Les données recueillies après l'abandon du traitement ont été incluses dans les analyses. Dans le cas des sujets qui ont subi une chirurgie nasosinusienne ou qui ont reçu une corticothérapie à action générale pour quelque raison que ce soit, les données recueillies après l'intervention chirurgicale ou la corticothérapie n'ont pas été utilisées, et les valeurs correspondant aux pires résultats obtenus entre le début de l'étude et l'intervention chirurgicale ou la corticothérapie ont été utilisées par la suite. Les données manquantes ont été attribuées par imputation multiple

Des différences statistiquement significatives ont été observées quant à l'amélioration du score NPS bilatéral à la semaine 24 des études SINUS-24 et SINUS-52, et à la semaine 52 de l'étude SINUS-52 chez les sujets qui ont reçu Dupixent de façon continue (voir la **Figure 7** et la **Figure 8**). Dans l'étude SINUS-24, cet effet thérapeutique s'est atténué au fil du temps au cours de la période post-thérapeutique (c.-à-d. la période allant de la semaine 24 à la semaine 48), durant laquelle les patients ne recevaient plus Dupixent (voir la **Figure** 8).

Figure 8 – Variation moyenne (MC) du score NPS bilatéral (évaluation endoscopique des polypes nasaux) du début jusqu'à la semaine 48 de l'étude SINUS-24 (population en IdT).

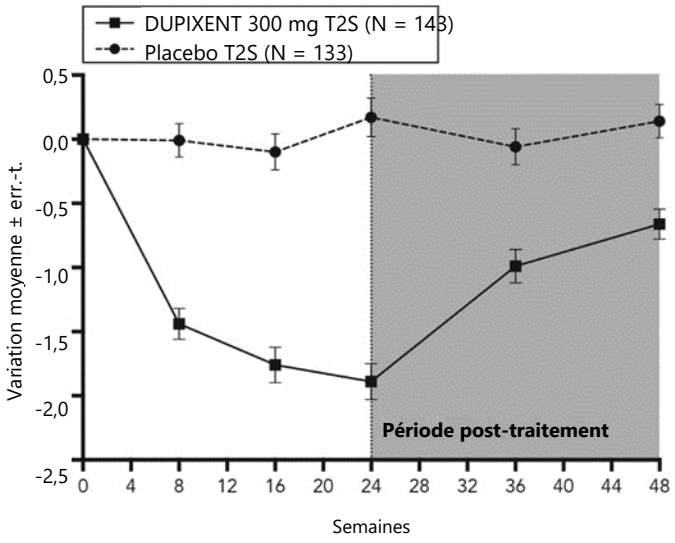
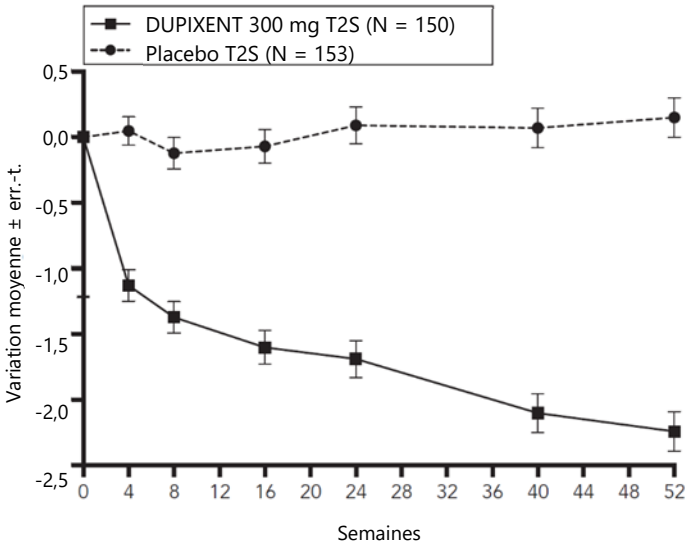


Figure 9 – Variation moyenne (MC) du score NPS bilatéral (évaluation endoscopique des polypes nasaux) du début jusqu'à la semaine 52 de l'étude SINUS-52 (population en IdT)..



Des différences statistiquement significatives ont été observées quant à l'amélioration du score relatif à la CN à la semaine 24 des études SINUS-24 et SINUS-52, et à la semaine 52 de l'étude SINUS-52 chez les sujets qui ont reçu Dupixent de façon continue (voir la **Figure 9** et la **Figure 10**). Dans l'étude SINUS-24, cet effet thérapeutique s'est atténué au fil du temps au cours de la période post-thérapeutique (c.-à-d. la période allant de la semaine 24 à la semaine 48, durant laquelle les patients ne recevaient plus Dupixent) (voir la **Figure 10**).

Figure 10 – Variation moyenne (MC) du score relatif à la congestion nasale du début jusqu'à la semaine 48 de l'étude SINUS-24 (population en IdT).

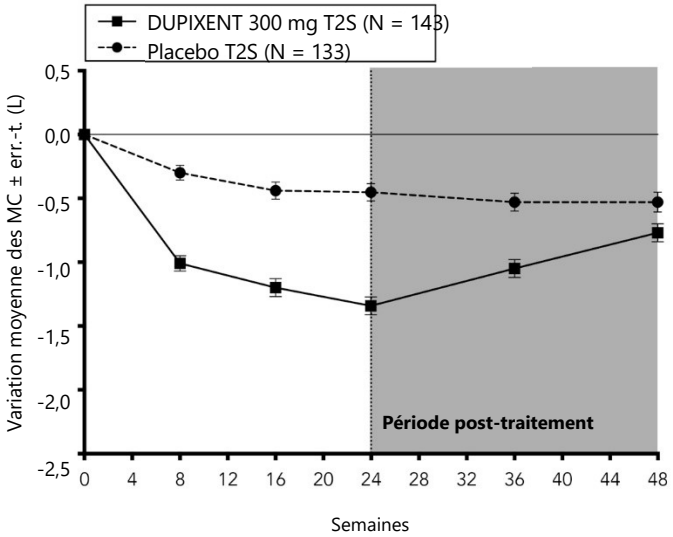
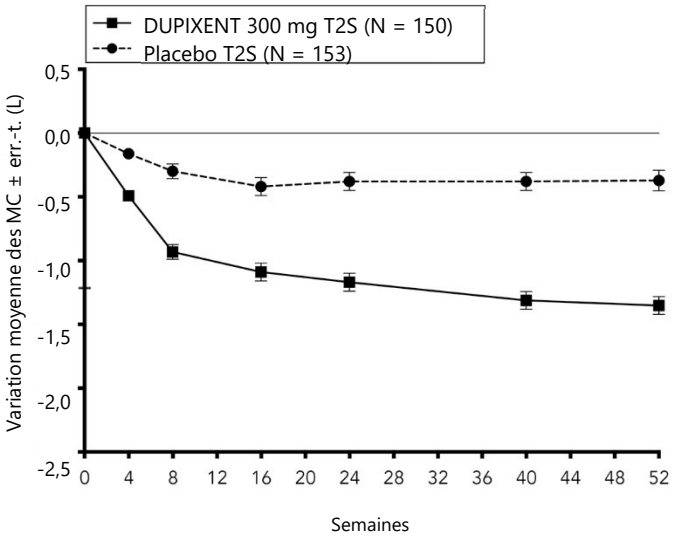


Figure 11 – Variation moyenne (MC) du score relatif à la congestion nasale du début jusqu'à la semaine 52 de l'étude SINUS-52 (population en IdT).



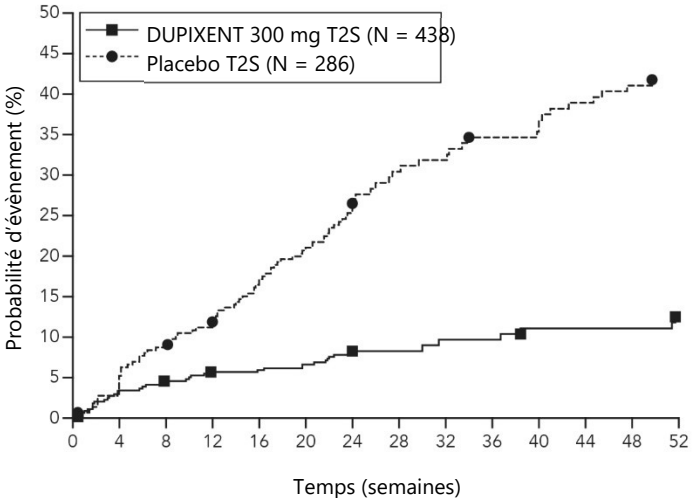
Les variations du score TDM de LMK, du score UPSIT et du score relatif à la perte de l'odorat à la semaine 52 concordaient avec les résultats observés à la semaine 24.

Selon les résultats de l'analyse prédéterminée des données groupées des deux études corrigés en fonction de la multiplicité des comparaisons (jusqu'à la semaine 24 pour l'étude SINUS-24 et jusqu'à la semaine 52 pour l'étude SINUS-52), le traitement par Dupixent a entraîné une réduction significative de l'utilisation des corticostéroïdes à action générale et de la nécessité d'avoir recours à une chirurgie nasosinusienne (réellement effectuée ou prévue), comparativement au placebo (RRI de 0,24; IC à 95 % : de 0,17 à 0,35) (voir la **Figure 11**).

Selon les résultats de l'analyse des données groupées, la proportion de sujets ayant eu besoin de recourir à des corticostéroïdes à action générale au cours de la période de 52 semaines s'établissait à 12,3 % dans le groupe Dupixent et à 38,0 % dans le groupe placebo. La proportion de sujets ayant eu

besoin de recourir à une chirurgie nasosinusienne au cours de la période de 52 semaines s'établissait à 1,2 % dans le groupe Dupixent et à 10,2 % dans le groupe placebo.

Figure 12 – Courbe de Kaplan-Meier du temps écoulé avant la première utilisation de corticostéroïdes à action générale et/ou la première chirurgie nasosinusienne pendant la période de traitement; population en IdT (données groupées des études SINUS-24 et SINUS-52)



	Nombre à risque					
DUPIXENT 300 mg T2S	438	416	411	376	129	100
Placebo T2S	286	260	253	187	93	61

Les variations du score NPS, du score relatif à la congestion nasale et du score TDM de LMK en faveur du dupilumab étaient semblables chez tous les sujets atteints de RSC-PN, que ceux-ci aient un asthme concomitant ou non.

Chez les sujets atteints de RSC-PN et d'asthme concomitant, les améliorations du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur correspondaient à celles qui avaient été observées dans le cadre du programme de développement clinique sur le traitement de l'asthme.

14.1.4 - Œsophagite à éosinophiles

Adultes et adolescents (âgés de 12 à ≤ 18 ans)

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Le programme de développement portant sur l'œsophagite à éosinophiles (OE) comprenait un protocole en trois parties jusqu'à 52 semaines (TREET) composé de deux études de traitement distinctes, randomisées, à double insu, en groupes parallèles, multicentriques, contrôlées par placebo, d'une durée de 24 semaines (TREET partie A et TREET partie B) suivies d'une étude de prolongation en ouvert du traitement actif de 28 semaines (TREET partie C) menées chez des patients adultes et adolescents (âgés de 12 à 17 ans) pesant au moins 40 kg. Les patients devaient présenter ≥ 15 éosinophiles intraépithéliaux par champ à fort grossissement (éos/hpf) après un cycle d'au moins 8 semaines d'inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à dose élevée avant ou pendant la période de sélection et un score dans le questionnaire sur les symptômes de dysphagie (DSQ) ≥ 10 sur une échelle de 0 à 84. Les patients qui terminaient les 24 semaines de la période de traitement à double insu des parties A ou B avaient la possibilité de s'inscrire à une étude de prolongation du traitement actif de 28 semaines (TREET partie C).

Dans la partie A, 81 patients au total (61 adultes et 20 adolescents) ont été randomisés (1:1) pour recevoir 300 mg de Dupixent toutes les semaines ou un placebo. Dans la partie B, 159 patients au total (107 adultes et 52 adolescents) ont été randomisés (1:1) pour recevoir 300 mg de Dupixent toutes les semaines ou un placebo. Un traitement de secours par corticostéroïdes systémiques ou topiques avalés ou une dilatation œsophagienne d'urgence était autorisé pendant l'étude à la discrétion du chercheur.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité dans les parties A et B étaient (i) la proportion de patients obtenant une numération maximale des éosinophiles intraépithéliaux œsophagiens ≤ 6 éos/hpf (c.-à-d., rémission histologique) à la semaine 24; et (ii) la variation absolue du score DSQ signalé par le patient entre la référence et la semaine 24. Le score de référence endoscopique de l'OE (EoE-EREFS), qui évalue les caractéristiques inflammatoires et endoscopiques de remodelage de l'OE, notamment l'œdème, les anneaux, les exsudats, les sillons et la sténose, constituait un critère d'évaluation secondaire.

Les caractéristiques démographiques et initiales des sujets admis aux parties A et B de l'étude TREET sont présentées dans le **Tableau 26**.

Tableau 26 - Caractéristiques démographiques et initiales (TREET, parties A et B)

Paramètre	**TREET, partie A (N = 81)**	**TREET, partie B (N = 159)**
Âge (années), moyenne (é.-t.)	31,5 (14,3)	28,3 (13,1)
Hommes, %	60,5	67,9
Race blanche (%)	96,3	89,9
Poids (kg), moyenne (é.-t.)	77,8 (21,0)	77,3 (20,4)
IMC (kg/m^2), moyenne (é.-t.)	26,1 (6,3)	25,9 (6,4)
Durée de l'OE (années), moyenne (é.-t.)	5,01 (4,3)	5,39 (4,6)
Utilisation antérieure de corticostéroïdes topiques avalés (%)	74,1	69,8
Dilatations œsophagiennes antérieures (%)	43,2	37,1
Utilisation d'IPP à la randomisation (%)	67,9	73,6
Régime d'élimination des aliments à la sélection (%)	40,7	37,7
Score DSQ (0 à 84[a]), moyenne (é.-t.)	33,6 (12,4)	37,2 (10,7)
Numération maximale des éosinophiles intraépithéliaux œsophagiens dans 3 régions, moyenne (é.-t.)	89,3 (48,3)	86,8 (44,0)
Numération moyenne des éosinophiles intraépithéliaux œsophagiens dans 3 régions, moyenne (é.-t.)	64,3 (37,6)	59,7 (30,9)
Score total EREFS [0 à 18[a]], moyenne (é.-t.)	6,3 (2,8)	7,0 (3,2)

[a] Des scores plus élevés indiquent une plus grande sévérité de la maladie

é.-t. = écart-type

Résultats de l'étude
Dans les parties A et B de l'étude TREET, une plus grande proportion de sujets randomisés dans le groupe Dupixent a obtenu une rémission histologique (numération maximale des éosinophiles intraépithéliaux œsophagiens ≤ 6 éos/hpf) par rapport à ceux du groupe placebo à la semaine 24. Les résultats de l'étude TREET, parties A et B sont présentés dans le **Tableau 27**.

Tableau 27: Résultats d'efficacité de Dupixent à la semaine 24 chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'OE (étude TREET, parties A et B)

	TREET, partie A[a]			**TREET, partie B[a]**		
	Dupixent 300 mg TS N = 42	**Placebo N = 39**	**Différence vs placebo (IC à 95 %)[b]**	**Dupixent 300 mg TS N = 80**	**Placebo N = 79**	**Différence vs placebo (IC à 95 %)[b]**
Critères d'évaluation principaux						
Proportion de patients obtenant une rémission histologique (numération maximale des éosinophiles intraépithéliaux œsophagiens ≤ 6 éos/hpf), n (%)	25 (59,5)	2 (5,1)	55,3 (39,58, 71,04)[c]	47 (58,8)	5 (6,3)	53,5 (41,20, 65,79)[c]
Variation absolue du score DSQ (0 à 84[d]) par rapport au début, moyenne des MC (é.-t.)	-21,92 (2,53)	-9,60 (2,79)	-12,32 (-19,11, -5,54)[c]	-23,78 (1,86)	-13,86 (1,91)	-9,92 (-14,81, -5,02)[c]
Critère d'évaluation secondaire						
Variation absolue de l'EoE-EREFS (0 à 18[e]) par rapport au début, moyenne des MC (é.-t.)	-3,2 (0,41)	-0,3 (0,41)	-2,9 (-3,91, 1,84)c	-4,5 (0,36)	-0,6 (0,38)	-3,8 (-4,77, -2,93)

[a] Patients stratifiés à la randomisation en fonction de leur âge au moment de la visite de sélection (adultes vs adolescents) et selon l'utilisation actuelle d'un inhibiteur de la pompe à protons (oui vs non).

[b] Différence absolue de proportions pour les critères d'évaluation catégoriques et différence moyenne des MC pour les critères d'évaluation continus.

[c] Non significatif sur le plan statistique (p < 0,05). Pour la rémission histologique, la différence en pourcentage est estimée à l'aide de la méthode de Cochran-Mantel-Haenszel, avec un ajustement selon les facteurs de stratification à la randomisation. Pour la variation absolue du score DSQ, les variations moyennes des MC, les erreurs-types et les différences sont estimées à l'aide d'un modèle ANCOVA avec le groupe de traitement, les facteurs de stratification à la randomisation et la mesure à la référence comme covariables.

[d] Les scores DSQ bihebdomadaires totaux varient de 0 à 84; les scores plus élevés indiquent une fréquence et une sévérité plus élevées de la dysphagie.
[e] Les scores globaux de l'EoE-EREFS varient de 0 à 18; les scores plus élevés indiquent des caractéristiques inflammatoires endoscopiques et/ou de remodelage de l'œsophage moins favorables.

De plus, les patients randomisés dans le groupe Dupixent présentaient une variation favorable du score DSQ par rapport à ceux du groupe placebo à la semaine 24, ce qui représentait une amélioration significative sur le plan clinique chez les patients.

Parmi le sous-ensemble de sujets ayant terminé la partie A ou la partie B et ayant choisi de continuer à recevoir Dupixent dans la prolongation du traitement actif (partie C), la proportion de sujets ayant obtenu une rémission histologique à la semaine 52 était de 55,9 % (n = 19) et 84,6 % (n = 55), respectivement, tandis que la variation du score DSQ entre la référence (partie C) et la semaine 52 était de -1,75 point (n = 29) et -3,23 points (n = 54), respectivement.

Les patients randomisés dans le groupe Dupixent présentaient une variation favorable du score endoscopique de référence (EoE-EREFS) des caractéristiques inflammatoires et de remodelage de l'OE par rapport à ceux du groupe placebo à la semaine 24.

La proportion de patients obtenant une réponse histologique (numération maximale des éosinophiles intraépithéliaux œsophagiens < 15 éos/hpf) à la semaine 24 avec Dupixent était de 64,3 % dans la partie A et de 82,5 % dans la partie B, tandis que la proportion était de 7,6 % avec le placebo (dans les deux parties A et B).

Enfants (âgés de 1 à < 12 ans)

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'efficacité et l'innocuité de Dupixent ont été évaluées chez des sujets pédiatriques âgés de 1 à 11 ans atteints d'OE dans le cadre d'une étude en deux parties d'une durée maximale de 52 semaines (EoE KIDS) comprenant une phase de traitement multicentrique, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire, à double insu et en groupes parallèles de 16 semaines (partie A), suivie d'une phase de prolongation en ouvert de 36 semaines (partie B). Les patients devaient présenter ≥ 15 éosinophiles intraépithéliaux par champ à fort grossissement (éos/hpf) après un cycle d'au moins 8 semaines d'inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à dose élevée avant ou pendant la période de sélection et des antécédents de signes et symptômes d'OE.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans la partie A était la proportion de sujets obtenant une numération maximale d'éosinophiles intraépithéliaux œsophagiens ≤ 6 éos/hpf (c.-à-d., rémission histologique) à la semaine 16. La variation par rapport à la référence de la variation absolue du score de référence endoscopique de l'OE (EoE-EREFS) a été incluse comme critère d'évaluation secondaire. Les signes d'OE ont été mesurés à l'aide d'un résultat rapporté par l'observateur, le questionnaire pédiatrique sur les signes/symptômes d'OE, version destinée à l'aidant (*Pediatric EoE Questionnaire-Caregiver,* PESQ-C).

Dans la partie A, un total de 71 sujets ont été répartis aléatoirement (1:1) pour recevoir Dupixent ou le placebo pendant 16 semaines. Les schémas posologiques de Dupixent ont été déterminés en fonction du poids corporel : 100 mg T2S (≥ 5 à < 15 kg), 200 mg T2S (≥ 15 à < 30 kg) et 300 mg T2S (≥ 30 à < 60 kg). Les sujets qui terminaient les 24 semaines de la phase de traitement à double insu de la partie A avaient la possibilité de s'inscrire à une étude de prolongation du traitement actif de 36 semaines (partie B). Tous les sujets de la partie B ont reçu les schémas posologiques de Dupixent déterminés en fonction du poids décrits pour la partie A.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie pour les sujets de la partie A sont présentées dans le **Tableau 9**.

Tableau 9 : Données démographiques et caractéristiques initiales (EoE KIDS, partie A)

Paramètre	Placebo (N = 34)	Dupilumab (N = 37)
Âge (années), moyenne (é.-t.)	7,2 (3,03)	6,8 (3,11)
Hommes, %	73,5	75,7
Race blanche (%)	88,2	86,5
Poids (kg), moyenne (é.-t.)	28,3 (11,99)	26,0 (10,60)
IMC (kg/m^2), moyenne (é.-t.)	17,3 (2,88)	17,3 (2,89)
Durée de l'OE (années), moyenne (é.-t.)	4,40 (2,793)	3,79 (2,9000)
Utilisation antérieure de corticostéroïdes topiques avalés (%)	27 (79,4 %)	28 (75,7 %)
Dilatations œsophagiennes antérieures (%)	0 (0 %)	0
Utilisation d'IPP à la randomisation (%)	10 (29,4 %)	20 (54,1 %)
Régime d'élimination des aliments à la sélection (%)	27 (79,4 %)	32 (86,5 %)
Score PESQ-C[a], moyenne (é.-t.)	0,53 (0,361)	0,46 (0,378)
Numération maximale des éosinophiles intraépithéliaux œsophagiens dans 3 régions, moyenne (é.-t.)	81,8 (36,14)	92,0 (48,04)
Numération moyenne des éosinophiles intraépithéliaux œsophagiens dans 3 régions, moyenne (é.-t.)	57,4 (21,90)	69,3 (38,16)
Score total EREFS [0 à 18[a]], moyenne (é.-t.)	7,3 (2,51)	6,8 (2,66)

a Calculé à partir de la période de 14 jours précédant la visite de référence dans la partie A

é.-t. = écart-type

Résultats de l'étude

Dans la partie A, une plus grande proportion de sujets randomisés dans le groupe Dupixent a obtenu une rémission histologique (numération maximale des éosinophiles intraépithéliaux œsophagiens ≤ 6 éos/hpf) par rapport à ceux du groupe placebo. Les résultats en matière d'efficacité de l'étude EoE KIDS, partie A sont indiqués dans le **Tableau 10**.

Tableau 10 : Résultats d'efficacité de Dupixent à la semaine 16 chez les sujets âgés de 1 à 11 ans atteints d'OE (EoE KIDS partie A)

	Dupixent[a] N = 37	Placebo N = 34	Différence vs. Placebo (IC à 95 %)
Critère d'évaluation principal			
Proportion de patients obtenant une rémission histologique (numération maximale des éosinophiles intraépithéliaux œsophagiens ≤ 6 éos/hpf), n (%)	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19, 80,85)[b]

[a] DUPIXENT a été évalué selon des schémas posologiques déterminés en fonction du poids corporel : 100 mg T2S (≥ 5 à < 15 kg), 200 mg T2S (≥ 15 à < 30 kg) et 300 mg T2S (≥ 30 à < 60 kg).
[b] Significatif sur le plan statistique (p < 0,05). Pour la rémission histologique, la différence en pourcentages est estimée à l'aide de la méthode de Mantel-Haenszel, en ajustant pour le groupe de poids de départ (≥ 5 à < 15 kg, ≥ 15 à < 30 kg et ≥ 30 à < 60 kg).

Parmi le sous-ensemble de sujets qui ont terminé la partie A et qui ont choisi de continuer à recevoir Dupixent dans la prolongation du traitement actif (partie B) (n = 35), la proportion de sujets ayant obtenu une rémission histologique à la semaine 52 était de 62,9 %.

La variation absolue par rapport à la référence du score endoscopique de référence (EoE-EREFS) à la semaine 16 était de -3,5 avec Dupixent et de +0,3 avec le placebo (différence de -3,8; IC à 95 % : -4,94, -2,63). La variation du score EoE-EREFS a été attribuée au sous-score inflammatoire; aucune variation du sous-score de remodelage n'a été observée.

La proportion de sujets obtenant une réponse histologique (numération maximale des éosinophiles intraépithéliaux œsophagiens < 15 éos/hpf) à la semaine 16 avec Dupixent était de 83,8 % avec Dupixent et de 2,9 % avec le placebo.

Dans la partie A, un résultat rapporté par l'observateur, le questionnaire pédiatrique sur les signes/symptômes d'OE, version destinée à l'aidant (PESQ-C) a été utilisé pour mesurer les signes de l'OE. Sur une période d'observation de 14 jours après 16 semaines de traitement, le nombre de jours avec un ou plusieurs signes d'OE (selon le PESQ-C), par rapport à la référence, était de 3,9 de moins chez les sujets traités par DUPIXENT et de 2,5 de moins chez les sujets traités par placebo.

14.1.5 Prurigo nodulaire

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Le programme de développement pour le traitement du prurigo nodulaire (PN) comprenait deux études multicentriques, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlées par placebo et en groupes parallèles de 24 semaines (PRIME et PRIME2) menées chez 311 patients âgés de 18 ans et plus atteints d'un prurit sévère (WI-NRS ≥ 7 sur une échelle de 0 à 10) et avec au moins 20 lésions nodulaires non maîtrisées de manière adéquate par des traitements topiques sur ordonnance ou pour lesquelles ces traitements n'étaient pas conseillés. Les études PRIME et PRIME2 ont évalué l'effet de DUPIXENT sur l'amélioration des démangeaisons ainsi que sur les lésions de PN.

Dans ces deux études, les patients ont reçu soit 600 mg de DUPIXENT par voie sous-cutanée (deux injections de 300 mg) le jour 1, suivis de 300 mg toutes les deux semaines (T2S) pendant 24 semaines, soit le placebo correspondant.

Les patients sous schéma posologique stable de CST ou d'ITC d'activité faible ou moyenne pourraient poursuivre l'application concomitante de stéroïde topique. Il était demandé aux participants qui recevaient un schéma stable de stéroïdes d'activité élevée ou très élevée de diminuer et de passer à un CST d'activité moyenne à la sélection. Au début de l'étude, un total de 182 (58,5 %) participants ont signalé une utilisation stable de CST/ITC.

Tableau 13- Données démographiques et caractéristiques initiales (PRIME et PRIME2)

Paramètre	PRIME (N = 151)	PRIME2 (N = 160)
Âge moyen, ans (é.-t.)	50,1 (16,6)	48,8 (15,6)
Femmes (%)	66,2	64,4
Origine ethnique : Race blanche (%) Noirs, % Asiatiques, %	 53,0 7,3 35,8	 60,0 5,0 32,5
Poids médian (kg)	71,0	72,2
Score WI-NRS moyen (é.-t.)	8,5 (1,0)	8,5 (1,0)
PNS IGA : modéré, % (20 à 100 nodules) sévère, % (> 100 nodules)	 71,3 28,7	 61,6 38,4
Utilisation antérieure d'un traitement topique, %	100	99,3
Utilisation antérieure de corticostéroïdes à action générale, %	15,0	19,9
Utilisation antérieure d'immunosuppresseurs non stéroïdiens à action générale, %	23,8	17,2
Utilisation antérieure de gabapentine, %	4,6	0,6
Utilisation stable de CST/ITC au début de l'étude, %	60,9	56,3
Utilisation d'antidépresseurs au départ, %	11,9	9,4
Antécédents d'atopie, % (antécédents médicaux de DA, rhinite/rhinoconjonctivite allergique, asthme ou allergie alimentaire)	40,4	46,3

Le score WI-NRS est composé d'un seul élément, évalué sur une échelle de 0 (« aucune 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 à l'aide de cette échelle. L'échelle IGA PN-S est une échelle qui mesure le nombre approximatif de nodules à l'aide d'une échelle à 5 points de 0 (aucun) à 4 (sévère).

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la proportion de patients présentant une amélioration (réduction) du score WI-NRS de ≥ 4 points. Les principaux critères d'évaluation secondaires comprenaient la proportion de participants avec un score IGA PN-S de 0 ou 1 (l'équivalent de 0 à 5 nodules) et la proportion de patients ayant obtenu une réponse au niveau des scores WI-NRS et IGA PN-S selon les critères décrits ci-dessus.

Résultats de l'étude

Les résultats d'efficacité dans les études PRIME et PRIME2 sont présentés dans le **Tableau 31.**

Tableau 31 - Résultats des critères d'évaluation principaux et secondaires clés dans les études PRIME et PRIME2

	PRIME			PRIME2		
	Placebo (N = 76)	**Dupixent 300 mg T2S (N = 75)**	**Différence (IC à 95 %)pour DUPIXENT par rapport au placebo[a]**	**Placebo (N = 82)**	**Dupixent 300 mg T2S (N = 78)**	**Différence (IC à 95 %)pour DUPIXENT par rapport au placebo[a]**
Proportion de patients présentant une amélioration (réduction) du score WI-NRS de ≥ 4 points par rapport à la valeur initiale à 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 WI-NRS de ≥ 4 points par rapport à la valeur initiale à la semaine 12. (Critère d'évaluation principal dans l'étude PRIME2)[b]	15,8 %[a]	44,0 %[a]	29,2 % (14,49, 43,81)[c]	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 le début de l'étude 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)

[a] Une différence du taux de réponse dérivée de Cochran-Mantel Haenszel (CMH), ajustée par les facteurs de stratification à la répartition aléatoire (antécédents d'atopie [atopique ou non atopique], utilisation stable de CST/ITC [oui ou non] et région) et utilisation initiale d'antidépresseurs.
[b] Les patients ayant reçu un traitement de secours plus tôt ou dont les données étaient manquantes ont été considérés comme ne répondant pas au traitement.
[c] Non ajusté pour la multiplicité dans PRIME.

Le score de l'indice dermatologique de la qualité de vie (DLQI) varie de 0 à 30. La variation moyenne des MC par rapport à la valeur initiale du score DLQI (err.-t.) à la semaine 24 était de -11,97 (1,02) et -13,16 (1,21) chez les patients recevant Dupixent dans les études PRIME et PRIME2, respectivement, et de -5,77 (1,05) et -6,77 (1,18) chez les patients recevant le placebo dans les études PRIME et PRIME2, respectivement.

15. MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux.

16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Le dupilumab se lie spécifiquement à la sous-unité IL-4Rα humaine et ne réagit avec la protéine homologue d'aucune autre espèce animale. Par conséquent, des études pivots sur la toxicité ont été réalisées à l'aide d'anticorps substituts contre la sous-unité IL-4Rα de macaques de Buffon et de souris CD-1.

Toxicologie générale :

Aucun effet indésirable important n'a été observé chez des macaques de Buffon lorsqu'on leur a administré un anticorps substitut contre la sous-unité IL-4Rα par injection sous-cutanée (25 mg/kg ou 100 mg/kg) ou intraveineuse (25 mg/kg) une fois par semaine pendant 6 mois. Les concentrations sériques de médicament obtenues avec ces posologies étaient suffisantes pour saturer complètement la sous-unité IL-4Rα chez le singe.

Cancérogénicité :

Aucune étude de cancérogénicité n'a porté sur le dupilumab.

Génotoxicité :

Aucune étude de génotoxicité n'a porté sur le dupilumab.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Aucun effet indésirable important sur le développement embryofœtal, morphologique, fonctionnel ou immunologique n'a été observé chez les rejetons de macaques de Buffon gravides exposées à un anticorps substitut contre la sous-unité IL-4Rα par injection sous-cutanée, du début de l'organogenèse

(jours de gestation 20 à 22) à la mise bas à des doses de 25 mg/kg/semaine ou de 100 mg/kg/semaine. Le taux global de perte embryofœtale durant la gestation a été de 5 sur 20 (25 %) chez les animaux témoins, de 10 sur 20 (50 %) chez les animaux traités par 25 mg/kg/semaine et de 3 sur 18 (17 %) chez les animaux traités par 100 mg/kg/semaine. Les concentrations d'anticorps substitut observées chez les rejetons à la naissance étaient comparables à celles du sérum maternel, ce qui indique un passage placentaire.

Un anticorps de substitution murin contre l'IL-4Rα a été administré à des souris mâles à des doses de 25, 75 ou 200 mg/kg une fois par semaine par injection sous-cutanée à partir de 28 jours avant la cohabitation, pendant la cohabitation (jusqu'à 20 jours) et tout au long de la journée avant l'euthanasie. Des souris femelles ont reçu un anticorps de substitution murin par injection sous-cutanée une fois par semaine aux mêmes niveaux de dose à partir de 14 jours avant la cohabitation, pendant la cohabitation (jusqu'à 20 jours) et jusqu'au jour de gestation 7. Aucun effet sur les paramètres de fécondité, y compris sur les organes reproducteurs, la durée du cycle menstruel ou les résultats des analyses de sperme n'a été observé chez des souris ayant atteint la maturité sexuelle qui avaient été traitées par un anticorps substitut murin contre la sous-unité IL-4Rα par injection sous-cutanée à des doses pouvant atteindre 200 mg/kg/semaine.

Toxicité juvénile :

Aucune étude de toxicologie juvénile n'a porté sur le dupilumab ni sur aucun de ses substituts.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr Dupixent®

dupilumab injectable

solution pour injection sous-cutanée

DUPIXENT à 300 mg en seringue préremplie jetable (300 mg/2 ml) munie d'un protecteur d'aiguille, ou en stylo injecteur prérempli

DUPIXENT à 200 mg en seringue préremplie jetable (200 mg/1,14 ml) munie d'un protecteur d'aiguille, ou en stylo injecteur prérempli

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Dupixent** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Dupixent**.

Pour quoi Dupixent est-il utilisé?

Dupixent est un médicament injectable sur ordonnance utilisé pour :

Dermatite atopique

- Pour traiter les patients âgés de 6 mois et plus atteints de dermatite atopique modérée à sévère, aussi appelée eczéma atopique. Dupixent peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques.
- On ne sait pas si Dupixent est sécuritaire et efficace chez les enfants atteints de dermatite atopique âgés de moins de 6 mois.

Asthme

- En complément d'autres médicaments contre l'asthme pour le traitement d'entretien de l'asthme sévère de type 2/de phénotype éosinophilique ou nécessitant la prise de corticostéroïdes oraux chez les adultes, les adolescents et les enfants (6 ans et plus), lorsque leur asthme n'est pas maîtrisé par leurs médicaments actuels contre l'asthme. L'asthme éosinophilique sévère est un type d'asthme caractérisé par une hausse des éosinophiles dans le sang ou les poumons. Les éosinophiles sont un type de globules blancs associés à une inflammation des voies respiratoires pouvant aggraver votre asthme ou augmenter le nombre de crises d'asthme.
- On ne sait pas si Dupixent est sécuritaire et efficace chez les enfants asthmatiques âgés de moins de 6 ans.
- Dupixent n'est pas utilisé pour traiter les problèmes respiratoires d'apparition soudaine.

Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux

- •Pour traiter, en association avec des corticostéroïdes administrés par voie intranasale, la rhinosinusite chronique sévère avec polypes nasaux (RSC-PN) chez les adultes dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par des corticostéroïdes à action générale ou une intervention chirurgicale.
- On ne sait pas si Dupixent est sécuritaire et efficace chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Œsophagite à éosinophiles

- Pour traiter l'œsophagite à éosinophiles (OE) chez les patients âgés d'un an et plus, pesant au moins 15 kg.

Prurigo nodulaire

- Traitement des patients adultes atteints de prurigo nodulaire (PN) modéré à sévère dont la maladie n'est pas adéquatement contrôlée par les traitements topiques prescrits ou lorsque ces traitements ne sont pas recommandés. Dupixent peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques.
- On ne sait pas si Dupixent est sécuritaire et efficace chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Comment Dupixent agit-il?

Dupixent contient une substance active appelée dupilumab.

Le dupilumab est un anticorps monoclonal (un type de protéine spécialisée) qui bloque l'action des protéines inflammatoires appelées IL-4 et IL-13. Les IL-4 et IL-13 contribuent à l'apparition des signes et symptômes de la dermatite atopique, de l'asthme, de la rhinosinusite chronique avec polypes nasaux, de l'OE et du prurigo nodulaire.

L'utilisation de Dupixent pour la dermatite atopique peut améliorer l'état de votre peau et réduire les démangeaisons.

L'utilisation de Dupixent pour l'asthme éosinophilique sévère peut réduire les crises d'asthme sévères et améliorer votre respiration. Dupixent peut également aider à réduire la quantité de médicaments d'un autre groupe, corticothérapie orale (CSO) que vous devez prendre pour maîtriser votre asthme, tout en réduisant les crises d'asthme sévères et en améliorant votre respiration.

L'utilisation de Dupixent pour la RSC-PN peut réduire la taille des polypes nasaux, diminuer la congestion nasale et améliorer l'odorat.

L'utilisation de Dupixent pour l'OE peut améliorer les difficultés à avaler associées à la consommation d'aliments et peut réduire votre besoin de « faire passer »les aliments (p. ex., boire du liquide, tousser, vomir ou obtenir une aide médicale).

L'utilisation de Dupixent pour le prurigo nodulaire peut améliorer l'état de votre peau en réduisant les démangeaisons et améliorant les lésions.

Quels sont les ingrédients dans Dupixent?

Ingrédients médicinaux : dupilumab

Ingrédients non médicinaux : acide acétique, chlorhydrate de L-arginine, L-histidine, polysorbate 80, acétate de sodium, saccharose, eau pour injection.

Dupixent est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Dupixent est offert sous forme de seringue préremplie à usage unique (1 fois) munie d'un protecteur d'aiguille, ou sous forme de stylo injecteur prérempli. Votre professionnel de la santé vous prescrira le type qui vous convient le mieux.

Ne prenez pas Dupixent si :

Ne prenez pas Dupixent si vous êtes allergique au dupilumab ou à l'un des ingrédients de Dupixent.

Dupixent est susceptible d'entraîner des effets secondaires graves, notamment des réactions allergiques généralisées (hypersensibilité) et une réaction anaphylactique. Vérifiez l'apparition de signes ou de symptômes des affections suivantes (difficulté à respirer, enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge ou de la langue, évanouissements, étourdissements, sensation de tête légère [tension artérielle basse], fièvre, sensation de malaise, ganglions lymphatiques enflés, urticaire, démangeaisons, douleurs articulaires, éruption cutanée) pendant que vous prenez Dupixent. Arrêtez de prendre Dupixent et dites-le à votre professionnel de la santé ou obtenez des soins médicaux immédiatement si vous présentez des signes ou symptômes d'une réaction allergique (voir aussi le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » ci-dessous).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Dupixent, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez une infection parasitaire (parasites intestinaux); Dupixent peut affaiblir votre résistance aux infections causées par des parasites. si vous souffrez déjà d'une infection parasitaire, celle-ci doit être traitée avant le début de votre traitement par Dupixent; si vous résidez dans une région où ces infections sont fréquentes ou si vous voyagez dans une de ces régions, veuillez consulter votre médecin;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir; On ne sait pas si Dupixent peut être nocif pour un enfant à naître. Dites à votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte pendant la prise de Dupixent.
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter; Vous et votre professionnel de la santé devrez décider si vous prendrez Dupixent ou si vous allaiterez. Vous ne devriez pas faire les deux sans d'abord parler à votre professionnel de la santé.
- si vous êtes atteint d'autres troubles allergiques, comme l'asthme, et prenez des médicaments contre l'asthme;
- si vous prévoyez recevoir un vaccin;
- si vous avez des problèmes au niveau des yeux (p. ex. démangeaisons, rougeur).

Autres mises en garde à connaître :

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

N'arrêtez pas de prendre et ne réduisez pas la dose de vos médicaments contre l'asthme, à moins

d'indication contraire de votre professionnel de la santé. Ces médicaments (en particulier ceux appelés *corticostéroïdes*) doivent être arrêtés progressivement, sous la supervision directe de votre professionnel de la santé. En de rares occasions, les patients qui prennent Dupixent pourraient voir apparaître une inflammation des vaisseaux sanguins ou des poumons en raison d'une augmentation du nombre de certains globules blancs (éosinophilie).

Ce trouble survient habituellement, mais pas toujours, chez des personnes qui prennent également un corticostéroïde et qui arrêtent de le prendre ou qui sont en train d'en diminuer la dose. Prévenez immédiatement votre professionnel de la santé si vous voyez apparaître une combinaison de symptômes comme les suivants : fièvre persistante, essoufflement, douleur à la poitrine, éruption cutanée et/ou picotements ou engourdissement dans les bras ou les jambes.

Il n'existe aucune expérience avec Dupixent chez les enfants âgés de moins de 6 mois atteints de dermatite atopique. Par conséquent, l'utilisation de Dupixent n'est pas recommandée dans ce groupe d'âge.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Dupixent :

Informez votre professionnel de la santé que vous prenez Dupixent si vous avez récemment reçu un vaccin ou si vous êtes sur le point de recevoir un vaccin. Dupixent ne doit pas être utilisé en même temps que certains types de vaccins.

Comment prendre Dupixent :

Vérifiez toujours l'étiquette de votre seringue ou de votre stylo injecteur préremplis avant chaque injection pour vous assurer que vous avez le bon produit.

On doit permettre à Dupixent d'atteindre la température ambiante en attendant 45 minutes (pour une seringue ou un stylo injecteur préremplis de 300 mg) et 30 minutes (pour une seringue ou un stylo injecteur préremplis de 200 mg) après l'avoir retiré du réfrigérateur avant l'injection.

Le stylo injecteur prérempli Dupixent n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans. Pour les enfants âgés de 6 mois à 2 ans, communiquez avec votre médecin qui vous prescrira la seringue préremplie munie d'un protecteur d'aiguille Dupixent appropriée.

Chez les enfants âgés de 6 mois a moins de 12 ans, Dupixent doit être administré par un aidant.

Chez les adolescents de 12 ans et plus, il est recommandé que Dupixent soit administré par un adulte ou sous sa supervision.

Dupixent est injecté sous la peau (utilisation sous-cutanée) du haut des jambes (cuisses) ou du ventre (abdomen, sauf les 5 cm autour de votre nombril); si quelqu'un d'autre vous donne l'injection, vous pouvez aussi utiliser le haut des bras. Choisissez un site différent à chaque injection (p. ex., cuisse droite puis cuisse gauche, ou côté droit puis côté gauche de l'abdomen). N'injectez pas le médicament là où la peau est sensible ou blessée, ni en présence d'un bleu ou d'une cicatrice.

N'injectez pas Dupixent et d'autres médicaments injectables au même site d'injection.

Il est important de ne pas cesser d'utiliser Dupixent sans en parler à votre professionnel de la santé. Avant d'arrêter le traitement par Dupixent, consultez votre professionnel de la santé si vous devez ajuster votre traitement ou si vous devez prendre en charge d'autres affections allergiques ou atopiques.

N'utilisez pas Dupixent pour une affection pour laquelle il n'a pas été prescrit. Ne donnez pas Dupixent à d'autres personnes, même si elles présentent les mêmes signes ou symptômes que vous; cela pourrait leur être néfaste.

Apprendre à utiliser la seringue préremplie avec protecteur d'aiguille ou le stylo injecteur prérempli

- Avant d'utiliser pour la première fois la seringue ou le stylo injecteur préremplis, votre professionnel de la santé vous montrera, à vous ou à votre aidant, comment injecter Dupixent. N'essayez pas d'injecter Dupixent si votre professionnel de la santé ne vous a pas montré, à vous ou à votre aidant, comment le faire correctement.
- Lisez et utilisez toujours la seringue ou le stylo injecteur préremplis comme décrit dans le « Mode d'emploi » fourni dans la boîte.

Dose habituelle :

Utilisez Dupixent exactement comme votre professionnel de la santé l'a prescrit.

Dermatite atopique

Dose recommandée chez les adultes
Dans le cas de la dermatite atopique, la première fois que vous utiliserez Dupixent, vous recevrez 600 mg (deux (2) injections sous-cutanées de 300 mg chacune dans deux points d'injection différents). Dupixent est administré par injection sous-cutanée de 300 mg une fois toutes les deux semaines.

Dose recommandée pour les enfants (âgés de 6 à 17 ans)

La dose recommandée de Dupixent pour les enfants (âgés de 6 à 17 ans) atteints de dermatite atopique est basée sur le poids corporel :

Poids corporel	Dose initiale	Doses suivantes
15 kg à moins de 30 kg	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg toutes les quatre semaines (**T4S**)
30 kg à moins de 60 kg	400 mg (deux injections de 200 mg)	200 mg toutes les deux semaines (**T2S**)
60 kg ou plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg toutes les deux semaines (**T2S**)

Enfants (âgés de 6 mois à 5 ans)

La dose recommandée de Dupixent pour les enfants âgés de 6 mois à 5 ans est indiquée dans le tableau ci-dessous.

Tableau : Dose de Dupixent pour administration sous-cutanée chez des patients pédiatriques âgés de 6 mois à 5 ans atteints de dermatite atopique

Poids corporel	Dose initiale	Doses suivantes
5 kg à moins de 15 kg	200 mg (une injection de 200 mg)	200 mg toutes les quatre semaines (**T4S**)
15 kg à moins de 30 kg	300 mg (une injection de 300 mg)	300 mg toutes les quatre semaines (**T4S**)

Asthme

Pour les cas d'asthme éosinophilique sévère, la dose recommandée de Dupixent pour les adultes et les adolescents (12 ans et plus) est :

- Une première dose de 400 mg (deux (2) injections sous la peau de 200 mg) suivie de 200 mg toutes les deux semaines par injection. La dose peut être augmentée à 300 mg toutes les deux semaines, selon l'évaluation de votre professionnel de la santé.

Pour les cas d'asthme sévère nécessitant des corticostéroïdes oraux, la dose de Dupixent pour les adultes et les adolescents (12 ans et plus) est :

- Une première dose de 600 mg (deux (2) injections sous la peau de 300 mg) suivie de 300 mg toutes les deux semaines par injection.

La dose recommandée de Dupixent pour les enfants de 6 à 11 ans est basée sur le poids corporel :

Poids corporel	Doses initiales et suivantes
15 kg à moins de 30 kg	300 mg toutes les quatre semaines (**T4S**)
30 kg à moins de 60 kg	200 mg toutes les deux semaines (**T2S**) ou 300 mg toutes les quatre semaines (**T4S**)
60 kg ou plus	200 mg toutes les deux semaines (**T2S**)

RSC-PN

Pour les cas de RCS-PN, Dupixent est administré par injection sous-cutanée de 300 mg une fois toutes les deux semaines.

Œsophagite à éosinophiles

La dose de Dupixent recommandée chez les enfants âgés d'un an et plus, pesant au moins 15 kg, est indiquée dans le tableau ci-dessous.

Dose de Dupixent à administrer par voie sous-cutanée chez les enfants âgés d'un an et plus, pesant au moins 15 kg, atteints d'œsophagite à éosinophiles

Poids corporel	Doses
15 kg à moins de 30 kg	200 mg toutes les deux semaines (T2S)
30 kg à moins de 40 kg	300 mg toutes les deux semaines (T2S)
40 kg ou plus	300 mg chaque semaine (TS)

Prurigo nodulaire
La posologie de DUPIXENT recommandée chez les patients adultes est constituée d'une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie d'une dose de 300 mg toutes les deux semaines.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Dupixent, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

- **Si vous prenez Dupixent toutes les semaines et que vous oubliez une dose,** faites l'injection dès que possible et recommencez un nouveau calendrier d'administration à partir de cette date.
- **Si une dose de Dupixent administrée toutes les deux semaines est oubliée :** faites l'injection dans les 7 jours qui suivent la dose oubliée et poursuivez le traitement selon le calendrier habituel. Si la dose oubliée n'est pas administrée dans les sept jours, attendez le moment de la prochaine dose prévue pour administrer votre injection de Dupixent.
- **Si une dose de Dupixent administrée toutes les quatre semaines est oubliée :** faites l'injection dans les 7 jours qui suivent la dose oubliée et poursuivez le traitement selon le calendrier habituel. Si la dose oubliée n'est pas administrée dans les 7 jours, commencez un nouveau schéma posologique toutes les 4 semaines à partir du moment auquel vous vous souvenez de prendre votre injection de Dupixent.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Dupixent?

Dupixent peut causer des **réactions allergiques (hypersensibilité),** y compris une réaction grave appelée anaphylaxie. Arrêtez d'utiliser Dupixent et dites-le à votre professionnel de la santé ou demandez des soins médicaux d'urgence si vous remarquez des signes ou des symptômes d'une réaction allergique, notamment :

- difficulté à respirer
- enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge ou de la langue (œdème de Quincke)
- fièvre
- sensation d'être malade
- ganglions lymphatiques enflés
- urticaire
- démangeaisons
- éruption cutanée
- démangeaisons de la peau ou des paupières
- douleurs articulaires
- évanouissement, étourdissements, sensation de tête légère (tension artérielle basse)

Dupixent peut causer des **problèmes aux yeux**, notamment de la douleur ou un changement de la vision. Avisez votre professionnel de la santé si vous avez de nouveaux problèmes aux yeux ou des problèmes aux yeux qui s'aggravent pendant le traitement par Dupixent.

En prenant Dupixent, vous pourriez présenter d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Veuillez également consulter la section « N'utilisez pas Dupixent si » ci-dessus.

Les effets secondaires les plus fréquents de Dupixent comprennent :

- réactions au site d'injection
- inflammation des yeux et des paupières, y compris rougeur, enflure, démangeaisons ou sécheresse oculaire, parfois avec vision floue
- infections oculaires
- feux sauvages dans la bouche ou sur les lèvres (herpès buccal)
- nombre extrêmement élevé d'un certain type de globules blancs (éosinophilie)
- difficulté à dormir (insomnie)
- gastrite
- douleurs aux articulations (arthralgie)
- céphalées
- éruption cutanée ou rougeur au visage
- infection parasitaire causée par des helminthes

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez avec votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
PEU COURANTS			
Réactions allergiques (hypersensibilité)			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte.

Conservez au réfrigérateur (2 à 8 °C). Ne pas congeler.

Conservez la seringue ou le stylo injecteur dans sa boîte externe afin de la/le garder à l'abri de la lumière.

Ne les exposez pas à une chaleur extrême.

On doit permettre à Dupixent d'atteindre la température ambiante en attendant 45 minutes (pour une seringue ou un stylo injecteur préremplis de 300 mg) ou 30 minutes (pour une seringue ou un stylo injecteur préremplis de 200 mg) après l'avoir retiré du réfrigérateur avant l'injection.

Si nécessaire, les seringues ou stylos injecteurs préremplis peuvent être conservés à une température ambiante ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de toute source de chaleur ou de lumière directe, pendant un maximum de 14 jours. Ne les conservez pas à plus de 25 °C. Dupixent doit être utilisé dans les 14 jours suivant sa sortie du réfrigérateur ou être jeté.

N'utilisez pas ce médicament si la solution est trouble, a changé de couleur ou s'il contient des flocons ou des particules visibles.

Le stylo injecteur prérempli peut avoir un capuchon rond et une fenêtre de visualisation ovale encerclée avec une flèche ou peut avoir un capuchon carré avec des stries et une fenêtre de visualisation ovale sans flèche. Bien qu'il y ait des différences mineures dans l'apparence des deux stylos injecteurs préremplis, ils fonctionnent tous les deux de la même façon.

Après utilisation, placez la seringue ou le stylo injecteur dans un contenant résistant à la perforation. Gardez toujours le contenant hors de la portée des enfants. Demandez à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien comment jeter le contenant. Ne recyclez pas le contenant.

Ne jetez aucun médicament dans l'évier, la toilette ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

Pour en savoir davantage au sujet de Dupixent :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html); le site Web du fabricant www.sanofi.ca ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-265-7927.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dupixent® est une marque de commerce de Sanofi Biotechnology.

Dernière révision : 18 novembre 2024

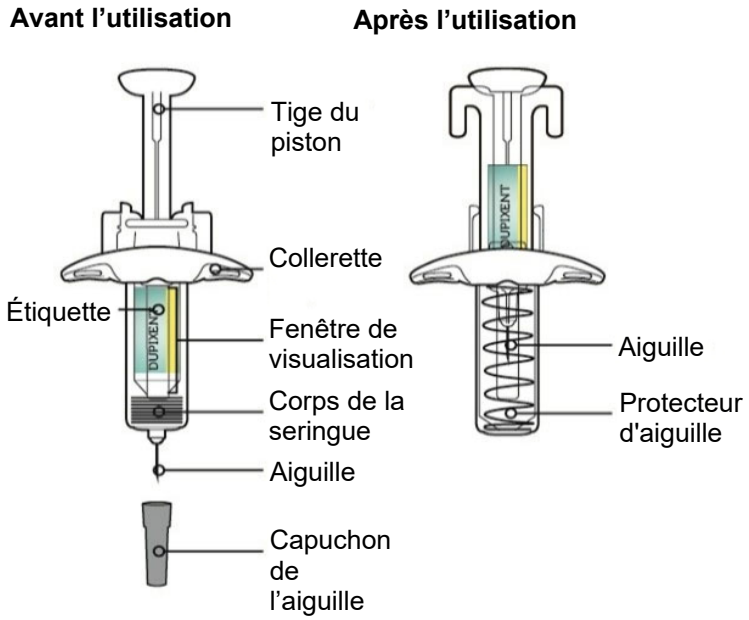
MODE D'EMPLOI

SERINGUE PRÉREMPLIE DUPIXENT À USAGE UNIQUE DE 300 mg AVEC PROTECTEUR D'AIGUILLE

Lisez le « Mode d'emploi » avant d'utiliser la seringue préremplie de Dupixent avec protecteur d'aiguille. N'injectez pas à vous-même ou à quelqu'un d'autre avant d'avoir été formé par un professionnel de la santé sur la façon de préparer une dose et d'injecter Dupixent. Chez les adolescents âgés de 12 ans et plus, on recommande que Dupixent soit administré par un adulte ou sous sa surveillance. Chez les enfants de moins de 12 ans, Dupixent doit être administré par un aidant.

Ce dispositif est une seringue préremplie **à usage unique** (appelée « seringue » dans ces instructions) avec un protecteur d'aiguille. Il contient 300 mg de Dupixent pour injection sous la peau (injection sous-cutanée).

Conservez ces instructions pour une utilisation future. Si vous avez d'autres questions, vous devez les poser à votre professionnel de la santé ou composer le 1-800-265-7927.
Les parties de la seringue de Dupixent sont illustrées dans cette image.



Renseignements importants	
• Il est important de ne pas essayer d'administrer l'injection à vous-même ou à quelqu'un d'autre, à moins d'avoir reçu une formation de votre professionnel de la santé. • Lisez attentivement toutes les instructions avant d'utiliser la seringue. • Demandez à votre professionnel de la santé à quelle fréquence vous devrez injecter le médicament. • Demandez à votre professionnel de la santé de vous montrer la bonne façon d'utiliser la seringue avant de faire l'injection pour la première fois. • Changez le site d'injection à chaque utilisation. • Pour réduire le risque de piqûres d'aiguille accidentelles, chaque seringue préremplie est munie d'un protecteur d'aiguille qui est automatiquement activé pour couvrir l'aiguille après l'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 d'aiguille est manquant ou s'il est mal fixé. • **Ne touchez pas** à la tige du piston avant d'être prêt à administrer l'injection. • **N'injectez pas** le médicament à travers les vêtements. • **Ne tentez pas** d'éliminer des bulles d'air de la seringue. • **Ne tirez jamais** sur la tige du piston. • **Ne réutilisez pas** la seringue.

Comment conserver Dupixent :

- Gardez la ou les seringues hors de la portée des enfants.
- Conservez les seringues inutilisées dans leur emballage d'origine et conservez-les au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
- Sortez la seringue du réfrigérateur au moins 45 minutes avant l'injection afin qu'elle atteigne la température ambiante.
- **Ne gardez pas** Dupixent à la température ambiante pendant plus de 14 jours.
- **N'agitez jamais** la seringue.
- **Ne faites pas chauffer** la seringue.
- **Ne congelez pas** la seringue.
- **Ne placez pas** la seringue sous la lumière directe du soleil.

Comment éliminer (jeter) les seringues usagées

Placez vos aiguilles et seringues usagées dans un contenant résistant à la perforation immédiatement après usage.

Ne jetez pas les seringues dans vos ordures ménagères.

Si vous ne disposez pas d'un contenant résistant à la perforation, vous pouvez utiliser un contenant ménager qui :

- est fait de plastique robuste;
- est muni d'un couvercle étanche et résistant à la perforation qui empêche les objets piquants ou tranchants de sortir;
- reste droit et stable pendant l'utilisation;
- résiste aux fuites; et
- est correctement étiqueté pour indiquer que des déchets dangereux s'y trouvent.

Lorsque votre contenant résistant à la perforation est presque plein, vous devez suivre vos règlements provinciaux ou locaux pour en disposer de la bonne façon.

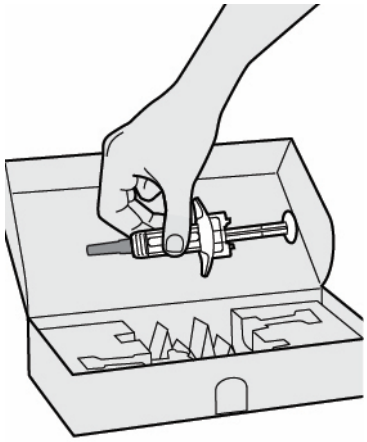
Étape 1 : Retirer

Retirez la seringue de la boîte en la tenant par le milieu :

Ne retirez pas le capuchon de l'aiguille avant d'être prêt à faire l'injection.

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

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



Étape 2 : Préparer

Assurez-vous d'avoir ce qui suit :

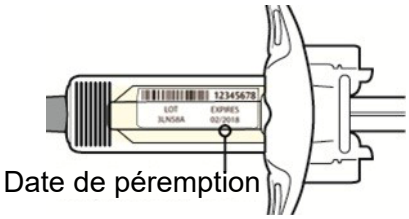
- la seringue préremplie de Dupixent avec protecteur d'aiguille
- une lingette imbibée d'alcool*
- un tampon d'ouate ou de la gaze*
- un contenant résistant à la perforation* (voir l'étape 12)

** Articles non inclus dans la boîte*

Inspectez l'étiquette :

- Vérifiez la date de péremption
- Vérifiez que vous avez le bon produit et la bonne dose

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



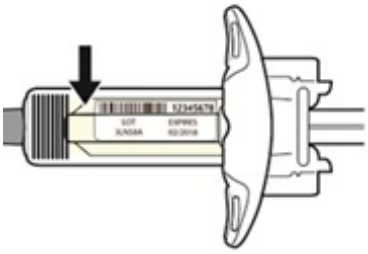
<u>Étape 3 : Inspecter</u>

Regardez le médicament à travers la fenêtre de visualisation sur la seringue :

Assurez-vous que le liquide est limpide et incolore ou jaune pâle.

Remarque : Il serait normal d'observer une bulle d'air.

N'utilisez pas la seringue si le liquide est trouble, a changé de couleur ou contient des flocons ou des particules visibles.



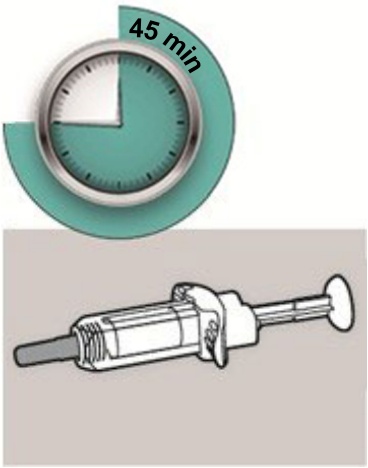
<u>Étape 4 : Attendez 45 minutes</u>

Déposez la seringue sur une surface plane et laissez-la se réchauffer naturellement à la température ambiante pendant au moins 45 minutes.

⚠ **Ne faites pas chauffer** la seringue.

⚠ **Ne placez pas** la seringue sous la lumière directe du soleil.

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

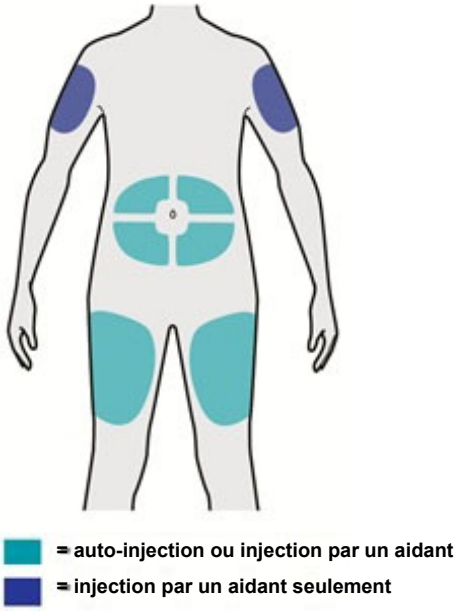


<u>Étape 5 : Sélectionner</u>

Choisissez le site d'injection.

- Vous pouvez injecter le médicament dans votre cuisse ou votre estomac, sauf à l'intérieur d'un rayon de 5 cm (2 pouces) autour de votre nombril (ombilic)
- Si quelqu'un d'autre procède à l'injection, le haut du bras peut aussi être utilisé.
- Changez le site d'injection pour chaque injection.

⚠ **N'injectez pas le médicament là où la peau est sensible ou blessée, ni en présence d'un bleu ou d'une cicatrice.**



Étape 6 : Nettoyer

Lavez vos mains.

Nettoyez le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.

Laissez sécher votre peau avant de faire l'injection.

Ne retouchez pas au point d'injection et ne soufflez pas dessus avant l'injection.

Étape 7 : Tirer

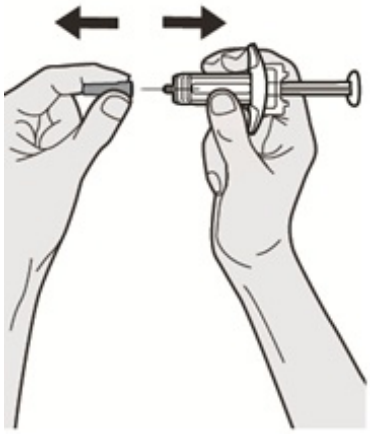
Tenez la seringue par le milieu en orientant l'aiguille à l'opposé de votre corps et retirez le capuchon de la seringue.

Ne remettez pas le capuchon d'aiguille en place.

Ne touchez pas à l'aiguille.

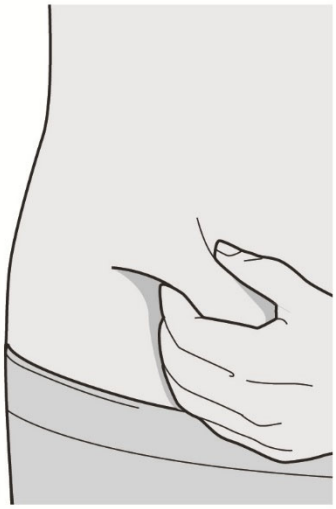
Ne procédez pas à l'injection si l'aiguille est endommagée

Injectez votre médicament immédiatement après avoir retiré le capuchon de l'aiguille.



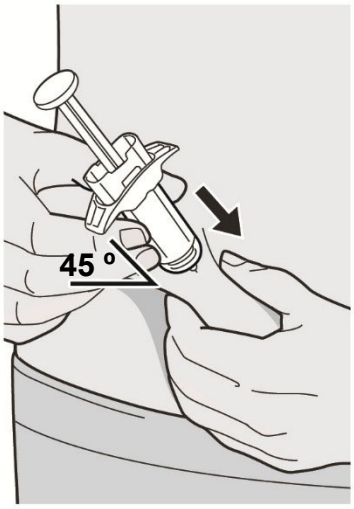
Étape 8 : Pincer

Pincez un pli de peau au niveau du site d'injection, comme illustré dans l'image.



Étape 9 : Insérer

Insérez la totalité de l'aiguille dans le pli de peau à un angle d'environ 45 °.



Étape 10 : Pousser

Relâchez la pincée de peau.

Enfoncez la tige du piston lentement d'un mouvement continu aussi loin que possible jusqu'à ce que la seringue soit vide.

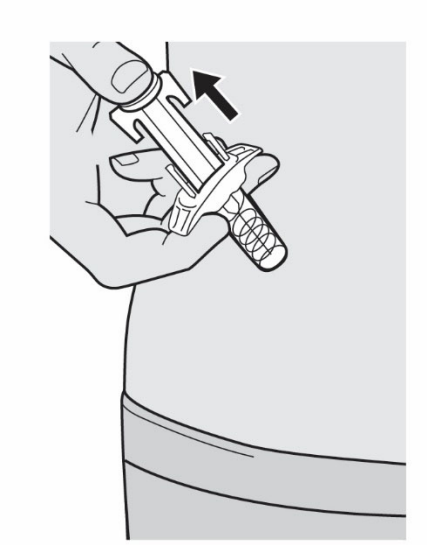
Remarque : Vous sentirez une certaine résistance. Cela est normal.

Étape 11 : Relâcher et retirer

Levez votre pouce pour relâcher la tige du piston jusqu'à ce que l'aiguille soit recouverte par le protecteur d'aiguille, puis retirez la seringue du site d'injection.
Si du sang apparaît, appuyez légèrement sur le site d'injection à l'aide d'un tampon d'ouate ou d'une gaze.

⚠ **Ne remettez pas le capuchon d'aiguille en place.**

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



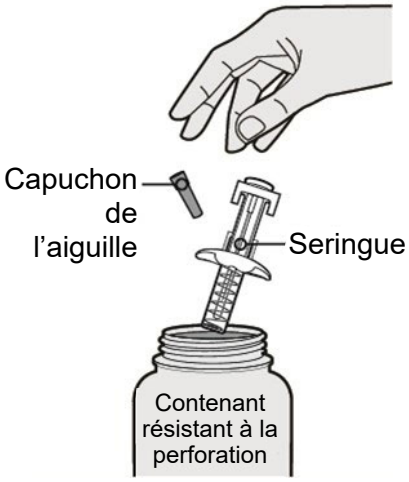
Étape 12 : Jeter

Jetez la seringue et le capuchon de l'aiguille dans un contenant résistant à la perforation.

⚠ **Ne remettez pas le capuchon d'aiguille en place.**

Gardez toujours le contenant hors de la portée des enfants.

Voir « Comment éliminer (jeter) les seringues usagées ».


Capuchon de l'aiguille
Seringue
Contenant résistant à la perforation

MODE D'EMPLOI

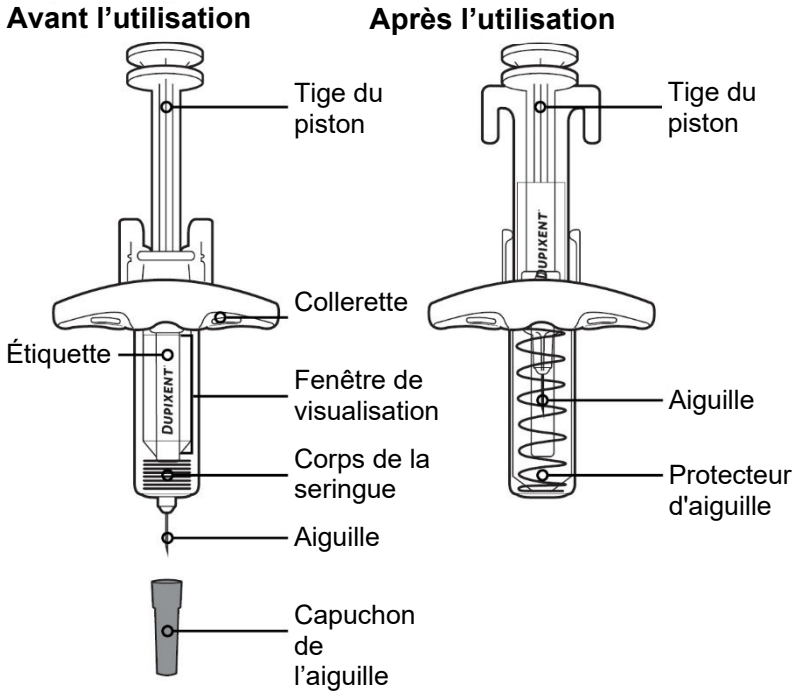
SERINGUE PRÉREMPLIE DUPIXENT À USAGE UNIQUE DE 200 mg AVEC PROTECTEUR D'AIGUILLE

Lisez le mode d'emploi avant d'utiliser la seringue préremplie de Dupixent avec protecteur d'aiguille.
N'injectez pas à vous-même ou à quelqu'un d'autre avant d'avoir été formé par un professionnel de la santé sur la façon de préparer une dose et d'injecter Dupixent. Chez les adolescents âgés de 12 ans et plus, on recommande que Dupixent soit administré par un adulte ou sous sa surveillance. Chez les enfants de moins de 12 ans, Dupixent doit être administré par un aidant.

Ce dispositif est une seringue préremplie **à usage unique** (appelée « seringue » dans ces instructions) avec un protecteur d'aiguille. Il contient 200 mg de Dupixent pour injection sous la peau (injection sous-cutanée).

Conservez ces instructions pour une utilisation future. Si vous avez d'autres questions, vous devez les poser à votre professionnel de la santé ou composer le 1-800-265-7927.

Les parties de la seringue de Dupixent sont illustrées dans cette image.



Renseignements importants	
• Il est important de ne pas essayer d'administrer l'injection à vous-même ou à quelqu'un d'autre, à moins d'avoir reçu une formation de votre professionnel de la santé. • Lisez attentivement toutes les instructions avant d'utiliser la seringue. • Demandez à votre professionnel de la santé à quelle fréquence vous devrez injecter le médicament. • Demandez à votre professionnel de la santé de vous montrer la bonne façon d'utiliser la seringue avant de faire l'injection pour la première fois. • Changez le site d'injection à chaque utilisation. • Pour réduire le risque de piqûres d'aiguille accidentelles, chaque seringue préremplie est munie d'un protecteur d'aiguille qui est automatiquement activé pour couvrir l'aiguille après l'injection	• **N'utilisez pas** la seringue si elle a été endommagée. • **N'utilisez pas** la seringue si le capuchon d'aiguille est manquant ou s'il est mal fixé. • **Ne touchez pas** à la tige du piston avant d'être prêt à administrer l'injection. • **N'injectez pas** le médicament à travers les vêtements. • **Ne tentez pas** d'éliminer des bulles d'air de la seringue. • **Ne tirez jamais** sur la tige du piston. • **Ne réutilisez pas** la seringue.

Comment conserver Dupixent :

- Gardez la ou les seringues hors de la portée des enfants.
- Conservez les seringues inutilisées dans leur emballage d'origine et conservez-les au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
- Sortez la seringue du réfrigérateur au moins 30 minutes avant l'injection afin qu'elle atteigne la température ambiante.
- **Ne gardez pas** Dupixent à la température ambiante pendant plus de 14 jours.
- **N'agitez jamais** la seringue.
- **Ne faites pas chauffer** la seringue.
- **Ne congelez pas** la seringue.
- **Ne placez pas** la seringue sous la lumière directe du soleil.

Comment éliminer (jeter) les seringues usagées

Placez vos aiguilles et seringues usagées dans un contenant-résistant à la perforation immédiatement après usage.

Ne jetez pas les seringues dans vos ordures ménagères.

Si vous ne disposez pas d'un contenant résistant à la perforation, vous pouvez utiliser un contenant ménager qui :

- est fait de plastique robuste;
- est muni d'un couvercle étanche et résistant à la perforation qui empêche les objets piquants ou tranchants de sortir;
- reste droit et stable pendant l'utilisation;
- résiste aux fuites; et
- est correctement étiqueté pour indiquer que des déchets dangereux s'y trouvent.

Lorsque votre contenant résistant à la perforation est presque plein, vous devez suivre vos règlements provinciaux ou locaux pour en disposer de la bonne façon.

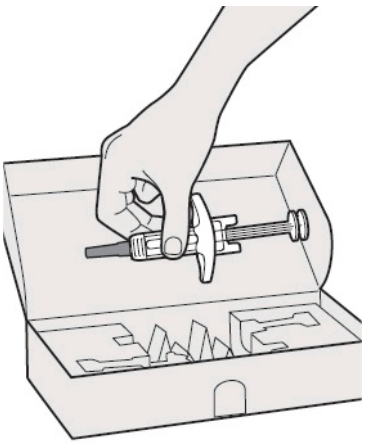
Étape 1 : Retirer

Retirez la seringue de la boîte en la tenant par le milieu :

Ne retirez pas le capuchon de l'aiguille avant d'être prêt à faire l'injection.

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

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



Étape 2 : Préparer

Assurez-vous d'avoir ce qui suit :

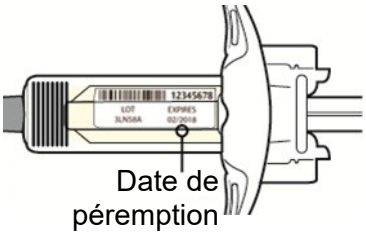
- la seringue préremplie de Dupixent avec protecteur d'aiguille
- une lingette imbibée d'alcool*
- un tampon d'ouate ou de la gaze*
- un contenant résistant à la perforation* (voir l'étape 12)

** Articles non inclus dans la boîte*

Inspectez l'étiquette :

- Vérifiez la date de péremption
- Vérifiez que vous avez le bon produit et la bonne dose

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



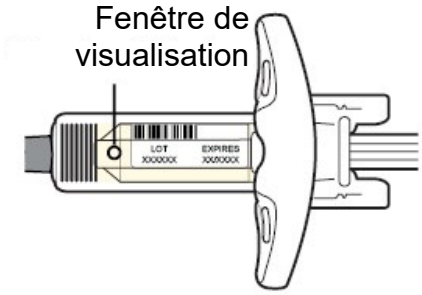
<u>Étape 3 : Inspecter</u>

Regardez le médicament à travers la fenêtre de visualisation sur la seringue :

Assurez-vous que le liquide est limpide et incolore ou jaune pâle.

Remarque : Il serait normal d'observer une bulle d'air.

N'utilisez pas la seringue si le liquide est trouble, a changé de couleur ou contient des flocons ou des particules visibles.



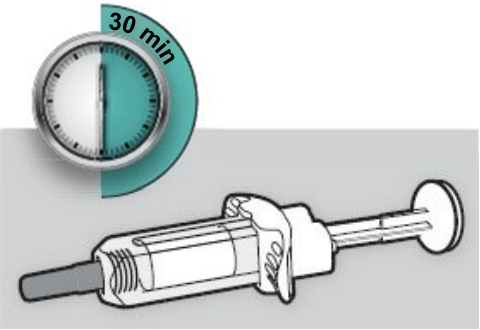
<u>Étape 4 : Attendre 30 minutes</u>

Déposez la seringue sur une surface plane et laissez-la se réchauffer naturellement à la température ambiante pendant au moins 30 minutes.

Ne faites pas chauffer la seringue.

⚠ **Ne placez pas** la seringue sous la lumière directe du soleil.

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

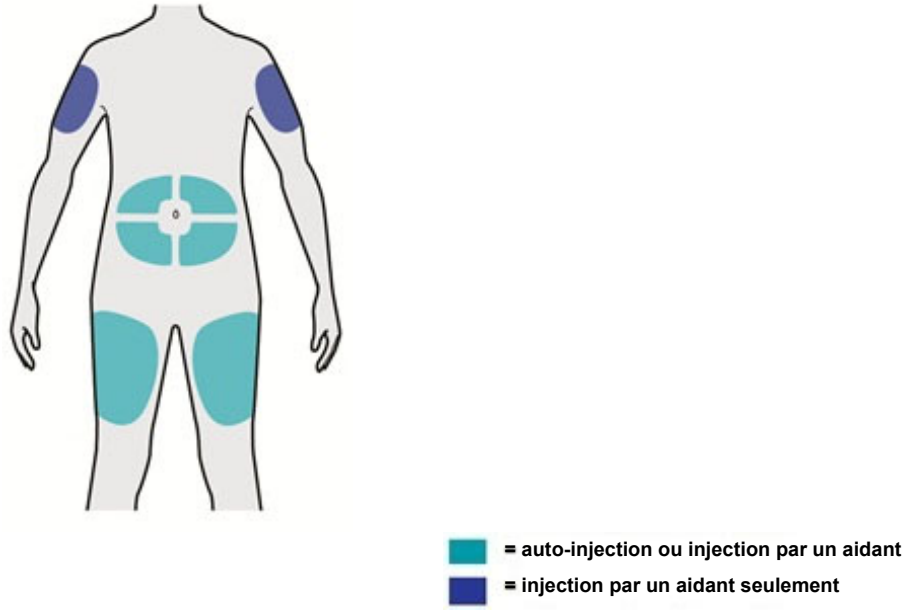


Étape 5 : Sélectionner

Choisissez le site d'injection.

- Vous pouvez injecter le médicament dans votre cuisse ou votre estomac, sauf à l'intérieur d'un rayon de 5 cm (2 pouces) autour de votre nombril (ombilic)
- Si quelqu'un d'autre procède à l'injection, le haut du bras peut aussi être utilisé.
- Changez le site d'injection pour chaque injection.

⚠ **N'injectez pas le médicament là où la peau est sensible ou blessée, ni en présence d'un bleu ou d'une cicatrice.**



Étape 6 : Nettoyer

Lavez vos mains.

Nettoyez le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.

Laissez sécher votre peau avant de faire l'injection.

Ne retouchez pas au point d'injection et ne soufflez pas dessus avant l'injection.

<u>Étape 7 : Tirer</u>

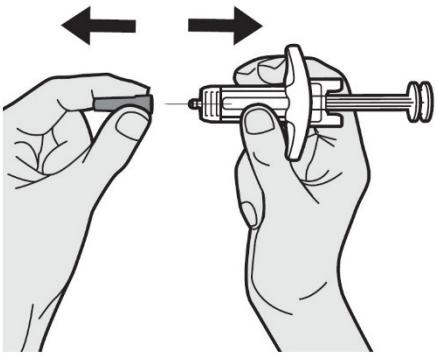
Tenez la seringue par le milieu en orientant l'aiguille à l'opposé de votre corps et retirez le capuchon de la seringue.

Ne remettez pas le capuchon d'aiguille en place.

Ne touchez pas à l'aiguille.

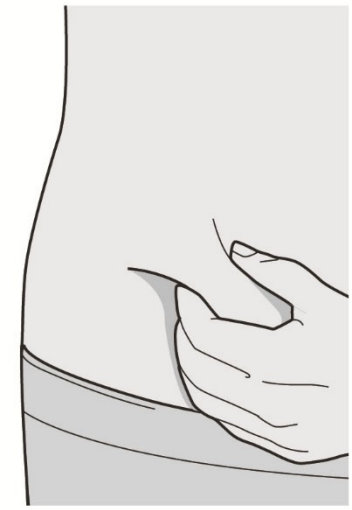
Ne procédez pas à l'injection si l'aiguille est endommagée

Injectez votre médicament immédiatement après avoir retiré le capuchon de l'aiguille.



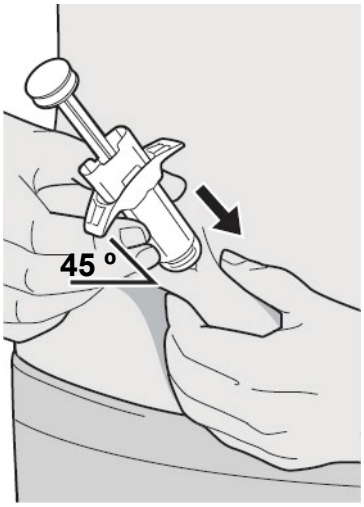
Étape 8 : Pincer

Pincez un pli de peau au niveau du site d'injection, comme illustré dans l'image.



Étape 9 : Insérer

Insérez la totalité de l'aiguille dans le pli de peau à un angle d'environ 45 °.

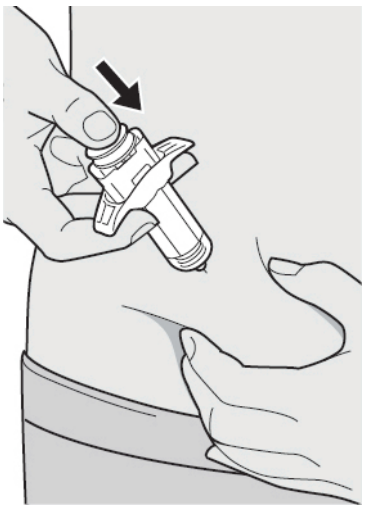


Étape 10 : Pousser

Relâchez la pincée de peau.

Enfoncez la tige du piston lentement d'un mouvement continu aussi loin que possible jusqu'à ce que la seringue soit vide.

Remarque : Vous sentirez une certaine résistance. Cela est normal.



<u>Étape 11 : Relâcher et retirer</u>

Levez votre pouce pour relâcher la tige du piston jusqu'à ce que l'aiguille soit recouverte par le protecteur d'aiguille, puis retirez la seringue du site d'injection.

Si du sang apparaît, appuyez légèrement sur le site d'injection à l'aide d'un tampon d'ouate ou d'une gaze.

⚠ **Ne remettez pas le capuchon d'aiguille en place.**

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

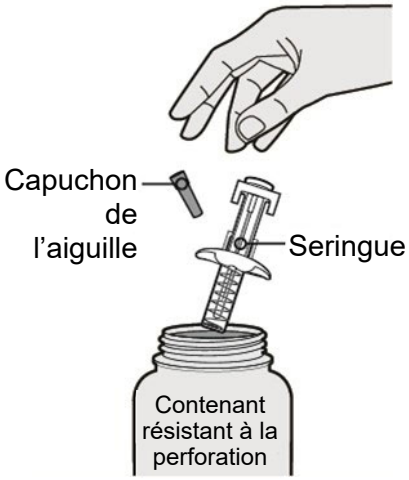
Étape 12 : Jeter

Jetez la seringue et le capuchon de l'aiguille dans un contenant résistant à la perforation.

Ne remettez pas le capuchon d'aiguille en place.

Gardez toujours le contenant hors de la portée des enfants.

Voir « Comment éliminer (jeter) les seringues usagées ».



MODE D'EMPLOI

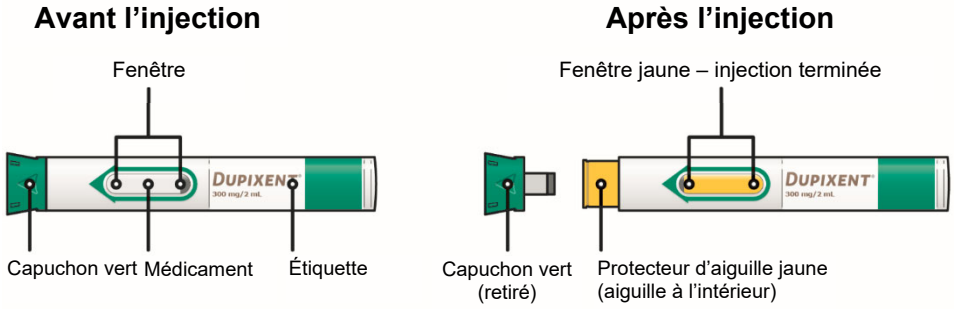
STYLO INJECTEUR PRÉREMPLI DUPIXENT À USAGE UNIQUE de 300 mg

Lisez le « Mode d'emploi » avant d'utiliser le stylo injecteur prérempli Dupixent. N'injectez pas à vous-même ou à quelqu'un d'autre avant d'avoir été formé par un professionnel de la santé sur la façon de préparer une dose et d'injecter Dupixent. Le stylo injecteur prérempli Dupixent est destiné uniquement aux adultes et aux enfants âgés de 2 ans et plus. Chez les enfants de moins de 12 ans, Dupixent doit être administré par un aidant. Chez les adolescents de 12 ans et plus, il est recommandé que Dupixent soit administré par un adulte ou sous sa supervision.

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

Conservez ces instructions pour une utilisation future. Si vous avez d'autres questions, vous devriez les poser à votre professionnel de la santé ou composer le 1-800-265-7927.

Les parties du stylo prérempli Dupixent sont illustrées dans cette image.



Renseignements importants :

- Lisez attentivement toutes les instructions avant d'utiliser le stylo injecteur prérempli.
- Demandez à votre professionnel de la santé à quelle fréquence vous devez injecter le médicament.
- Chez les adolescents de 12 ans et plus, il est recommandé que Dupixent soit administré par un adulte ou sous sa supervision.
- Chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 12 ans, Dupixent doit être administré par un aidant.
- Choisissez un site d'injection différent pour chaque injection.
- **N'utilisez pas** le stylo injecteur prérempli s'il a été endommagé.
- **N'utilisez pas** le stylo injecteur prérempli si le capuchon vert est manquant ou s'il n'est pas bien fixé.
- **N'appuyez pas** sur le protecteur jaune de l'aiguille et n'y touchez pas avec les doigts.
- **N'injectez pas** le médicament à travers les vêtements.
- **Ne retirez pas** le capuchon vert avant d'être sur le point de faire l'injection.
- **Ne remettez pas** le capuchon vert sur le stylo injecteur prérempli.
- Éliminez (jetez) le stylo injecteur prérempli immédiatement après usage. Voir « Étape D : Jeter » ci-dessous.

Ne réutilisez pas un stylo injecteur prérempli.

Comment dois-je conserver Dupixent?

- Gardez le ou les stylos injecteurs préremplis et tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez les stylos injecteurs préremplis inutilisés au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F).
- Conservez les stylos injecteurs préremplis dans leur emballage d'origine pour les protéger de la lumière.
- **Ne conservez pas** les stylos injecteurs préremplis à la température ambiante (moins de 25 °C (77 °F)) pendant plus de 14 jours. Éliminez (jetez) tous les stylos injecteurs préremplis laissés à la température ambiante pendant plus de 14 jours.
- **N'agitez pas** le stylo injecteur prérempli.
- **Ne faites pas chauffer** le stylo injecteur prérempli.
- **Ne congelez pas** le stylo injecteur prérempli.
- **N'exposez pas** le stylo injecteur prérempli à la lumière directe du soleil.

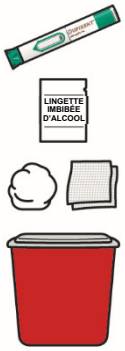
A : Préparer

A1. Rassembler les fournitures

Assurez-vous d'avoir ce qui suit :

- le stylo injecteur prérempli Dupixent
- une lingette imbibée d'alcool*
- un tampon d'ouate ou de la gaze*
- un contenant résistant à la perforation* (reportez-vous à l'étape D)

** Articles non inclus dans la boîte*



- le stylo injecteur DUPIXENT
- une lingette imbibée d'alcool*
- un tampon d'ouate ou de la gaze*
- un contenant pour objets

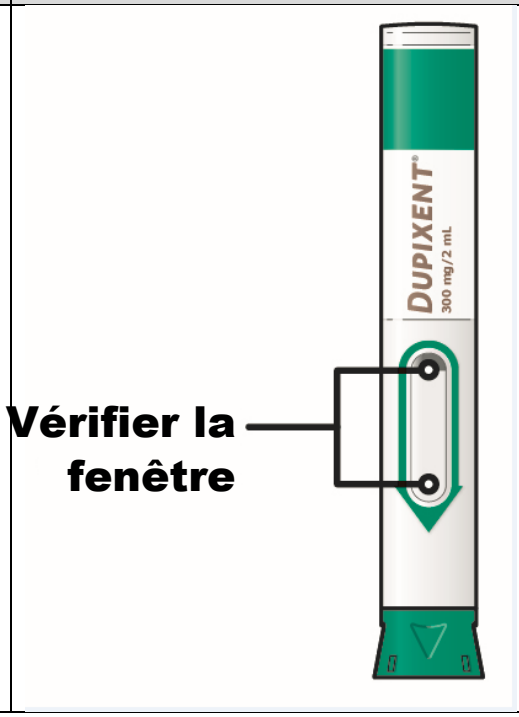
** Articles non inclus dans la boîte.*

A2. Inspecter l'étiquette

- Vérifiez que vous avez le bon produit et la bonne dose.

A3. Vérifier la date de péremption

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

A4. Vérifier le médicament	
Regardez le médicament à travers la fenêtre de visualisation du stylo injecteur prérempli : Assurez-vous que le liquide est limpide et incolore ou jaune pâle. *Remarque : Il serait normal d'observer une bulle d'air.* ⚠ **N'utilisez pas le stylo injecteur prérempli si le liquide est décoloré ou trouble, ou s'il contient des flocons ou des particules visibles.** ⚠ **N'utilisez pas le stylo injecteur prérempli si la fenêtre de visualisation est jaune.**	

A5 : Attendez 45 minutes	
Déposez le stylo injecteur prérempli sur une surface plane et laissez-le se réchauffer à la température ambiante (inférieure à 25 °C [77 °F]) pendant au moins 45 minutes. ⚠ **Ne faites pas chauffer** le stylo injecteur prérempli. ⚠ **N'exposez pas** le stylo injecteur prérempli à la lumière directe du soleil. ⚠ **Ne gardez pas Dupixent à la température ambiante pendant plus de 14 jours. Éliminez (jetez) tous les stylos injecteurs Dupixent laissés à la température ambiante pendant plus de 14 jours.**	

B. Choisir votre site d'injection

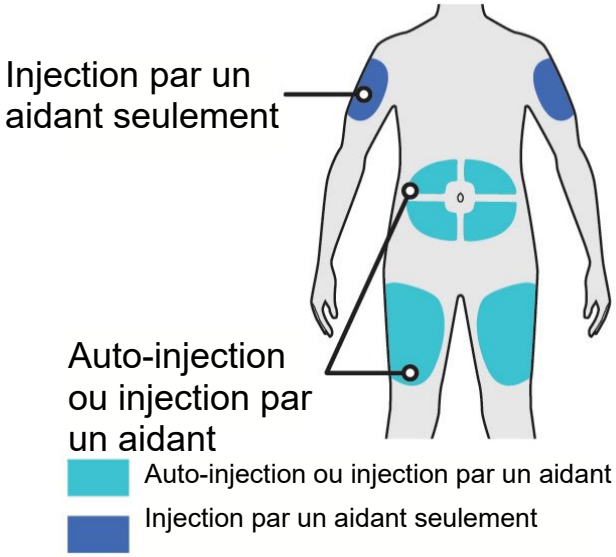
B1. Points d'injection recommandés :

- **Cuisse**
- **Abdomen**, sauf à 5 cm (2 pouces) autour de votre nombril (ombilic).
- **Partie supérieure du bras** Si un aidant vous administre votre dose, il peut également utiliser la partie extérieure du haut du bras.

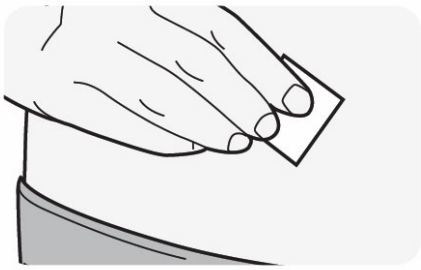
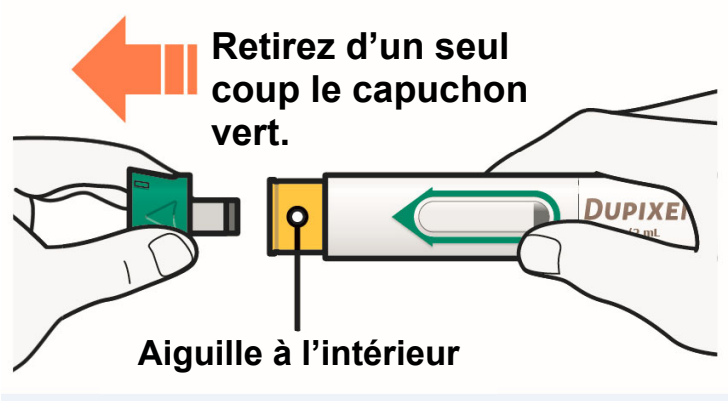
Choisissez un site d'injection différent pour chaque injection de Dupixent. Si une deuxième injection est nécessaire pour obtenir la dose prescrite, espacez chaque site d'injection d'au moins 5 cm (2 pouces).

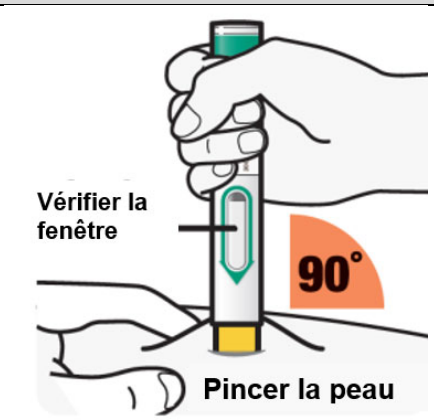
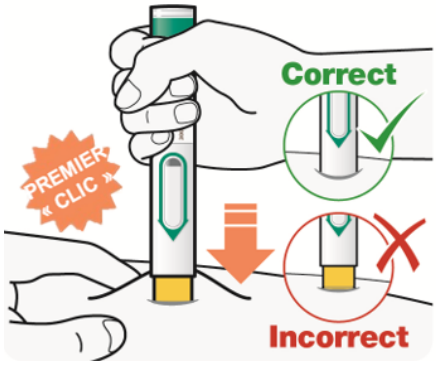
⚠ **N'injectez pas** le médicament à travers les vêtements.

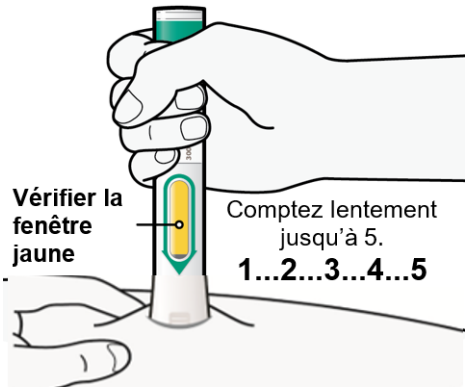
⚠ **N'injectez pas le médicament là où la peau est sensible ou blessée, ni en présence d'un bleu ou d'une cicatrice.**

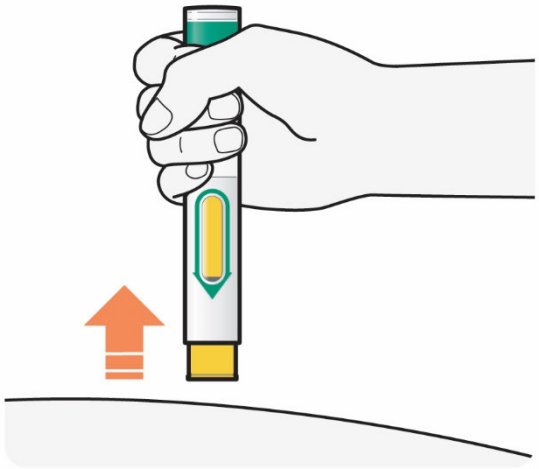


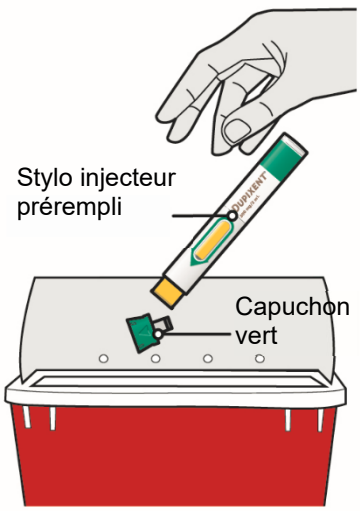
B2. Lavez vos mains

B3. Préparez le site d'injection	
• Nettoyez le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool. • Laissez sécher votre peau avant de faire l'injection. ⚠ **Ne retouchez pas au point d'injection et ne soufflez pas dessus avant l'injection.**	
C. Administrer l'injection	
C1. Retirez le capuchon vert	
Retirez d'un seul coup le capuchon vert. **Ne dévissez pas** le capuchon vert. **Ne retirez pas** le capuchon vert avant d'être prêt à faire l'injection. ⚠ **N'appuyez pas sur le protecteur jaune de l'aiguille et n'y touchez pas avec les doigts. L'aiguille se trouve à l'intérieur.** ⚠ **Ne replacez pas le capuchon vert sur le stylo injecteur prérempli après l'avoir retiré.**	

C2. Pincer la peau et Placer	
Pour les enfants âgés de 2 ans à moins de 12 ans, pincez la peau avant et pendant l'injection. Il n'est pas nécessaire de pincer la peau chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus. • Lorsque vous placez le protecteur d'aiguille jaune sur votre peau, tenez le stylo injecteur prérempli de façon à voir sa fenêtre. • Placez le protecteur d'aiguille jaune sur votre peau à un angle d'environ 90 °. ⚠ **Ne touchez pas le protecteur d'aiguille jaune avec vos doigts. L'aiguille se trouve à l'intérieur.**	
C3. Appuyer	
Appuyez le stylo injecteur prérempli contre votre peau et maintenez-le fermement en place jusqu'à ce que vous ne voyiez plus le protecteur d'aiguille jaune. • Vous entendrez un « clic » lorsque l'injection commencera. • Progressivement, la fenêtre deviendra jaune. L'injection pourrait durer jusqu'à 20 secondes. Il n'est pas nécessaire de pincer la peau chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.	

C4. Tenir fermement	
Continuez à tenir le stylo injecteur prérempli fermement contre votre peau. • Vous pourriez entendre un second clic. • Assurez-vous que toute la fenêtre est devenue jaune. • Comptez lentement jusqu'à 5. • Ensuite, soulevez le stylo de la peau, l'injection est terminée. Si la fenêtre ne devient pas entièrement jaune, retirez le stylo injecteur et appelez votre professionnel de la santé. ⚠ **Ne vous administrez pas une deuxième dose à moins d'indication contraire de votre professionnel de la santé.** Il n'est pas nécessaire de pincer la peau chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.	

C5. Retirer	
• Une fois l'injection terminée, retirez bien droit le stylo injecteur prérempli de votre peau. • Si du sang apparaît, pressez doucement un tampon d'ouate ou de la gaze propres sur le site d'injection. ⚠ **Ne frottez pas la peau après l'injection.**	

D. Jeter	
• Éliminez (jetez) les stylos injecteurs préremplis Dupixent usagés (dont l'aiguille est rétractée) et les capuchons verts dans un contenant résistant à la perforation immédiatement après usage. **Ne jetez pas** les stylos injecteurs préremplis usagés (dont l'aiguille est rétractée) et les capuchons verts dans vos ordures ménagères. ⚠ **Ne remettez pas le capuchon vert sur le stylo injecteur prérempli.**	

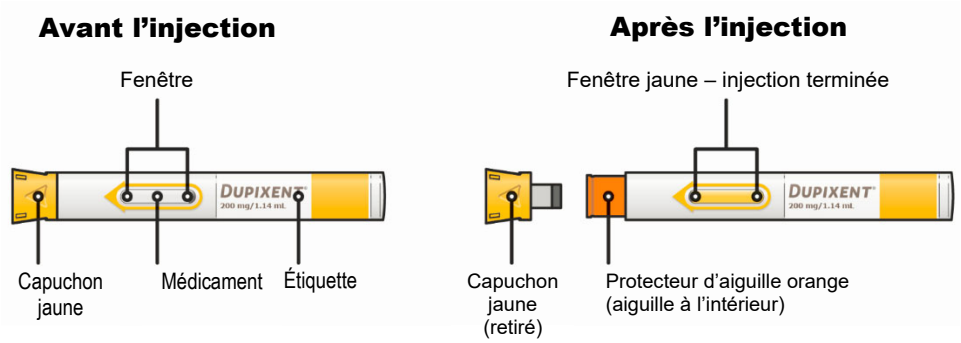
MODE D'EMPLOI

STYLO INJECTEUR PRÉREMPLI DUPIXENT À USAGE UNIQUE de 200 mg

Lisez le « Mode d'emploi » avant d'utiliser le stylo injecteur prérempli Dupixent. N'injectez pas à vous-même ou à quelqu'un d'autre avant d'avoir été formé par un professionnel de la santé sur la façon de préparer une dose et d'injecter Dupixent. Le stylo injecteur prérempli Dupixent est destiné uniquement aux adultes et aux enfants âgés de 2 ans et plus. Chez les enfants de moins de 12 ans, Dupixent doit être administré par un aidant. Chez les adolescents de 12 ans et plus, il est recommandé que Dupixent soit administré par un adulte ou sous sa supervision.

Ce dispositif est un stylo injecteur prérempli à usage unique. Il contient 200 mg de Dupixent pour injection sous la peau (injection sous-cutanée).

Conservez ces instructions pour une utilisation future. Si vous avez d'autres questions, vous devriez les poser à votre professionnel de la santé ou composer le 1-800-265-7927.

Les parties du stylo injecteur prérempli Dupixent sont illustrées dans cette image.	

Renseignements importants

- Lisez attentivement toutes les instructions avant d'utiliser le stylo injecteur prérempli.
- Demandez à votre professionnel de la santé à quelle fréquence vous devrez injecter le médicament.
- Chez les adolescents de 12 ans et plus, il est recommandé que Dupixent soit administré par un adulte ou sous sa supervision.
- Chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 12 ans, Dupixent doit être administré par un aidant.
- Choisissez un site d'injection différent pour chaque injection.
- **N'utilisez pas** le stylo injecteur prérempli s'il a été endommagé.
- **N'utilisez pas** le stylo injecteur prérempli si le capuchon jaune est manquant ou n'est pas bien fixé.
- **N'appuyez pas** sur le protecteur orange de l'aiguille et n'y touchez pas avec les doigts.
- **N'injectez pas** le médicament à travers les vêtements.
- **NE retirez PAS** le capuchon jaune avant d'être sur le point de faire l'injection.
- **Ne remettez pas** le capuchon jaune sur le stylo injecteur prérempli.
- Éliminez (jetez) le stylo injecteur prérempli immédiatement après usage. Voir « Étape D : Jeter » ci-dessous.
- **Ne réutilisez pas** un stylo injecteur prérempli.

Comment dois-je conserver Dupixent?

- Gardez le ou les stylos injecteurs préremplis et tous les médicaments hors de la portée des enfants.
- Conservez les stylos injecteurs préremplis inutilisés au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F).
- Conservez les stylos injecteurs préremplis dans leur emballage d'origine pour les protéger de la lumière.
- **Ne conservez pas** les stylos injecteurs préremplis à la température ambiante (moins de 77 °F ou moins de 25 °C) pendant plus de 14 jours. Éliminez (jetez) tous les stylos injecteurs préremplis laissés à la température ambiante pendant plus de 14 jours.
- **N'agitez jamais** le stylo injecteur prérempli.
- **Ne faites pas chauffer** le stylo injecteur prérempli.
- **Ne congelez pas** le stylo injecteur prérempli.
- **N'exposez pas** le stylo injecteur prérempli à la lumière directe du soleil.

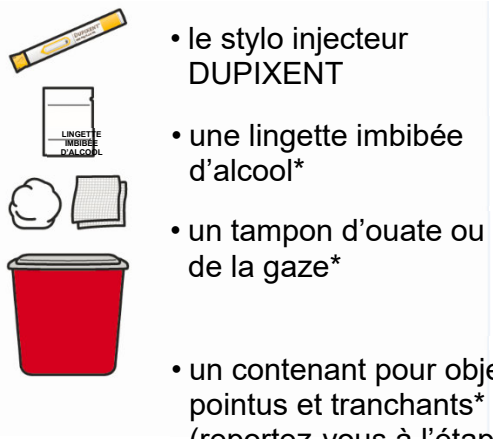
A : Préparer

A1. Rassembler les fournitures

Assurez-vous d'avoir ce qui suit :

- le stylo injecteur prérempli Dupixent
- une lingette imbibée d'alcool*
- un tampon d'ouate ou de la gaze*
- un contenant résistant à la perforation* (reportez-vous à l'étape D)

** Articles non inclus dans la boîte*



- le stylo injecteur DUPIXENT
- une lingette imbibée d'alcool*
- un tampon d'ouate ou de la gaze*
- un contenant pour objets pointus et tranchants* (reportez-vous à l'étape D)

** Articles non inclus dans la boîte.*

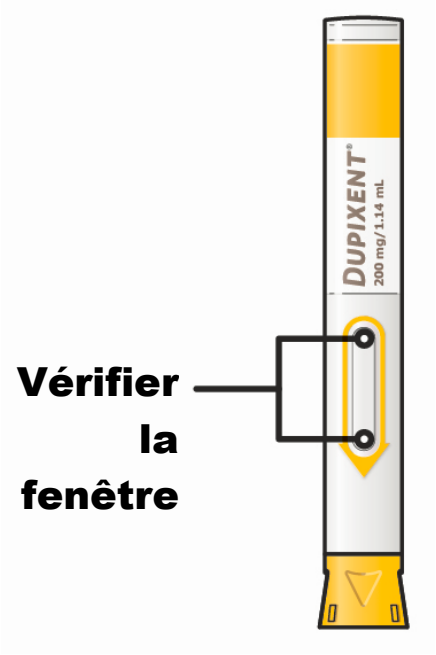
A2. Inspecter l'étiquette

- Vérifiez que vous avez le bon produit et la bonne dose.

A3. Vérifier la date de péremption

- Vérifiez la date de péremption.

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

A4. Vérifier le médicament	
Regardez le médicament à travers la fenêtre de visualisation du stylo injecteur prérempli : Assurez-vous que le liquide est limpide et incolore ou jaune pâle. *Remarque : Il serait normal d'observer une bulle d'air.* ⚠ **N'utilisez pas le stylo injecteur prérempli si le liquide est décoloré ou trouble, ou s'il contient des flocons ou des particules visibles.** ⚠ **N'utilisez pas le stylo injecteur prérempli si la fenêtre de visualisation est jaune.**	

A5 : Attendre 30 minutes	
Déposez le stylo injecteur prérempli sur une surface plane et laissez-le se réchauffer naturellement à la température ambiante (inférieure à 25 °C [77 °F]) pendant au moins 30 minutes. ⚠ **Ne faites pas chauffer le stylo injecteur prérempli.** ⚠ **N'exposez pas le stylo injecteur prérempli à la lumière directe du soleil.** ⚠ **Ne gardez pas Dupixent à la température ambiante pendant plus de 14 jours. Éliminez (jetez) tous les stylos injecteurs Dupixent laissés à la température ambiante pendant plus de 14 jours.**	

B. Choisir votre site d'injection

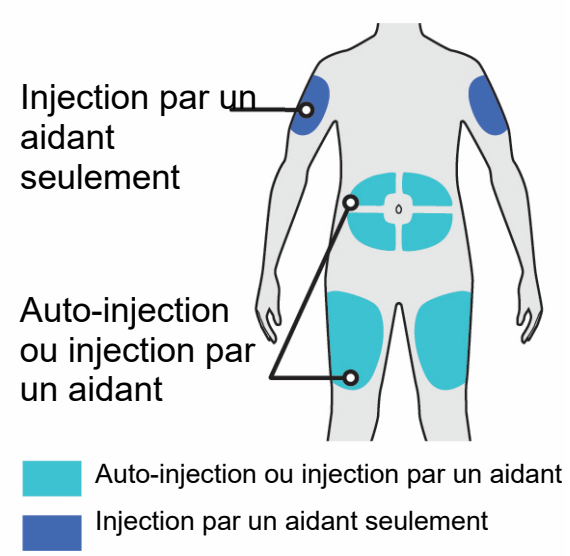
B1. Points d'injection recommandés :

- **Cuisse**
- **Abdomen**, sauf à 5 cm (2 po) autour de votre nombril (ombilic).
- **Partie supérieure du bras** Si un aidant vous administre votre dose, il peut également utiliser la partie extérieure du haut du bras.

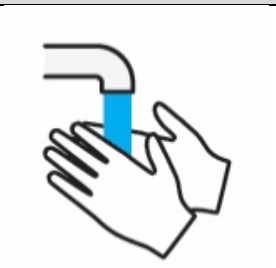
Choisissez un site d'injection différent pour chaque injection de Dupixent.

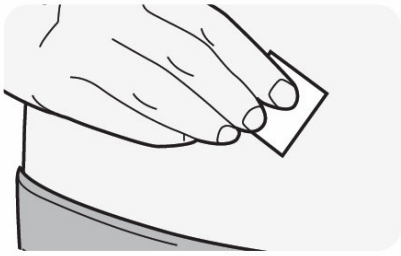
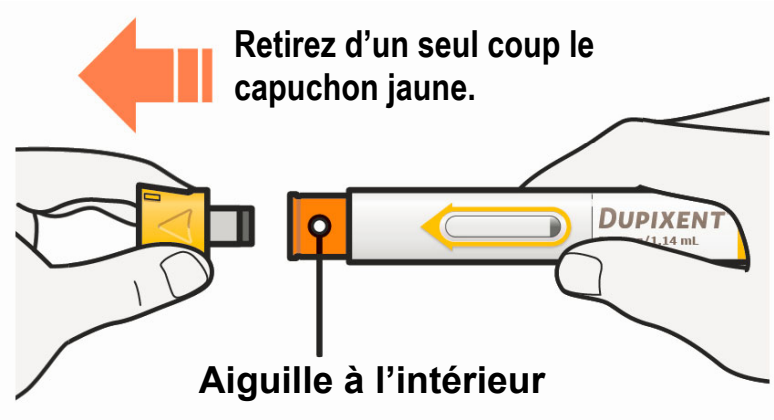
⚠ **N'injectez pas** le médicament à travers les vêtements.

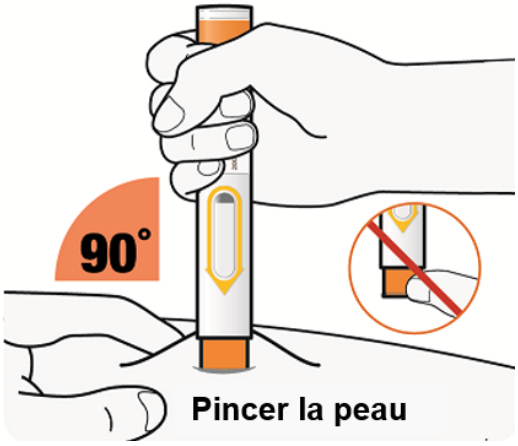
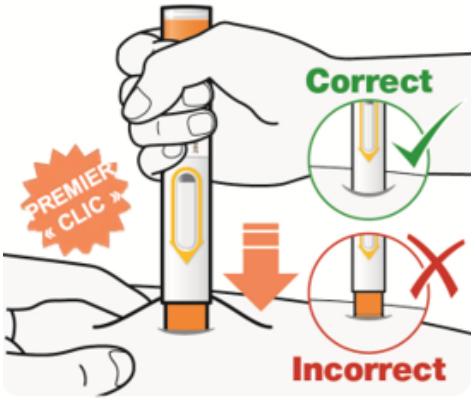
⚠ **N'injectez pas le médicament là où la peau est sensible ou blessée, ni en présence d'un bleu ou d'une cicatrice.**



B2. Lavez vos mains



B3. Préparez le site d'injection	
• Nettoyez le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool. • Laissez sécher votre peau avant de faire l'injection. ⚠ **Ne retouchez pas au point d'injection et ne soufflez pas dessus avant l'injection.**	
C. Administrer l'injection	
C1. Retirer le capuchon jaune	
Ne dévissez pas le capuchon jaune. **Ne retirez pas** le capuchon jaune avant d'être prêt à faire l'injection. **N'appuyez pas** sur le protecteur orange de l'aiguille et n'y touchez pas avec les doigts. L'aiguille se trouve à l'intérieur. ⚠ **Ne replacez pas le capuchon jaune sur le stylo injecteur prérempli après l'avoir retiré.**	

C2. Pincer la peau et Placer	
Pour les enfants âgés de 2 ans à moins de 12 ans, pincez la peau avant et pendant l'injection. Il n'est pas nécessaire de pincer la peau chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus. • Lorsque vous placez le protecteur d'aiguille orange sur votre peau, tenez le stylo injecteur prérempli de façon à voir sa fenêtre. • Placez le protecteur d'aiguille orange sur votre peau à un angle d'environ 90 °. ⚠ **N'appuyez pas sur le protecteur orange de l'aiguille et n'y touchez pas avec les doigts. L'aiguille se trouve à l'intérieur.**	
C3. Appuyer	
Appuyez le stylo injecteur prérempli contre votre peau et maintenez-le fermement en place jusqu'à ce que vous ne voyiez plus le protecteur d'aiguille orange. • Vous entendrez un « clic » lorsque l'injection commencera. • Progressivement, la fenêtre deviendra jaune. L'injection pourrait durer jusqu'à 20 secondes. Il n'est pas nécessaire de pincer la peau chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.	

C4. Tenir fermement

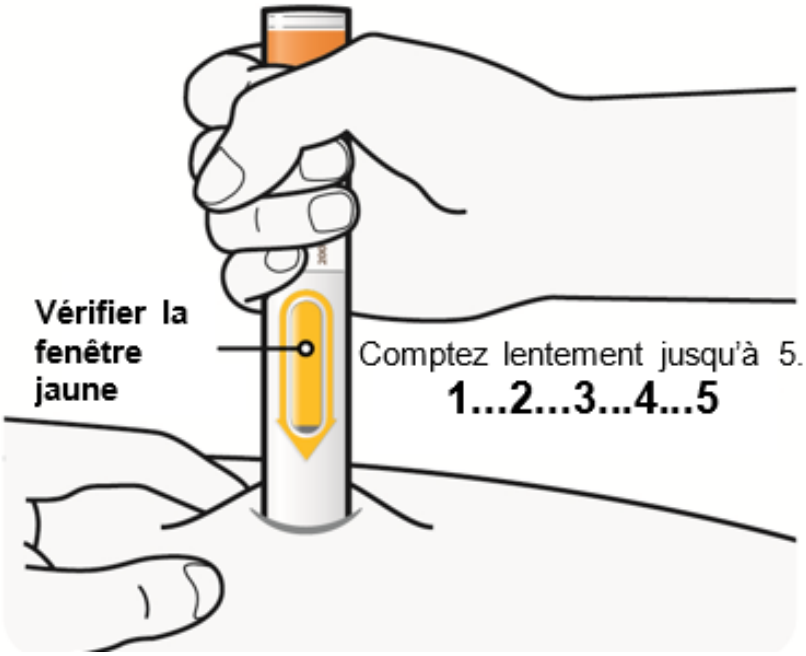
Continuez à tenir le stylo injecteur prérempli fermement contre votre peau.

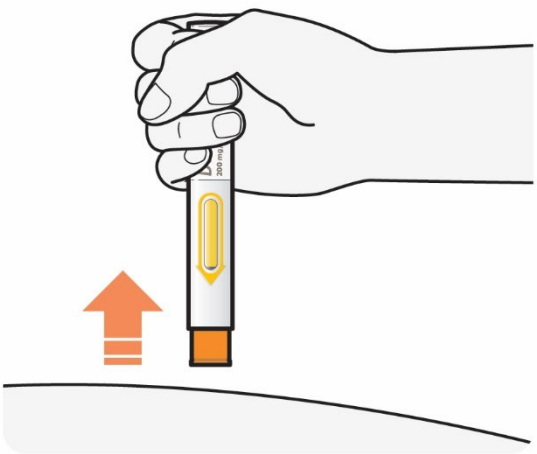
- Vous pourriez entendre un second clic.
- Assurez-vous que toute la fenêtre est devenue jaune.
- Comptez lentement jusqu'à 5.
- Retirez ensuite le stylo injecteur de la peau, votre injection est terminée.

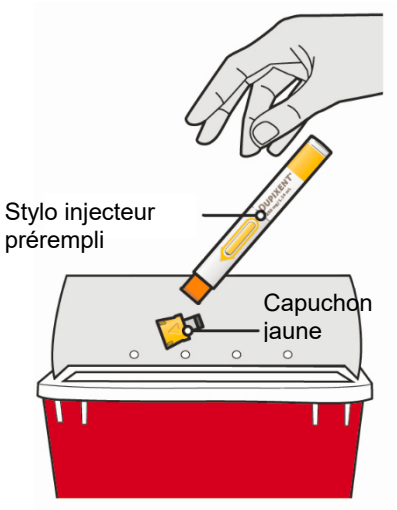
Si la fenêtre ne devient pas entièrement jaune, retirez le stylo injecteur et appelez votre professionnel de la santé.

⚠ **Ne vous administrez pas une deuxième dose à moins d'indication contraire de votre professionnel de la santé.**

Il n'est pas nécessaire de pincer la peau chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.



C5. Retirer	
• Une fois l'injection terminée, retirez bien droit le stylo injecteur prérempli de votre peau. • Si du sang apparaît, pressez doucement un tampon d'ouate ou de la gaze propres sur le site d'injection. ⚠ **Ne frottez pas la peau après l'injection.**	

D. Jeter	
• Éliminez (jetez) les stylos injecteurs préremplis Dupixent usagés (dont l'aiguille est rétractée) et les capuchons jaunes dans un contenant résistant à la perforation immédiatement après usage. **N'éliminez pas (ne jetez pas)** les stylos injecteurs préremplis usagés (dont l'aiguille est rétractée) et les capuchons jaunes dans vos ordures ménagères. **Ne remettez pas le capuchon jaune en place.**	

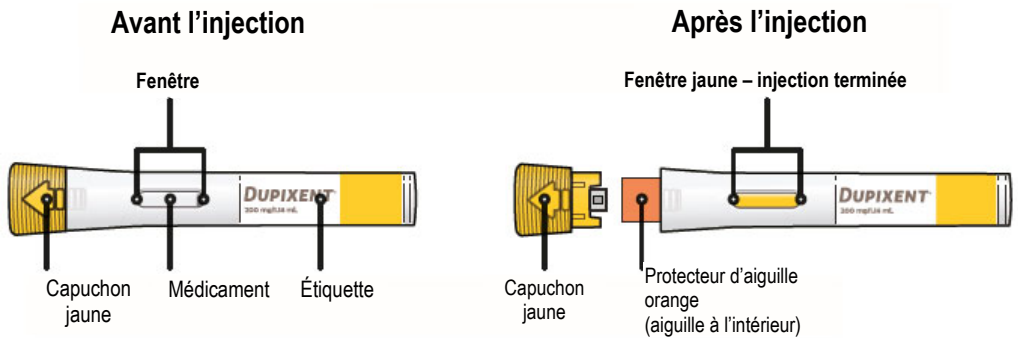
DUPIXENT (dupilumab injectable) **stylo injecteur prérempli de 200 mg**

Mode d'emploi

Lisez le mode d'emploi avant d'utiliser le stylo injecteur prérempli DUPIXENT. N'injectez pas DUPIXENT à vous-même ou à quelqu'un d'autre avant qu'on vous ait montré comment le faire. Votre fournisseur de soins de santé peut vous montrer, à vous ou à votre aidant, comment préparer et injecter une dose de DUPIXENT avant que vous n'essayiez de le faire vous-même pour la première fois. Le stylo injecteur prérempli DUPIXENT est destiné uniquement aux adultes, aux adolescents et aux enfants âgés de 2 ans et plus. Chez les enfants de moins de 12 ans, Dupixent doit être administré par un aidant. Chez les adolescents de 12 ans et plus, il est recommandé que Dupixent soit administré par un adulte ou sous sa supervision.

Ce dispositif est un stylo injecteur prérempli à usage unique. Il contient 200 mg de DUPIXENT pour injection sous la peau (injection sous-cutanée).

Conservez ces instructions pour une utilisation future. Si vous avez d'autres questions, vous devriez les poser à votre professionnel de la santé ou composer le 1-800-265-7927.

Les parties du stylo injecteur prérempli DUPIXENT sont illustrées dans cette image.	

Renseignements importants

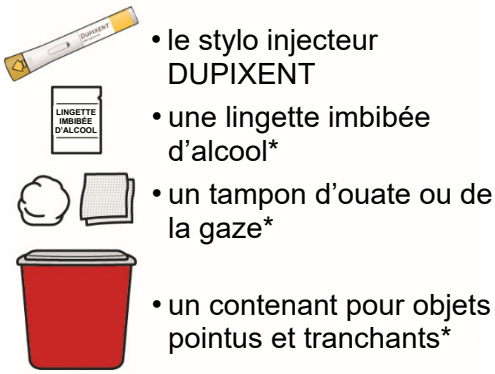
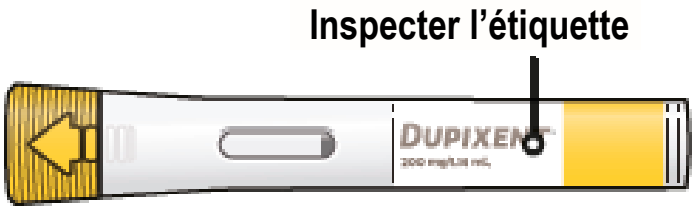
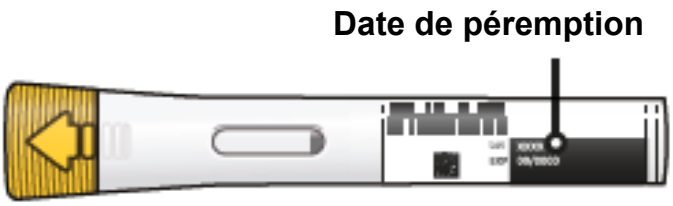
- Lisez attentivement toutes les instructions avant d'utiliser le stylo injecteur prérempli.
- Demandez à votre professionnel de la santé à quelle fréquence vous devrez injecter le médicament.
- Chez les adolescents de 12 ans et plus, il est recommandé que Dupixent soit administré par un adulte ou sous sa supervision
- Chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 12 ans, Dupixent doit être administré par un aidant
- Choisissez un site d'injection différent pour chaque injection.
- N'utilisez pas le stylo injecteur prérempli s'il a été endommagé.
- **N'utilisez pas** le stylo injecteur prérempli si le capuchon jaune est manquant ou n'est pas bien fixé.
- **N'appuyez pas** sur le protecteur orange de l'aiguille et n'y touchez pas avec les doigts.
- **N'injectez pas** le médicament à travers les vêtements.
- **NE retirez PAS** le capuchon jaune avant d'être sur le point de faire l'injection.
- **Ne remettez pas** le capuchon jaune sur le stylo injecteur prérempli.
- Éliminez (jetez) le stylo injecteur prérempli immédiatement après usage. Voir « Étape D : Jeter » ci-dessous.
- **Ne réutilisez pas** un stylo injecteur prérempli.

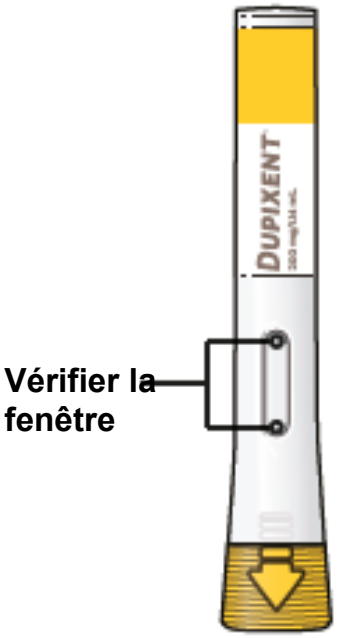
Comment dois-je conserver DUPIXENT?

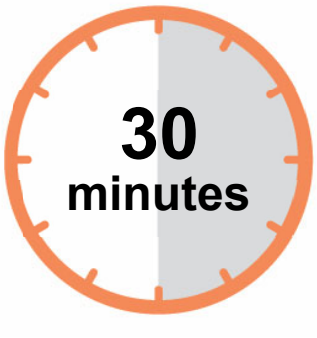
- Gardez le ou les stylos injecteurs préremplis et tous les médicaments hors de la portée des enfants.
- Conservez les stylos injecteurs préremplis inutilisés au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F).
- Conservez les stylos injecteurs préremplis dans leur emballage d'origine pour les protéger de la lumière.
- **Ne conservez pas** les stylos injecteurs préremplis à la température ambiante (moins de 25 °C ou moins de 77 °F) pendant plus de 14 jours. Éliminez (jetez) tous les stylos injecteurs préremplis laissés à la température ambiante pendant plus de 14 jours.
- **N'agitez jamais** le stylo injecteur prérempli.
- **Ne faites pas chauffer** le stylo injecteur prérempli.
- **Ne congelez pas** le stylo injecteur prérempli.
- **N'exposez pas** le stylo injecteur prérempli à la lumière directe du soleil.

A : Préparer

A1. Rassembler les fournitures

Assurez-vous d'avoir ce qui suit : • le stylo injecteur prérempli DUPIXENT • une lingette imbibée d'alcool* • un tampon d'ouate ou de la gaze* • un contenant résistant à la perforation* (reportez-vous à l'étape D) ** Articles non inclus dans la boîte*	 ** Articles non inclus dans la boîte.*
A2. Inspecter l'étiquette	
• Vérifiez que vous avez le bon produit et la bonne dose.	
A3. Vérifier la date de péremption	
• Vérifiez la date de péremption. ⚠ **N'utilisez pas le stylo injecteur prérempli si la date de péremption est dépassée.**	
A4. Vérifier le médicament	

Regardez le médicament à travers la fenêtre de visualisation du stylo injecteur prérempli : Assurez-vous que le liquide est limpide et incolore ou jaune pâle. *Remarque : Il serait normal d'observer une bulle d'air.* ⚠ **N'utilisez pas le stylo injecteur prérempli si le liquide est décoloré ou trouble, ou s'il contient des flocons ou des particules visibles.** ⚠ **N'utilisez pas le stylo injecteur prérempli si la fenêtre de visualisation est jaune.**	

A5 : Attendre 30 minutes	
Déposez le stylo injecteur prérempli sur une surface plane et laissez-le se réchauffer naturellement jusqu'à la température ambiante (moins de 25 °C ou moins de 77 °F) pendant au moins 30 minutes. ⚠ **Ne faites pas chauffer le stylo injecteur prérempli.** ⚠ **N'exposez pas le stylo injecteur prérempli à la lumière directe du soleil.** ⚠ **Ne gardez pas DUPIXENT à la température ambiante pendant plus de 14 jours. Éliminez (jetez) tous les stylos injecteurs DUPIXENT laissés à la température ambiante pendant plus de 14 jours.**	

B. Choisir votre site d'injection

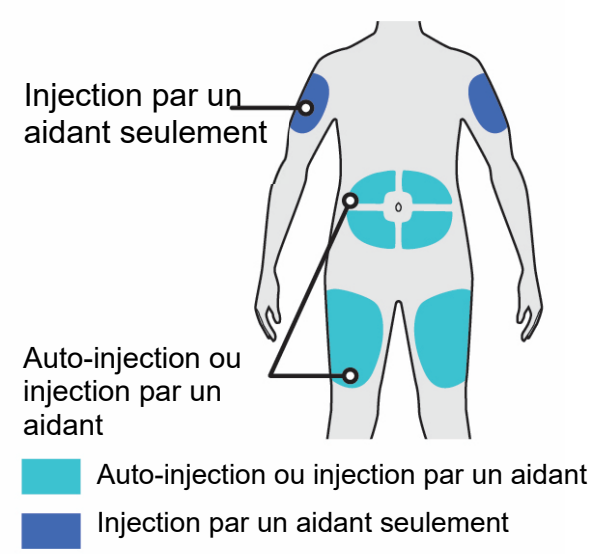
B1. Points d'injection recommandés :

- **Cuisse**
- **Abdomen**, sauf à 5 cm (2 po) autour de votre nombril (ombilic).
- **Partie supérieure du bras** Si un aidant vous administre votre dose, il peut également utiliser la partie extérieure du haut du bras.

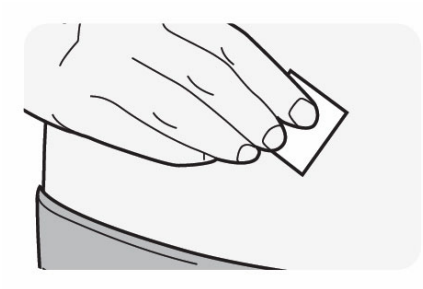
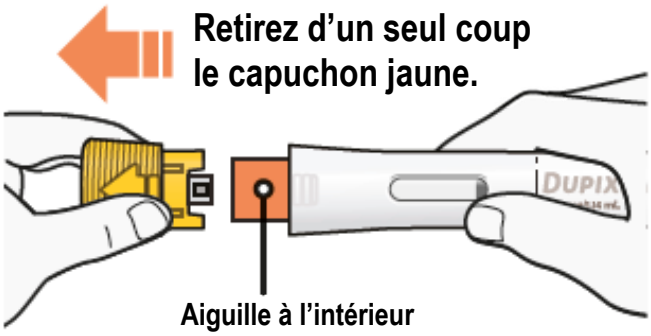
Choisissez un site d'injection différent pour chaque injection de DUPIXENT.

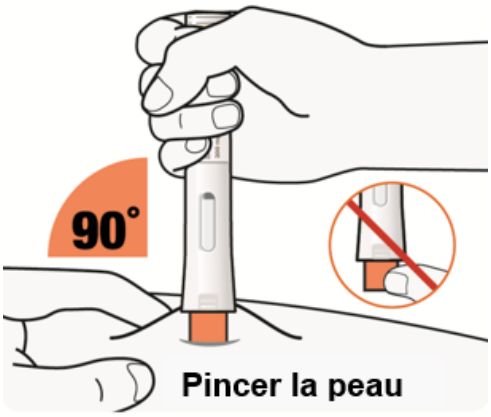
⚠ **N'injectez pas** le médicament à travers les vêtements.

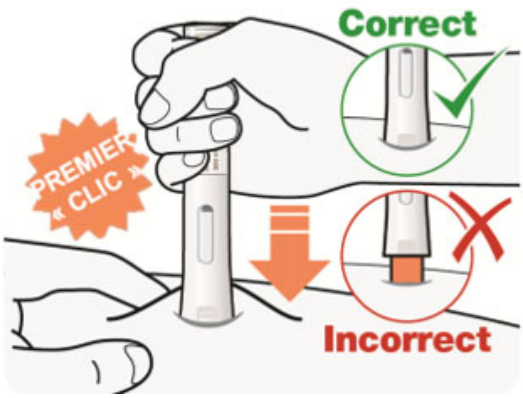
⚠ **N'injectez pas le médicament là où la peau est sensible ou blessée, ni en présence d'un bleu ou d'une cicatrice.**

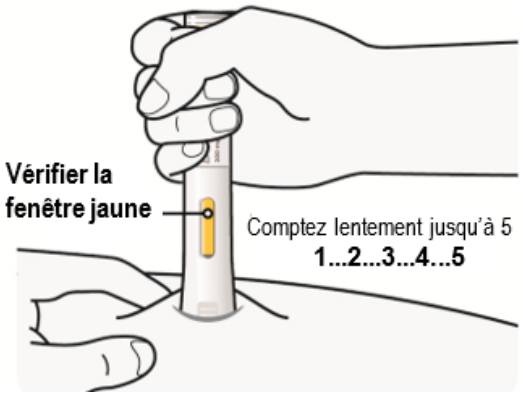


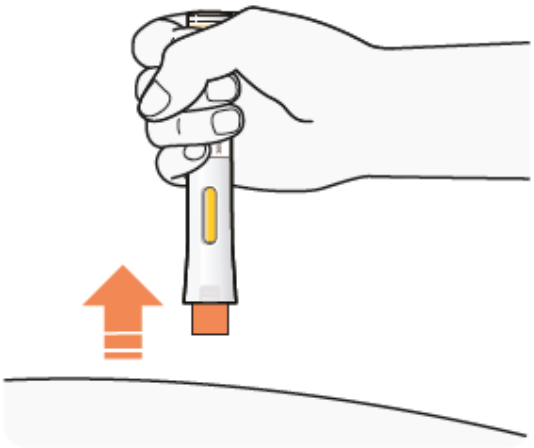
B2. Lavez vos mains

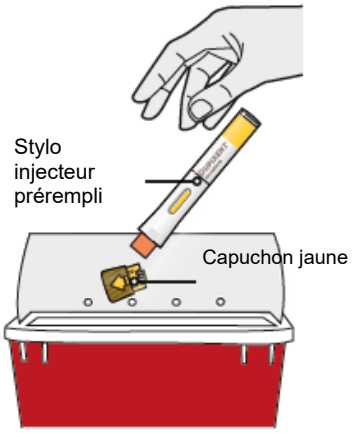
B3. Préparez le site d'injection	
• Nettoyez le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool. • Laissez sécher votre peau avant de faire l'injection. ⚠ **Ne retouchez pas au point d'injection et ne soufflez pas dessus avant l'injection.**	
C. Administrer l'injection	
C1. Retirer le capuchon jaune	
Ne dévissez pas le capuchon jaune. **Ne retirez pas** le capuchon jaune avant d'être prêt à faire l'injection. **N'appuyez pas** sur le protecteur orange de l'aiguille et n'y touchez pas avec les doigts. L'aiguille se trouve à l'intérieur. ⚠ **Ne replacez pas le capuchon jaune sur le stylo injecteur prérempli après l'avoir retiré.**	

C2. Pincer la peau et Placer	
Pour les enfants âgés de 2 ans à moins de 12 ans, pincez la peau avant et pendant l'injection. Il n'est pas nécessaire de pincer la peau chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus • Lorsque vous placez le protecteur d'aiguille orange sur votre peau, tenez le stylo injecteur prérempli de façon à voir sa fenêtre. • Placez le protecteur d'aiguille orange sur votre peau à un angle d'environ 90 °. ⚠ **N'appuyez pas sur le protecteur orange de l'aiguille et n'y touchez pas avec les doigts. L'aiguille se trouve à l'intérieur.**	

C3. Appuyer	
Appuyez le stylo injecteur prérempli contre votre peau et maintenez-le fermement en place jusqu'à ce que vous ne voyiez plus le protecteur d'aiguille orange. • Vous entendrez un « clic » lorsque l'injection commencera. • Progressivement, la fenêtre deviendra jaune. L'injection pourrait durer jusqu'à 15 secondes. Il n'est pas nécessaire de pincer la peau chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.	

C4. Tenir fermement	
Continuez à tenir le stylo injecteur prérempli fermement contre votre peau. • Vous pourriez entendre un second clic. • Assurez-vous que toute la fenêtre est devenue jaune. • Comptez lentement jusqu'à 5. • Retirez ensuite le stylo injecteur de la peau, votre injection est terminée. Si la fenêtre ne devient pas entièrement jaune, retirez le stylo injecteur et appelez votre professionnel de la santé. ⚠ **Ne vous administrez pas une deuxième dose à moins d'indication contraire de votre professionnel de la santé.** Il n'est pas nécessaire de pincer la peau chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.	

C5. Retirer	
• Une fois l'injection terminée, retirez bien droit le stylo injecteur prérempli de votre peau. • Si du sang apparaît, pressez doucement un tampon d'ouate ou de la gaze propres sur le site d'injection. ⚠ **Ne frottez pas la peau après l'injection.**	

D. Jeter	
• Éliminez (jetez) les stylos injecteurs préremplis DUPIXENT usagés (dont l'aiguille est rétractée) et les capuchons jaunes dans un contenant résistant à la perforation immédiatement après usage. **N'éliminez pas (ne jetez pas)** les stylos injecteurs préremplis usagés (dont l'aiguille est rétractée) et les capuchons jaunes dans vos ordures ménagères. **Ne remettez pas le capuchon jaune en place.**	

DUPIXENT (dupilumab injectable) **stylo injecteur prérempli de 300 mg**

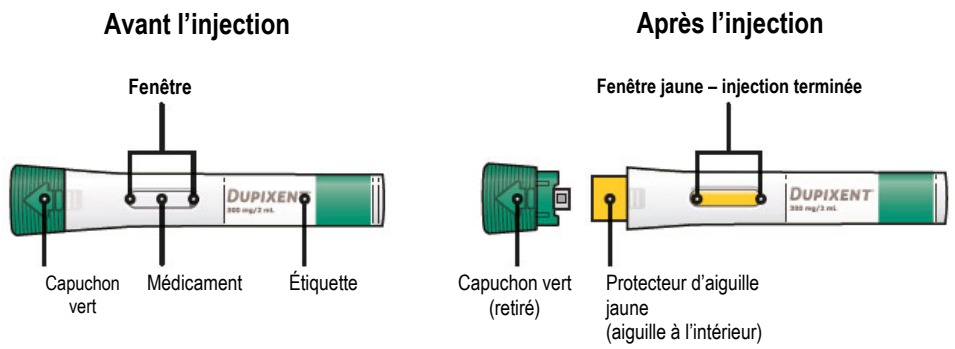
Mode d'emploi

Lisez le mode d'emploi avant d'utiliser le stylo injecteur prérempli DUPIXENT. N'injectez pas DUPIXENT à vous-même ou à quelqu'un d'autre avant qu'on vous ait montré comment le faire. Votre fournisseur de soins de santé peut vous montrer, à vous ou à votre aidant, comment préparer et injecter une dose de DUPIXENT avant que vous n'essayiez de le faire vous-même pour la première fois. Le stylo injecteur prérempli DUPIXENT est destiné uniquement aux adultes et aux enfants âgés de 2 ans et plus. Chez les enfants de moins de 12 ans, Dupixent doit être administré par un aidant. Chez les adolescents âgés de 12 ans et plus, il est recommandé que DUPIXENT soit administré par un adulte ou sous sa surveillance

Ce dispositif est un stylo injecteur prérempli à usage unique. Il contient 300 mg de DUPIXENT pour injection sous la peau (injection sous-cutanée).

Conservez ces instructions pour une utilisation future. Si vous avez d'autres questions, vous devriez les poser à votre professionnel de la santé ou composer le 1-800-265-7927.

Les parties du stylo injecteur prérempli DUPIXENT sont illustrées dans cette image.



Renseignements importants

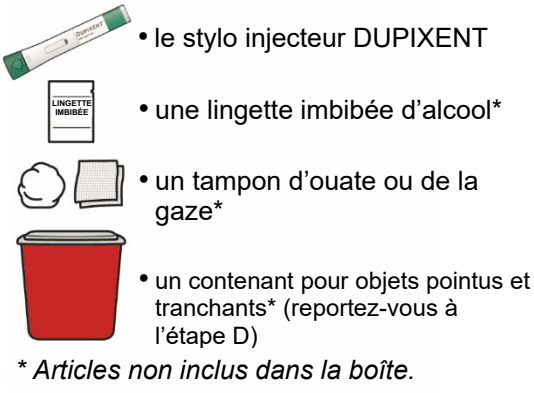
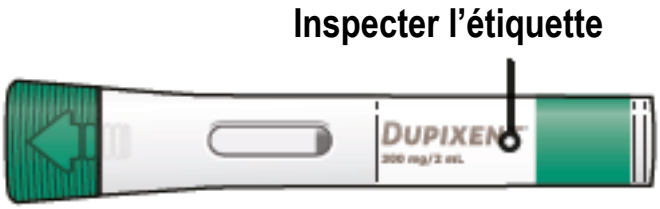
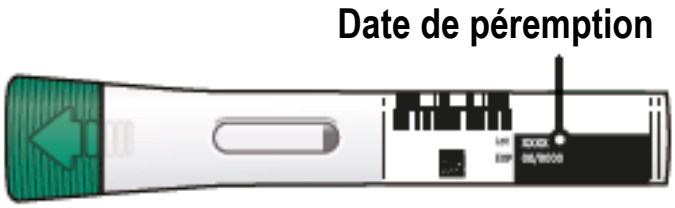
- Lisez attentivement toutes les instructions avant d'utiliser le stylo injecteur prérempli.
- Demandez à votre professionnel de la santé à quelle fréquence vous devrez injecter le médicament.
- Chez les adolescents de 12 ans et plus, il est recommandé que Dupixent soit administré par un adulte ou sous sa supervision.
- Chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 12 ans, Dupixent doit être administré par un aidant
- Choisissez un site d'injection différent pour chaque injection.
- **N'utilisez pas** le stylo injecteur prérempli s'il a été endommagé.
- **N'utilisez pas** le stylo injecteur prérempli si le capuchon vert est manquant ou s'il n'est pas bien fixé.
- **N'appuyez pas** sur le protecteur jaune de l'aiguille et n'y touchez pas avec les doigts.
- **N'injectez pas** le médicament à travers les vêtements.
- **Ne retirez pas** le capuchon vert avant d'être sur le point de faire l'injection.
- **Ne remettez pas** le capuchon vert sur le stylo injecteur prérempli.
- Éliminez (jetez) le stylo injecteur prérempli immédiatement après usage. Voir « Étape D : Jeter » ci-dessous.
- **Ne réutilisez pas** un stylo injecteur prérempli.

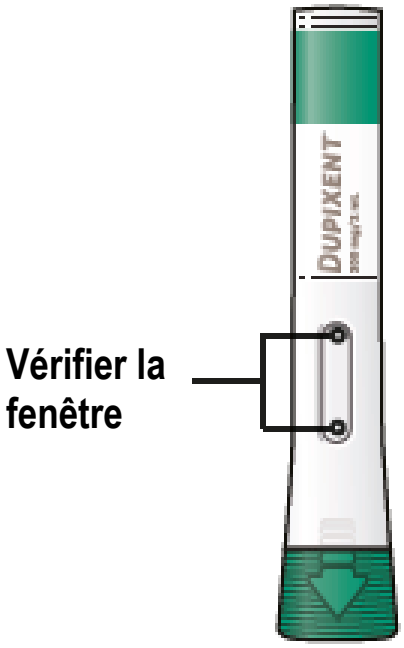
Comment dois-je conserver DUPIXENT?

- Gardez le ou les stylos injecteurs préremplis et tous les médicaments hors de la portée des enfants.
- Conservez les stylos injecteurs préremplis inutilisés au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F).
- Conservez les stylos injecteurs préremplis dans leur emballage d'origine pour les protéger de la lumière.
- **Ne conservez pas**les stylos injecteurs préremplis à la température ambiante (moins de 25 °C ou moins de 77 °F) pendant plus de 14 jours. Éliminez (jetez) tous les stylos injecteurs préremplis laissés à la température ambiante pendant plus de 14 jours.
- **N'agitez jamais** le stylo injecteur prérempli.
- **Ne faites pas chauffer** le stylo injecteur prérempli.
- **Ne congelez pas** le stylo injecteur prérempli.
- **N'exposez pas** le stylo injecteur prérempli à la lumière directe du soleil.

A : Préparer

A1. Rassembler les fournitures

Assurez-vous d'avoir ce qui suit : • le stylo injecteur prérempli DUPIXENT • une lingette imbibée d'alcool* • un tampon d'ouate ou de la gaze* • un contenant résistant à la perforation* (reportez-vous à l'étape D) ** Articles non inclus dans la boîte*	
A2. Inspecter l'étiquette	
• Vérifiez que vous avez le bon produit et la bonne dose.	
A3. Vérifier la date de péremption	
• Vérifiez la date de péremption. ⚠ **N'utilisez pas le stylo injecteur prérempli si la date de péremption est dépassée.**	
A4. Vérifier le médicament	

Regardez le médicament à travers la fenêtre de visualisation du stylo injecteur prérempli : Assurez-vous que le liquide est limpide et incolore ou jaune pâle. *Remarque : Il serait normal d'observer une bulle d'air.* ⚠ **N'utilisez pas le stylo injecteur prérempli si le liquide est décoloré ou trouble, ou s'il contient des flocons ou des particules visibles.** ⚠ **N'utilisez pas le stylo injecteur prérempli si la fenêtre de visualisation est jaune.**	

A5 : Attendez 45 minutes	
Déposez le stylo injecteur prérempli sur une surface plane et laissez-le se réchauffer naturellement jusqu'à la température ambiante (moins de 25 °C ou moins de 77 °F) pendant au moins 45 minutes. ⚠ **Ne faites pas chauffer** le stylo injecteur prérempli. ⚠ **N'exposez pas** le stylo injecteur prérempli à la lumière directe du soleil. ⚠ **Ne gardez pas DUPIXENT à la température ambiante pendant plus de 14 jours. Éliminez (jetez) tous les stylos injecteurs DUPIXENT laissés à la température ambiante pendant plus de 14 jours.**	

B. Choisir votre site d'injection

B1. Points d'injection recommandés :

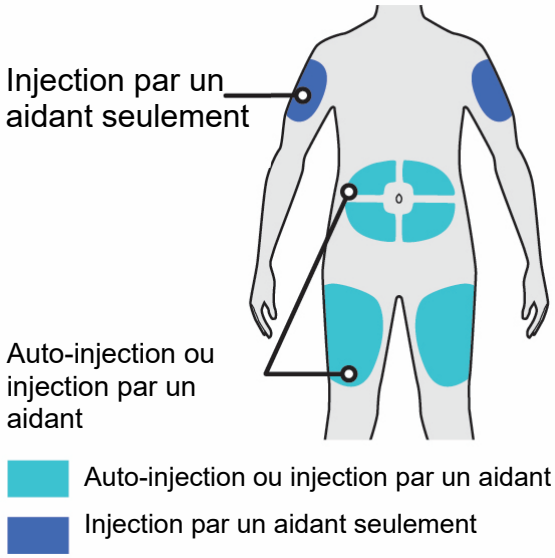
- **Cuisse**
- **Abdomen**, sauf à 5 cm (2 pouces) autour de votre nombril.

- **Partie supérieure du bras** Si un aidant vous administre votre dose, il peut également utiliser la partie extérieure du haut du bras.

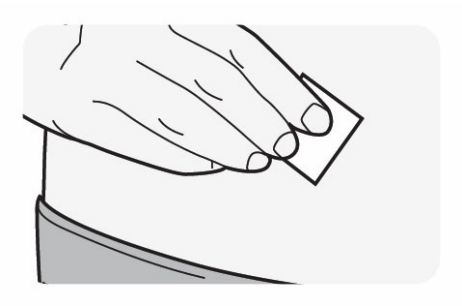
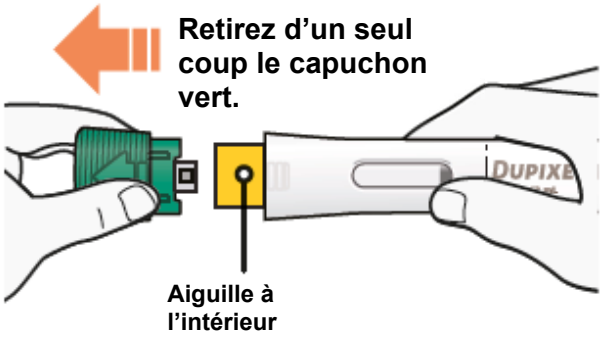
Choisissez un site d'injection différent pour chaque injection de DUPIXENT.

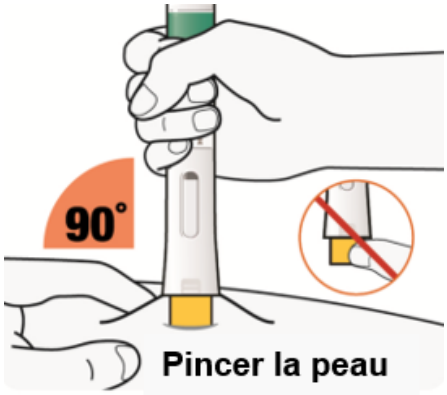
⚠ **N'injectez pas** le médicament à travers les vêtements.

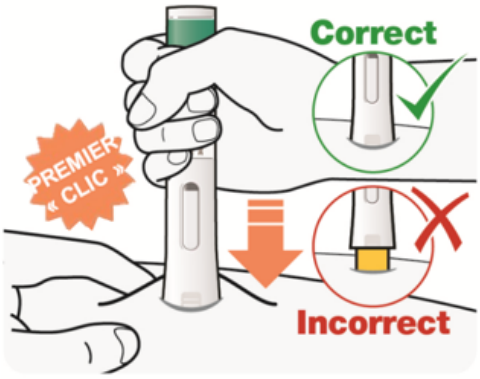
⚠ **N'injectez pas le médicament là où la peau est sensible ou blessée, ni en présence d'un bleu ou d'une cicatrice.**

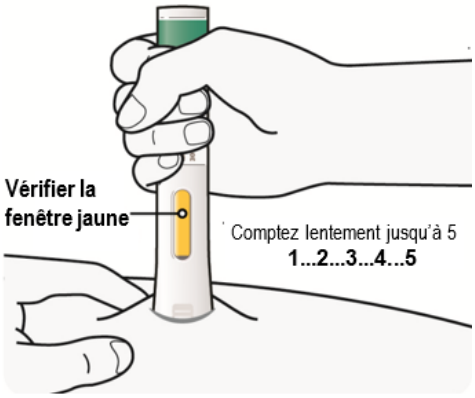


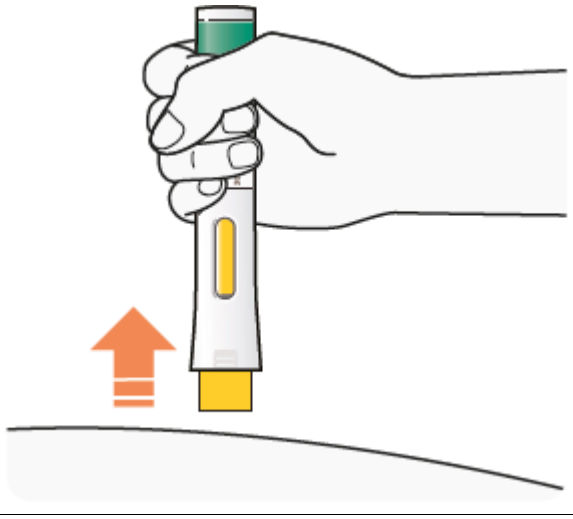
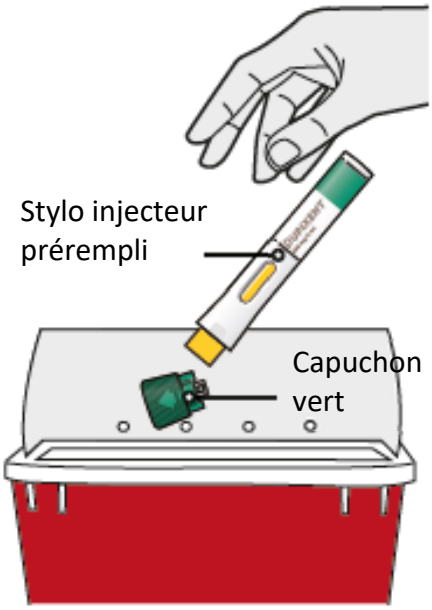
B2. Lavez vos mains

B3. Préparez le site d'injection	
• Nettoyez le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool. • Laissez sécher votre peau avant de faire l'injection. ⚠ **Ne retouchez pas au point d'injection et ne soufflez pas dessus avant l'injection.**	
C. Administrer l'injection	
C1. Retirez le capuchon vert	
Ne dévissez pas le capuchon vert. **Ne retirez pas** le capuchon vert avant d'être prêt à faire l'injection. **N'appuyez pas** sur le protecteur jaune de l'aiguille et n'y touchez pas avec les doigts. L'aiguille se trouve à l'intérieur. ⚠ **Ne replacez pas le capuchonvert sur le stylo injecteur prérempli après l'avoir retiré.**	

C2. Pincer la peau et Placer	
Pour les enfants âgés de 2 ans à moins de 12 ans, pincez la peau avant et pendant l'injection. Il n'est pas nécessaire de pincer la peau chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus. • Lorsque vous placez le protecteur d'aiguille jaune sur votre peau, tenez le stylo injecteur prérempli de façon à voir sa fenêtre. • Placez le protecteur d'aiguille jaune sur votre peau à un angle d'environ 90 °. ⚠ **N'appuyez pas sur le protecteur jaune de l'aiguille et n'y touchez pas avec les doigts. L'aiguille se trouve à l'intérieur.**	

C3. Appuyer	
Appuyez le stylo injecteur prérempli contre votre peau et maintenez-le en place fermement jusqu'à ce que vous ne voyiez plus le protecteur d'aiguille jaune. • Vous entendrez un « clic » lorsque l'injection commencera. • Progressivement, la fenêtre deviendra jaune. L'injection pourrait durer jusqu'à 15 secondes. Il n'est pas nécessaire de pincer la peau chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.	

C4. Tenir fermement	
Continuez à tenir le stylo injecteur prérempli fermement contre votre peau. • Vous pourriez entendre un second clic. • Assurez-vous que toute la fenêtre est devenue jaune. • Comptez lentement jusqu'à 5. • Retirez ensuite le stylo injecteur de la peau, votre injection est terminée. Si la fenêtre ne devient pas entièrement jaune, retirez le stylo injecteur et appelez votre professionnel de la santé. ⚠ **Ne vous administrez pas une deuxième dose à moins d'indication contraire de votre professionnel de la santé.** Il n'est pas nécessaire de pincer la peau chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus	

C5. Retirer	
• Une fois l'injection terminée, retirez bien droit le stylo injecteur prérempli de votre peau. • Si du sang apparaît, pressez doucement un tampon d'ouate ou de la gaze propres sur le site d'injection. ⚠ **Ne frottez pas la peau après l'injection.**	

D. Jeter	
• Éliminez (jetez) les stylos injecteurs préremplis DUPIXENT usagés (dont l'aiguille est rétractée) et les capuchons verts dans un contenant résistant à la perforation immédiatement après usage. **N'éliminez pas (ne jetez pas)** les stylos injecteurs préremplis usagés (dont l'aiguille est rétractée) et les capuchons verts dans vos ordures ménagères. **Ne remettez pas le capuchon vert en place.**