

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère chez les enfants âgés de 6 à 11 ans qui nécessitent un traitement systémique, en cas de contre-indication, d'échec ou d'intolérance aux traitements conventionnels.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le schéma posologique recommandé de Dupixent pour les enfants âgés de 6 à 11 ans est détaillé dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Schéma posologique de Dupixent par administration sous-cutanée chez les patients enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique

Poids corporel du patient	Dose initiale	Doses suivantes
De 15 à moins de 30 kg	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg toutes les 4 semaines (1x/4 sem.)
De 30 à moins de 60 kg	400 mg (deux injections de 200 mg)	200 mg toutes les deux semaines (1x/2 sem.)
60 kg ou plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg toutes les deux semaines (1x/2 sem.)

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

L'arrêt du traitement devra être envisagé chez les patients qui ne présentent aucune réponse après 16 semaines de traitement. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 16 semaines. Si le traitement par le

dupilumab a dû être interrompu, il est possible de réintroduire le traitement avec à nouveau des chances de succès.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, l'administrer le plus tôt possible. Ensuite, reprendre le schéma d'administration habituel.

Populations spéciales

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Les données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont très limitées (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

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

Patients pédiatriques

La sécurité et l'efficacité du Dupixent chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Voie sous-cutanée

Dupixent est administré par injection sous-cutanée dans la partie supérieure du bras, de la cuisse ou l'abdomen, excepté dans la zone de 5 cm autour du nombril.

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

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

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

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Hypersensibilité

En cas de survenue d'une réaction systémique d'hypersensibilité (immédiate ou retardée), l'administration de Dupixent doit être interrompue immédiatement et un traitement adéquat instauré. De très rares cas de maladie sérique ou de réaction de type maladie sérique ont été signalés dans des essais cliniques après l'administration de Dupixent (rubrique 4.8).

Infection par des helminthes

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

Événements apparentés à une conjonctivite

Les patients traités par Dupixent présentant une conjonctivite qui ne guérit pas après un traitement standard doivent passer un examen ophtalmologique (voir rubrique 4.8).

Patients atteints de dermatite atopique présentant un asthme associé

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

Vaccinations

Les vaccins vivants et les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés pendant le traitement par le dupilumab, la sécurité et l'efficacité n'ayant pas été établies. Les réponses immunitaires au vaccin dcaT et au vaccin polysaccharidique méningococcique ont été évaluées, voir rubrique 4.5. Il est recommandé de vérifier que les patients sont à jour dans leur vaccination par les vaccins vivants et atténués selon le calendrier vaccinal en vigueur avant d'initier un traitement par le dupilumab.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 200 mg et de 300 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

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

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation du dupilumab chez la femme enceinte sont limitées. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

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

Allaitement

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

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont montré aucune altération de la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Adultes atteints de dermatite atopique

Les effets indésirables les plus fréquents étaient les réactions au site d'injection, la conjonctivite, la blépharite, et l'herpès buccal. De très rares cas de maladie sérique ou de réaction de type maladie sérique ont été rapportés au cours des études conduites dans le cadre du programme de développement dans la dermatite atopique (voir rubrique 4.4).

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

Tableau des effets indésirables

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

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

Tableau 2 : Liste des effets indésirables

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

Adolescents atteints de dermatite atopique (de 12 à 17 ans)

La sécurité de Dupixent a été évaluée dans une étude réalisée chez 251 patients âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère (AD-1526). Le profil de sécurité de Dupixent chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 16 était similaire au profil de sécurité issu des études réalisées chez des adultes atteints de dermatite atopique.

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

Enfants atteints de dermatite atopique (de 6 à 11 ans)

La sécurité du dupilumab a été évaluée dans une étude réalisée chez 367 patients âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique sévère (AD-1652). Le profil de sécurité du dupilumab + CST chez ces

patients suivis jusqu'à la semaine 16 était similaire au profil de sécurité issu des études réalisées chez les adultes et les adolescents atteints de dermatite atopique.

La sécurité à long terme du dupilumab + CST a été évaluée dans une étude d'extension en ouvert réalisée chez 368 patients âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique (AD-1434). Parmi les patients ayant participé à cette étude, 110 (29,9 %) présentaient une dermatite atopique modérée et 72 (19,6 %) une dermatite atopique sévère au moment de l'inclusion dans l'étude AD-1434. Le profil de sécurité du dupilumab + CST chez les patients suivis jusqu'à la semaine 52 était similaire à celui observé à la semaine 16 dans l'étude AD-1652. Le profil de sécurité à long terme du dupilumab + CST observé chez les patients pédiatriques était similaire avec celui observé chez les adultes et les adolescents atteints de dermatite atopique.

Description de certains effets indésirables

Hypersensibilité

De très rares cas de maladie sérique ou de réaction de type maladie sérique ont été rapportés après l'administration de Dupixent (rubrique 4.4).

Événements apparentés à une conjonctivite

Une conjonctivite est survenue plus fréquemment chez les patients présentant une dermatite atopique ayant reçu le dupilumab. La conjonctivite était guérie ou en cours de guérison pendant la période de traitement.

Eczéma herpeticum

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

Hyperéosinophilie

Les patients traités par le dupilumab ont initialement présenté une augmentation moyenne de leur taux d'éosinophiles par rapport à leur taux à l'inclusion dans l'étude, supérieure à celle du groupe placebo. Les taux d'éosinophiles ont ensuite diminué au cours de l'étude, revenant quasiment à leurs valeurs à l'inclusion dans l'étude.

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

Infections

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

Immunogénicité

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

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

Environ 5 % des patients atteints de dermatite atopique, d'asthme ou de polypose naso-sinusienne et ayant reçu le dupilumab 300 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines ont développé des ADA contre le dupilumab. Environ 2 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 2 % présentaient des anticorps neutralisants. Des résultats similaires ont été observés chez les patients pédiatriques (âgés de 6 à 11 ans) atteints de dermatite atopique ayant reçu du dupilumab 200 mg 1x/2 semaines ou 300 mg 1x/4 semaines pendant 16 semaines.

Environ 16% des patients adolescents atteints de dermatite atopique ayant reçu du dupilumab 300 mg ou 200 mg 1x/2 semaines durant 16 semaines, ont développé des ADA contre le dupilumab ; environ 3 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 5 % présentaient des anticorps neutralisants.

Indépendamment de l'âge ou de la population, environ 2 à 4 % des patients dans les groupes placebo étaient positifs aux anticorps dirigés contre le dupilumab ; Environ 2 % d'entre eux ont présenté une réponse en ADA persistante et environ 1 % présentaient des anticorps neutralisants.

Moins de 1 % des patients ayant reçu du dupilumab dans les schémas posologiques approuvés ont présenté un titre élevé d'anticorps anti-médicament (ADA) associé à une diminution de l'exposition et de l'efficacité. De plus, un patient présentant une maladie sérique et un patient présentant une réaction de type maladie sérique (< 0,1 %) qui ont présenté des taux élevés d'ADA ont été observés (voir rubrique 4.4 »).

Population pédiatrique

Le profil de sécurité observé chez les enfants de 6 à 11 ans dans les essais cliniques portant sur la dermatite atopique était similaire à celui observé chez les adultes et les adolescents.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

L'IL-4 et l'IL-13 sont des cytokines majeures de type 2 (notamment Th2) impliquées dans la dermatite atopique. Le blocage de la voie de l'IL-4/IL-13 avec le dupilumab diminue plusieurs médiateurs de l'inflammation de type 2.

Effets pharmacodynamiques

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

Efficacité et sécurité clinique

La sécurité et l'efficacité du dupilumab chez les patients pédiatriques en association avec un CST ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (AD-1652) chez 367 sujets âgés de 6 à 11 ans, atteints d'une DA définie par un score IGA de 4 (échelle de 0 à 4), un score EASI > 21 (échelle de 0 à 72) et une implication minimale de la surface corporelle (SC) > 15 %. Les patients éligibles inclus dans cet essai présentaient auparavant une réponse insuffisante au traitement topique. Le recrutement a été stratifié en fonction du poids à l'inclusion dans l'étude (< 30 kg ; > 30 kg).

Les patients du groupe dupilumab 1x/2 semaines + CST avec un poids < 30 kg à l'inclusion dans l'étude ont reçu une dose initiale de 200 mg au jour 1, suivie de 100 mg 1x/2 semaines, de la semaine 2 à la semaine 14, et les patients avec un poids > 30 kg à l'inclusion dans l'étude ont reçu une dose initiale de 400 mg au jour 1, suivie de 200 mg 1x/2 semaines de la semaine 2 à la semaine 14 ; les patients du groupe dupilumab 1x/4 semaines + CST ont reçu une dose initiale de 600 mg au jour 1, suivie de 300 mg 1x/4 semaines de la semaine 4 à la semaine 12, indépendamment du poids. Les

patients étaient autorisés à recevoir un traitement de secours à la discrétion de l'investigateur. Les patients ayant reçu un traitement de secours étaient considérés non-répondeurs.

Dans cette étude, la moyenne d'âge était de 8,5 ans, le poids médian était de 29,8 kg, 50,1 % des patients étaient de sexe féminin, 69,2 % étaient caucasiens, 16,9 % étaient noirs et 7,6 % étaient asiatiques. À l'inclusion, la surface corporelle atteinte moyenne était de 57,6 %, et 16,9 % avaient préalablement reçu des immunosuppresseurs systémiques non stéroïdiens. De plus, à l'inclusion, le score EASI moyen était de 37,9, et la moyenne hebdomadaire du score quotidien de prurit maximal était de 7,8 sur une échelle de 0 à 10, le score SCORAD moyen était de 73,6, le score POEM était de 20,9, le score SCORAD moyen de référence était de 73,6, le score POEM de référence était de 20,9 et le score CDLQI de référence était de 15,1, globalement. 91,7 % des patients avaient au moins un trouble allergique comorbide ; 64,4 % avaient des allergies alimentaires. 62,7 % avaient d'autres allergies. 60,2 % présentaient une rhinite allergique et 46,7 % avaient de l'asthme.

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients avec un score IGA de 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi) à la semaine 16. Les autres critères d'évaluation incluaient la proportion de patients avec EASI-75 ou EASI-90 (amélioration d'au moins 75 % ou 90 % de l'EASI par rapport à l'inclusion respectivement), le pourcentage de variation du score EASI entre l'inclusion et la semaine 16 et la réduction du prurit, mesurée par le score NRS de prurit maximal (amélioration \geq 4 points). Les autres critères d'évaluation secondaires incluaient la variation moyenne des scores POEM et CDLQI entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 16.

Réponse clinique

Le Tableau 3 présente les résultats selon les sous-groupes de poids à l'inclusion dans l'étude selon les schémas posologiques approuvés.

TABLEAU 3 : Résultats d'efficacité du dupilumab en association avec des CST à la semaine 16 (FAS)^a dans l'étude MA-1652

	Dupilumab 300 mg 1x/4 sem.^d + CST	Placebo + CST	Dupilumab 200 mg 1x/2 sem.^e + CST	Placebo + CST
	(N = 61)	(N = 61)	(N = 59)	(N = 62)
	< 30 kg	< 30 kg	\geq 30 kg	\geq 30 kg
IGA 0 ou 1 ^b , % de répondeurs ^c	29,5 %	13,1 %	39,0 %	9,7 %
EASI-50, % de répondeurs ^c	95,1 %	42,6 %	86,4 %	43,5 %
EASI-75, % de répondeurs ^c	75,4 %	27,9 %	74,6 %	25,8 %
EASI-90, % de répondeurs ^c	45,9 %	6,6 %	35,6 %	8,1 %
EASI. Variation moyenne en % (MC) par rapport à la référence (+/- ET)	-84,3 % (3,08)	-49,1 % (3,30)	-80,4 % (3,61)	-48,3 % (3,63)
SCORAD. Variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion (+/- ET)	-65,3 % (2,87)	-28,9 % (3,05)	-62,7 % (3,14)	-30,7 % (3,28)
Échelle NRS de l'intensité du prurit. Variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion (+/- ET)	-55,1 % (3,94)	-27,0 % (4,24)	-58,2 % (4,01)	-25,0 % (3,95)
Score NRS de prurit (amélioration \geq 4 points), % de répondeurs ^c	54,1 %	11,7 %	61,4 %	12,9 %
SC, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion (+/- ET)	-43,2 (2,16)	-23,9 (2,34)	-38,4 (2,47)	-19,8 (2,50)
CDLQI. Variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion (+/- ET)	-11,5 (0,69)	-7,2 (0,76)	-9,8 (0,63)	-5,6 (0,66)

CDLQI (amélioration > 6 points). % de répondeurs	81,8 %	48,3 %	80,8 %	35,8 %
POEM Variation moyenne (MC) par rapport à la référence (+/- ET)	-14,0 (0,95)	-5,9 (1,04)	-13,6 (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM. (amélioration > 6 points). % de répondeurs	81,4 %	32,8 %	79,3 %	31,1 %

^a La population FAS comprend tous les patients randomisés.

^b Le répondeur était défini comme un patient ayant un IGA de 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi »).

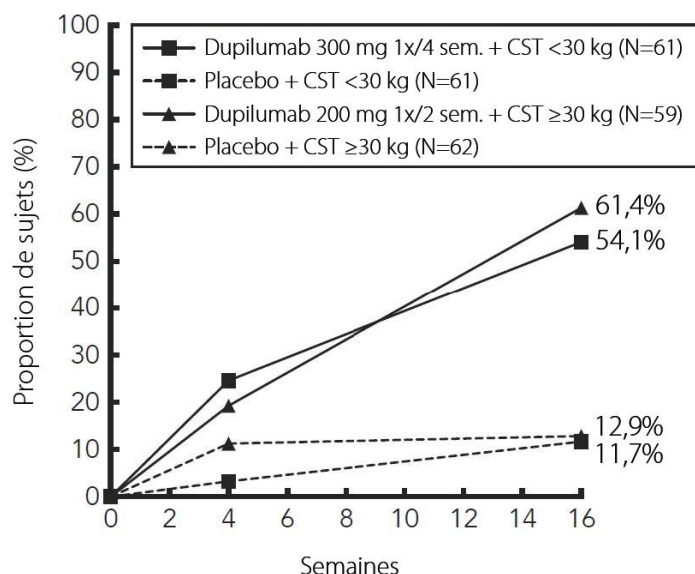
^c Les sujets ayant reçu un traitement de secours ou avec données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs.

^d Au Jour 1, les patients ont reçu 600 mg de dupilumab.

^e Au Jour 1, les patients ont reçu 200 mg (poids à l'entrée dans l'étude < 30 kg) ou 400 mg (poids à l'entrée dans l'étude ≥ 30 kg) de dupilumab.

Une proportion plus importante de patients randomisés dans le groupe dupilumab + CST a obtenu une amélioration du score NRS de prurit maximal par rapport au placebo + CST (définie par une amélioration ≥ 4 points à la semaine 4), voir Figure 1.

Figure 1 : Proportion de sujets pédiatriques avec une amélioration ≥ 4 points du score NRS de prurit maximal dans AD-1652^a (FAS)^b



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

^b La population FAS comprend tous les patients randomisés.

Les groupes de traitement dupilumab avaient sensiblement amélioré les symptômes rapportés par le patient, l'impact de la DA sur le sommeil et la qualité de vie liée à la santé, tels que mesurés par les scores POEM, scores SCORAD et CDLQI à 16 semaines par rapport au placebo.

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Les concentrations à l'état d'équilibre étaient atteintes à la semaine 16 après l'administration d'une première dose de 600 mg, puis de doses de 300 mg une semaine sur deux. Dans les essais cliniques, la moyenne \pm ET des concentrations résiduelles à l'état d'équilibre variait de $73,3 \pm 40,0$ $\mu\text{g/ml}$ à $79,9 \pm 41,4$ $\mu\text{g/ml}$ pour une dose de 300 mg administrée une semaine sur deux.

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

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

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

Linéarité/non-linéarité

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

Populations spéciales

Sexe

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

Race

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

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

Poids corporel

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

Patients pédiatriques

La pharmacocinétique du dupilumab n'a pas été entièrement établie chez les patients pédiatriques âgés de moins de 6 ans.

Pour les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique et recevant une dose de 200 mg toutes les 2 semaines (1x/2 sem.) (≥ 30 kg) ou une dose de 300 mg toutes les 4 semaines (1x/4 sem.)

(< 30 kg), la moyenne \pm ET des concentrations résiduelles à l'état d'équilibre était de $86,0 \pm 34,6$ $\mu\text{g/ml}$ et de $98,7 \pm 33,2$ $\mu\text{g/ml}$ respectivement.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

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

Des études sur la fertilité réalisées chez des souris mâles et femelles en utilisant un anticorps de substitution dirigé contre le récepteur IL-4R α n'ont montré aucune altération de la fertilité (voir rubrique 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

chlorhydrate d'arginine

histidine

polysorbate 80 (E433)

acétate de sodium trihydraté

acide acétique glacial (E260)

saccharose

eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

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

6.3. Durée de conservation

Seringue préremplie 300 mg

3 ans

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

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie 300 mg

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

Conditionnement : Boîte de 2 seringues préremplies

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

Après sa sortie du réfrigérateur, la seringue préremplie de 200 mg doit être laissée à température ambiante pendant 30 minutes avant l'injection de Dupixent.

Après sa sortie du réfrigérateur, la seringue préremplie de 300 mg doit être laissée à température ambiante pendant 45 min avant l'injection de Dupixent.

La seringue préremplie ne doit pas être exposée à la chaleur ou à la lumière du soleil et ne doit pas être secouée.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

sanofi-aventis France

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

34009 589 021 8 5

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne ou en pédiatrie.