

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

<sup>Pr</sup>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)

seringues jetables de 100 mg (100 mg/0,67 mL)

Immunomodulateur, inhibiteur des interleukines

sanofi-aventis Canada Inc.  
2905, place Louis-R.-Renaud  
Laval (Québec) H7V 0A3

Distribué par Sanofi Genzyme,  
une division de sanofi-aventis Canada Inc.  
800-2700 Matheson Blvd East  
Mississauga (Ontario) L4W 4V9

Date d'approbation initiale :  
30 novembre 2017

Date de révision : 25 mars 2022

version s-a 15.0 datée 29 mars  
2022

Numéro de contrôle de la présentation : 252306

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 Indications	2022-03
1 Indications, 1.1 Enfants	2022-03
4 Posologie et administration, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	2022-03
4 Posologie et administration, 4.3 Administration	2022-03
4 Posologie et administration, 4.4 Dose oubliée	2021-02
7 Mises en garde et précautions, 7.1.3 Enfants	2022-03
7 Mises en garde et précautions	2022-03
1 Indications, 1.2 Personnes âgées	2020-11
7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées	2020-11

## TABLE DES MATIÈRES

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

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>5</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>5</b>
1.1 Enfants.....	5
1.2 Personnes âgées.....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>6</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>6</b>
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.3 <b>Administration</b> .....	8
4.4 Dose oubliée.....	9
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>9</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>11</b>
7.1 Populations particulières.....	13
7.1.1 Femmes enceintes .....	13
7.1.2 Allaitement.....	13
7.1.3 Enfants .....	13

7.1.4	Personnes âgées .....	14
<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>15</b>
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	15
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	22
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>23</b>
9.4	Interactions médicament-médicament.....	23
9.5	Interactions médicament-aliment.....	23
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	23
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	23
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>24</b>
10.1	Mode d'action .....	24
10.2	Pharmacodynamie.....	24
10.3	Pharmacocinétique.....	25
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>27</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>28</b>
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>29</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>29</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>30</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	30
14.2	Résultats de l'étude .....	37
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>57</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>58</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>59</b>
<b>MODE D'EMPLOI .....</b>		<b>67</b>
SERINGUE PRÉREPLIE DUPIXENT À DOSE UNIQUE DE 300 MG AVEC PROTECTEUR D'AIGUILLE .....		67
<b>MODE D'EMPLOI .....</b>		<b>79</b>
SERINGUE PRÉREPLIE DUPIXENT À DOSE UNIQUE DE 200 MG AVEC PROTECTEUR D'AIGUILLE .....		79
<b>MODE D'EMPLOI .....</b>		<b>90</b>
SERINGUE PRÉREPLIE DUPIXENT À DOSE UNIQUE DE 300 MG.....		90

<b>MODE D'EMPLOI .....</b>	<b>103</b>
STYLO INJECTEUR PRÉREMPLI DUPIXENT À DOSE UNIQUE DE 300 MG.....	103
<b>MODE D'EMPLOI .....</b>	<b>114</b>
STYLO INJECTEUR PRÉREMPLI DUPIXENT À DOSE UNIQUE DE 200 MG.....	114
<b>MODE D'EMPLOI .....</b>	<b>125</b>
SERINGUE PRÉREMPLIE DUPIXENT À DOSE UNIQUE DE 100 MG avec protecteur d'aiguille (SPR-P) .....	125

## **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 ans 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.

#### **1.1 Enfants**

Enfants (< 6 ans) :

##### ***Dermatite atopique***

L'efficacité et l'innocuité de DUPIXENT n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 6 ans 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 et les adolescents de moins de 18 ans atteints de RSC-PN.

#### **1.2 Personnes âgées**

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

##### ***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, Populations et états pathologiques particuliers). Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients âgés.

## **2 CONTRE-INDICATIONS**

DUPIXENT est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce médicament ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez 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 et adolescents (âgés de 6 à 17 ans)

La dose de DUPIXENT recommandée chez les enfants et les adolescents 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 et aux adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints de dermatite atopique**

Poids corporel	Dose initiale	Doses suivantes
----------------	---------------	-----------------

De 15 à moins de 30 kg	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg toutes les 4 semaines ( <b>t4s</b> )
De 30 à moins de 60 kg	400 mg (deux injections de 200 mg)	200 mg toutes les 2 semaines ( <b>t2s</b> )
60 kg ou plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg toutes les 2 semaines ( <b>t2s</b> )

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

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 (deux injections de 200 mg), suivie d'une dose de 200 mg toutes les deux semaines chez les patients atteints d'asthme sévère de type 2/phénotype éosinophilique. La dose peut être augmentée à 300 mg toutes les deux semaines, selon l'évaluation du médecin traitant;
- d'une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie d'une dose de 300 mg toutes les deux 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 2**.

**Tableau 2 – 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*
De 15 à moins de 30 kg	100 mg toutes les 2 semaines ( <b>t2s</b> ) ou 300 mg toutes les 4 semaines ( <b>t4s</b> ) <sup>†</sup>
De 30 à moins de 60 kg	200 mg toutes les 2 semaines ( <b>t2s</b> ) ou 300 mg toutes les 4 semaines ( <b>t4s</b> ) <sup>†</sup>
60 kg ou plus	200 mg toutes les 2 semaines ( <b>t2s</b> )

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

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

Chez les enfants (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 deux semaines.

### 4.3 Administration

Dans le cas des patients atteints de dermatite atopique et d'asthme, la dose initiale de 600 mg doit être administrée en deux 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 deux 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. Le stylo injecteur prérempli DUPIXENT est destiné uniquement aux adultes et aux adolescents âgés de 12 ans et plus. 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. L'emploi de la seringue préremplie DUPIXENT est réservé aux aidants qui administrent le médicament à un enfant âgé de 6 à 11 ans. 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 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 (< 6 ans) :**

###### Dermatite atopique

L'efficacité et l'innocuité de DUPIXENT n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 6 ans 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'efficacité et l'innocuité de DUPIXENT n'ont pas été établies chez les enfants atteints de RSC-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 ou de RSC-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 moins de 60 kg) ou de 300 mg t2s (patients pesant 60 kg ou plus) 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 100 mg t2s ou de 300 mg t4s (patients pesant de 15 à moins de 30 kg), de 200 mg t2s ou de 300 mg t4s (patients pesant de 30 à moins de 60 kg) et de 200 mg t2s (patients pesant 60 kg ou plus) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique).

#### **4.4 Dose oubliée**

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 2 – 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), seringue préremplie (SPR) 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) - 150 mg/mL (100 mg/0,67 mL) : seringue préremplie avec protecteur d'aiguille (SPR-P)	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), en seringues préremplies jetables (SPR) 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.

DUPIXENT à 100 mg est offert en seringues préremplies jetables avec protecteur d'aiguille (SPR-P), conçus pour libérer 100 mg de dupilumab dans 0,67 mL de solution (150 mg/mL) par injection sous-cutanée.

#### Seringue préremplie de 300 mg avec protecteur d'aiguille

- 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.

#### Seringue préremplie de 300 mg

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

#### Stylo injecteur prérempli de 300 mg

- 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.

#### Seringue préremplie de 200 mg avec protecteur d'aiguille

- 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.

#### Seringue préremplie de 100 mg avec protecteur d'aiguille

- DUPIXENT est offert en seringues préremplies à dose unique de 1 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.

DUPIXENT est offert en paquets contenant 1 ou 2 seringues préremplies avec protecteur d'aiguille, seringues préremplies 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. On ne sait pas si DUPIXENT influence la réponse immunitaire contre les infections parasitaires causées par des helminthes. 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 au programme de développement clinique du produit pour le traitement de l'asthme (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, 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 au cours du programme de développement clinique sur le traitement de la RSC-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.

## **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. Une étude approfondie de développement prénatal et postnatal menée auprès de macaques de Buffon gravides ayant été exposées à un anticorps substitut contre la sous-unité IL-4R  $\alpha$  de l'organogenèse jusqu'à la mise bas n'a révélé aucun effet sur le développement des rejetons (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 ans 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 causée 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) et les adolescents âgés de moins de 18 ans atteints de RSC-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.

## 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 deux 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.

Dans le cadre d'une étude de prolongation de phase III menée en mode ouvert dans plusieurs établissements (AD-1225), 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 AD-1225 reflètent l'exposition à DUPIXENT de 2677 adultes atteints de dermatite atopique, parmi lesquels 2254, 1192 et 357 avaient participé à l'étude au minimum pendant 52, 100 et 148 semaines, respectivement. La plupart des patients de l'essai AD-1225 (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 148 semaines durant l'étude de prolongation concordait avec celui observé durant les études contrôlées.

Le **Tableau 4** résume les effets indésirables qui sont survenus chez  $\geq 1$  % des sujets traités par DUPIXENT pendant les 16 premières semaines de traitement dans les essais contrôlés par placebo.

**Tableau 4 – Effets indésirables survenus chez  $\geq 1$  % des sujets atteints de dermatite atopique traités par DUPIXENT jusqu'à la semaine 16 dans les essais contrôlés par placebo**

Effet indésirable	DUPIXENT en monothérapie <sup>a</sup>		DUPIXENT + CST <sup>b</sup>	
	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 <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>	4 (0,8 %)	9 (1,7 %)	1 (0,3 %)	1 (0,9 %)
Kératite <sup>e</sup>	0	1 (0,2 %)	0	4 (3,6 %)
Éosinophilie	2 (0,4 %)	9 (1,7 %)	0	1 (0,9 %)

<sup>a</sup> Données d'innocuité tirées d'une étude de phase II d'établissement de la dose ainsi que des études SOLO 1 et SOLO 2.

<sup>b</sup> Données d'innocuité tirées de l'étude CHRONOS. Les sujets prenaient un traitement de fond par des CST.

<sup>c</sup> Le groupe Conjonctivite comprend : conjonctivite, conjonctivite allergique, conjonctivite bactérienne, conjonctivite virale, conjonctivite papillaire géante, irritation oculaire et inflammation oculaire.

<sup>d</sup> 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.

<sup>e</sup> 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

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, correspondait à celui dressé à la 16<sup>e</sup> semaine 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

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, correspondait à celui dressé à la 16<sup>e</sup> 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.

### Asthme

#### Adultes et adolescents

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 5** 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 5 – 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)**

Effet indésirable	DRI12544 et QUEST		
	DUPIXENT 200 mg t2s N = 779 n (%)	DUPIXENT 300 mg t2s N = 788 n (%)	Placebo N = 792 n (%)
Réactions au point d’injection <sup>a</sup>	111 (14 %)	144 (18 %)	50 (6 %)
Douleur oropharyngée	13 (2 %)	19 (2 %)	7 (1 %)
Éosinophilie <sup>b</sup>	17 (2 %)	16 (2 %)	2 (< 1 %)

<sup>a</sup> Les réactions au point d’injection comprenaient l’érythème, l’œdème, le prurit, la douleur et l’inflammation.

<sup>b</sup> Éosinophilie = taux d’éosinophiles sanguins ≥ 3000 cellules/ $\mu$ L, 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).

t2s = toutes les deux semaines

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 11 ans)

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 5), 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.

#### 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 6** 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 6 – Effets indésirables survenus chez  $\geq 1$  % 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)**

Effet indésirable	Études SINUS-24 et SINUS-52	
	DUPIXENT à 300 mg t2s N = 440 n (%)	Placebo N = 282 n (%)
Réaction au point d'injection <sup>a</sup>	28 (6,4 %)	12 (4,3 %)
Conjonctivite <sup>b</sup>	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 %)

<sup>a</sup> Le groupe Réactions au point d'injection comprend : réactions au point d'injection, douleur, ecchymoses et enflure.

<sup>b</sup> Le groupe Conjonctivite comprend : conjonctivite, conjonctivite allergique, conjonctivite bactérienne, conjonctivite virale, conjonctivite papillaire géante, irritation oculaire et inflammation oculaire.

t2s = toutes les deux semaines

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

### 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. 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.

Les fréquences des épisodes d'éosinophilie ( $\geq 500$  cellules/ $\mu\text{L}$ ) survenus pendant le traitement qui ont été enregistrées dans les groupes DUPIXENT et placebo étaient similaires, et ce, pour toutes les indications. Des épisodes d'éosinophilie ( $\geq 5000$  cellules/ $\mu\text{L}$ ) survenus pendant le traitement ont été signalés chez  $< 3$  % des sujets sous DUPIXENT et chez  $< 0,5$  % des sujets sous placebo (études SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST, VOYAGE, SINUS-24 et SINUS-52).

### **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 ou sur la RSC-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 148 semaines au cours de l'étude de prolongation à long terme menée en mode ouvert (AD-1225).

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.

### **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 148 semaines au cours de l'étude de prolongation à long terme menée en mode ouvert (AD-1225).

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 148 semaines dans le cadre de l'étude de prolongation à long terme menée en mode ouvert, des cas de zona ont été recensés chez 1,9 % des sujets traités par DUPIXENT (0,99 par 100 années-sujets de suivi).

### **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 (AD-1225) sur 148 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 148 semaines dans le cadre de l'étude de prolongation à long terme menée en mode ouvert (AD-1225), 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).

### **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.

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.

Si l'on ne tient pas compte de l'âge ni du type de population, environ 2 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 :
  - Edème de Quincke
- Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :
  - Arthralgie
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
  - Éruption faciale

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.4 Interactions médicament-médicament

#### **Interactions entre le médicament et les substrats du cytochrome P450 (CYP450)**

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 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 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-4 $\alpha$  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-4 $\alpha$ / $\gamma$ c) et la signalisation par l'IL-4 et l'IL-13 par l'intermédiaire du récepteur de type II (IL-4 $\alpha$ /IL-13 $\alpha$ ).

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 et la RSC-PN. Plusieurs types de cellules exprimant l'IL-4 $\alpha$  (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-4 $\alpha$  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 ou de RSC-PN étaient comparables.

**Tableau 7 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du dupilumab observés chez les adultes atteints de dermatite atopique ou de RSC-PN, et chez les adultes et les adolescents atteints d'asthme**

Schéma thérapeutique	ASC <sub>t,ée</sub> <sup>a,c</sup> (mg·jour/L)	C <sub>max,ée</sub> <sup>a,c</sup> (mg/L)	C <sub>min,ée</sub> <sup>a,c</sup> (mg/L)	T <sub>max</sub> <sup>b</sup> (jour)	V <sub>d</sub> <sup>c</sup> (L)
300 mg t2s	1069 (582)-1202 (456)	85,2 (43,8)-94,5 (33,3)	67,8 (40,0)-72,5 (30,3)	3-7	4,6
200 mg t2s	596 (329)	48,5 (24,8)	37,0 (22,7)		

<sup>a</sup> extrêmes des valeurs moyennes (écart-type); <sup>b</sup> extrêmes des valeurs médianes; <sup>c</sup> estimée au moyen d'une analyse pharmacocinétique de population

ASC<sub>t,ée</sub> = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps, à partir de l'administration (temps 0) jusqu'à la fin de l'intervalle posologique ( $\tau$ ) à l'état d'équilibre; C<sub>max,ée</sub> = concentration maximale à l'état d'équilibre; C<sub>min,ée</sub> = concentration minimale à l'état d'équilibre; T<sub>max</sub> = temps écoulé avant d'obtenir la concentration maximale; V<sub>d</sub> = volume de distribution

#### Absorption

Après l'administration par voie sous-cutanée (s.-c.) de 75 à 600 mg de dupilumab injectable, le temps médian écoulé avant d'obtenir une concentration sérique maximale (t<sub>max</sub>) était de 3 à 7 jours. Les biodisponibilités absolues du dupilumab injectable observées à la suite d'une injection s.-c. chez les sujets atteints de dermatite atopique, d'asthme ou de RSC-PN 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 et de 60 à 80 mg/L, respectivement, pour les doses de 200 et de 300 mg administrées toutes les deux semaines.

#### 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 de 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-4R $\alpha$  qui prédomine. Après la dernière dose à l'état d'équilibre, le temps médian écoulé avant l'élimination du dupilumab établi par l'analyse pharmacocinétique de population, était de 9 semaines avec la posologie à 200 mg t2s et de 10 à 11 semaines avec la posologie à 300 mg t2s.

## **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  $\geq$  60 kg) t2s, la concentration minimale moyenne de dupilumab  $\pm$  é.-t., mesurée à l'état d'équilibre, s'élevait à 54,5  $\pm$  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  $\geq$  30 kg) t2s ou de 300 mg (poids < 30 kg) t4s, la concentration minimale moyenne de dupilumab  $\pm$  é.-t., mesurée à l'état d'équilibre, s'élevait à 86,0  $\pm$  34,6 mg/L et à 98,7  $\pm$  33,2 mg/L, 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  $\pm$  é.-t. de dupilumab à l'état d'équilibre se sont établies à 46,7  $\pm$  26,9  $\mu$ g/mL et à 107  $\pm$  51,6  $\mu$ g/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  $\pm$  é.-t. de dupilumab à l'état d'équilibre se sont établies à 58,4  $\pm$  28,0  $\mu$ g/mL et à 85,1  $\pm$  44,9  $\mu$ g/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  $98,7 \pm 41,0$  µg/mL et de  $48,0 \pm 26,5$  µg/mL, respectivement.

- **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 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.

- **Sexe :** Il n'a pas été observé que le sexe est associé à des répercussions cliniquement significatives sur l'exposition générale à DUPIXENT déterminée par l'analyse pharmacocinétique de population.
- **Race :** Il n'a pas été observé que la race est associée à des répercussions cliniquement significatives sur l'exposition générale à DUPIXENT 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 à DUPIXENT 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 au DUPIXENT. 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 de 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, la seringue préremplie 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.

Il faut laisser la seringue préremplie de 100 mg munie d'un protecteur d'aiguille atteindre la température ambiante en attendant 30 minutes avant d'injecter DUPIXENT.

Si nécessaire, il est possible de conserver les seringues ou les stylos injecteurs préremplis à la température ambiante jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 14 jours. Ne pas entreposer à une température supérieure à 25 °C. Après l'avoir retiré du réfrigérateur, DUPIXENT doit être utilisé dans les 14 jours ou jeté.

La seringue 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 INFORMATIONS 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-4R $\alpha$  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-4R $\alpha$ / $\gamma$ c) et la signalisation par l'IL-4 et l'IL-13 par l'intermédiaire du récepteur de type II (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ).

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-4R $\alpha$  au sein de l'anticorps.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

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

#### 14.1.1 – Dermatite atopique chez les adultes

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, *Investigator's Global Assessment*)  $\geq 3$  dans l'évaluation globale de la gravité des lésions de dermatite atopique sur une échelle allant de 0 à 4, un score EASI (Eczema Area Severity Index/Indice d'étendue et de gravité de l'eczéma)  $\geq 16$  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 NRS (Numeric Rating Scale) 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 8 – Résumé des caractéristiques démographiques d’essais cliniques menés auprès de sujets atteints de dermatite atopique (DA) modérée à sévère**

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche d'âge)	Sexe
<b>Étude SOLO 1</b>	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 %
<b>Étude SOLO 2</b>	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 %
<b>Étude CHRONOS</b>	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

### **14.1.2 - Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude**

#### **Asthme chez les adultes et les adolescents (âgé de 12 ans et plus)**

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**

L'étude DRI12544 était un essai d'établissement de la dose d'une durée de 24 semaines qui visait à comparer DUPIXENT à un placebo chez 776 sujets adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints d'asthme d'intensité modérée à sévère 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  $\geq 300$  cellules/ $\mu\text{L}$ . 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**

L'étude QUEST était un essai de 52 semaines mené auprès de 1902 sujets (âgés de 12 ans et plus), au cours duquel l'emploi de DUPIXENT a été comparé à celui d'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  $\geq 5$  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 9** ci-dessous.

**Tableau 9 – 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)
Taux initial moyen d'éosinophiles sanguins, cellules/ $\mu$ L (± é.-t.)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Taux initial moyen d'éosinophiles sanguins, cellules/ $\mu$ L (± é.-t.)	350 (430)	360 (370)	350 (310)

**Tableau 9 – Caractéristiques démographiques et initiales des sujets admis aux essais sur l’asthme**

Paramètre	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n=210)
-----------	-----------------------	---------------------	--------------------

é.-t. = écart-type; CSI = corticostéroïde inhalé; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde; ACQ-5 = *Asthma Control Questionnaire-5*; AQLQ(S) = *Asthma Quality of Life Questionnaire-Standardized Version*; DA = dermatite atopique; PN = polypose nasale; RA = rhinite allergique; FeNO = fraction de monoxyde d’azote dans l’air expiré; IgE = immunoglobuline E; ppb = partie par milliard

### Asthme chez les enfants âgés de 6 à 11 ans (VOYAGE)

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 moins ou 200 mg t2s chez ceux pesant plus de 30 kg. Deux populations ont fait l’objet de l’analyse principale de l’efficacité : 1) les sujets dont le taux initial d’éosinophiles sanguins était  $\geq 300$  cellules/ $\mu\text{L}$ , et 2) ceux qui présentaient un taux initial d’éosinophiles sanguins  $\geq 150$  cellules/ $\mu\text{L}$  ou une FeNO  $\geq 20$  parties par milliard (ppb). La majorité des patients dont la FeNO était  $\geq 20$  ppb affichaient un taux d’éosinophiles  $\geq 150$  cellules/ $\mu\text{L}$  (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 moins de 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 10.

**Tableau 1 – Caractéristiques démographiques et initiales des sujets admis à l’étude VOYAGE**

Paramètre	Population en IdT (N = 408)
Âge moyen, années (é.-t.)	8,9 (1,6)
Femmes (%)	60,5
Race blanche (%)	88,2
Poids corporel moyen (kg)	35,91

N <sup>bre</sup> 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 de 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)
N <sup>bre</sup> 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

é.-t. = écart-type; IdT = intention de traiter; 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; IgE = immunoglobuline E; FeNO = fraction de monoxyde d'azote dans l'air expiré; ppb = partie par milliard

### **14.1.3 - Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude**

#### **Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux**

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 tomodensitométrie 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 NPS bilatéral (*nasal polyps scores*; évaluation endoscopique des polypes nasaux sur une 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 qui ont été évalués à la semaine 24 comprenaient les variations par rapport au départ du score TDM de LMK, du score UPSIT (*University of Pennsylvania smell identification test*; test d'identification des odeurs de l'Université de la Pennsylvanie), 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 11** ci-dessous.

**Tableau 11 – 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 <sup>a</sup> (é.-t.), min.-max. : 0-8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Score moyen relatif à la congestion nasale <sup>a</sup> (é.-t.), min.-max. : 0-3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Score TDM de LMK bilatéral moyen <sup>a</sup> (é.-t.), min.-max. : 0-24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Score UPSIT moyen (test de l'odorat) <sup>a</sup> (é.-t.), min.-max. : 0-40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Score moyen relatif à la perte de l'odorat <sup>a</sup> (matin), (é.-t.), min.-max. : 0-3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Score SNOT-22 total moyen <sup>a</sup> (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), %	75,4 %	82,4 %
Asthme, %	58,3	59,6
MREAINS, %	30,4	26,8

<sup>a</sup> Plus le score est élevé, plus la maladie est sévère, exception faite du score UPSIT (plus il est élevé, moins la maladie est sévère).

RSC-PN = rhinosinusite chronique avec polypes nasaux; é.-t. = écart-type; NPS = *nasal polyps score* (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* (test d'identification des odeurs de l'Université de la Pennsylvanie); SNOT-22 = *22-item sino-nasal outcome test* (questionnaire sur le retentissement des symptômes nasosinusiens à 22 items); IgE = immunoglobuline E; MREAINS = asthme/maladie respiratoire exacerbée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens

## 14.2 Résultats de l'étude

### 14.2.1 – Résultats de l'étude

#### Dermatite atopique chez l'adulte : réponse clinique à la semaine 16 (essais SOLO 1, SOLO 2 et CHRONOS)

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 12**).

**Tableau 12 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité de DUPIXENT en monothérapie et en concomitance avec des CSTf la semaine 16 (EAI)**

	SOLO 1 (EAI) <sup>a</sup>		SOLO 2 (EAI) <sup>a</sup>		CHRONOS (EAI) <sup>f</sup>	
	Placebo	DUPIXENT 300 mg t2s	Placebo	DUPIXENT 300 mg t2s	Placebo + CST	DUPIXENT 300 mg t2s + CST
<b>Sujets répartis de façon aléatoire</b>	224	224	236	233	315	106
Score de 0 ou de 1 à l'IGA <sup>b</sup> , % répondant au traitement <sup>c</sup>	10,3 %	37,9 % <sup>e</sup>	8,5 %	36,1 % <sup>e</sup>	12,4 %	38,7 %
Score EASI-75, % répondant au traitement <sup>c</sup>	14,7 %	51,3 % <sup>e</sup>	11,9 %	44,2 % <sup>e</sup>	23,2 %	68,9 % <sup>e</sup>
Score EASI-90, % répondant au traitement <sup>c</sup>	7,6 %	35,7 % <sup>e</sup>	7,2 % <sup>e</sup>	30,0 %	11,1 % <sup>e</sup>	39,6 % <sup>e</sup>
<b>Nombre de sujets présentant un score NRS du prurit ≥ 4 au départ</b>	212	213	221	225	299	102
Score NRS du prurit (amélioration de ≥ 4 points), % répondant au traitement <sup>c, d</sup>	12,3 %	40,8 % <sup>e</sup>	9,5 %	36,0 % <sup>e</sup>	19,7 %	58,8 % <sup>e</sup>

IGA = Investigator's Global Assessment; EASI = Eczema Area and Severity Index; NRS = Numerical Rating Scale; t2s = toutes les deux semaines; CST = corticostéroïde topique

<sup>a</sup> L'ensemble d'analyse intégral comprend tous les sujets répartis au hasard.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Les sujets qui ont reçu un médicament de secours ou chez qui des données étaient manquantes étaient considérés comme des non-répondeurs.

<sup>d</sup> 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 ( $p < 0,01$ ).

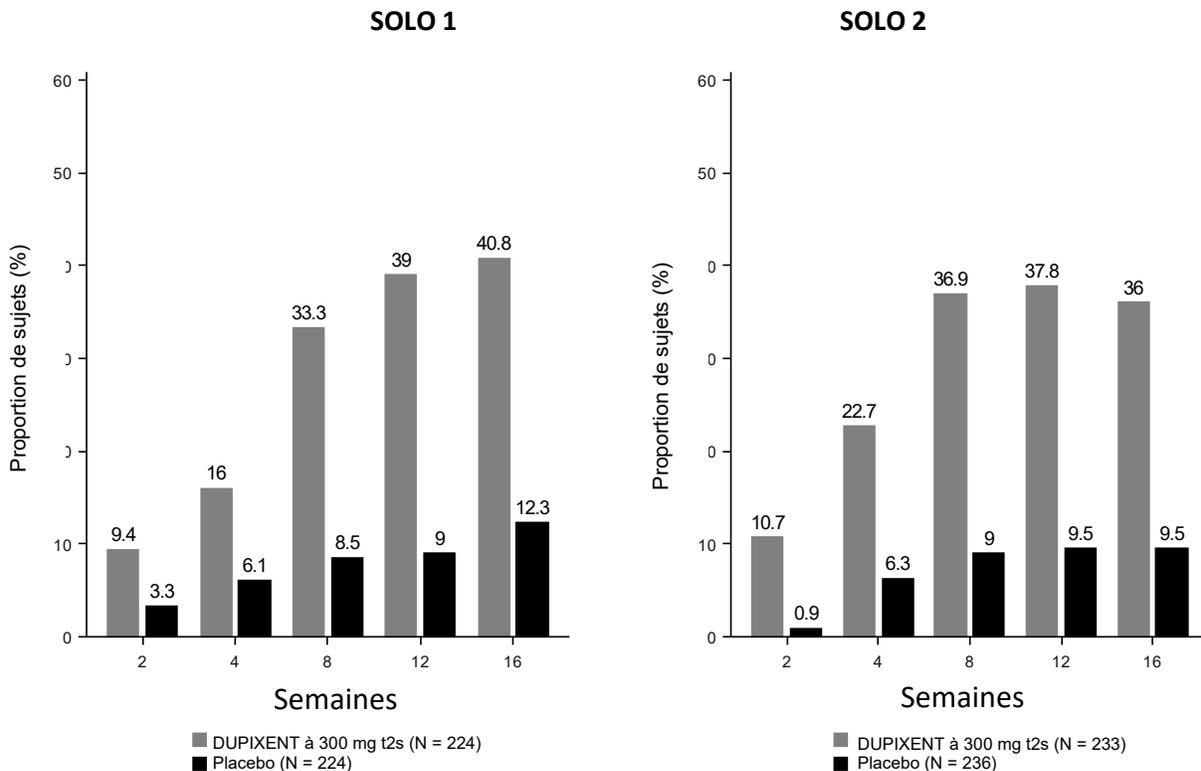
<sup>e</sup> Valeur de  $p < 0,0001$

<sup>f</sup> 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  $\geq 4$  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  $\geq 4$  points à l'échelle NRS du prurit dans les essais SOLO 1<sup>a</sup> et SOLO 2<sup>a</sup> (EAI)<sup>b</sup>**



<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> L'ensemble d'analyse intégral comprend tous les sujets répartis au hasard.

t2s = toutes les deux semaines

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 13**.

**Tableau 3 – 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**

	<b>DUPIXENT 300 mg t2s + CST</b>	<b>Placebo + CST</b>
Nombre de sujets <sup>a</sup>	89	264
Sujets répondant au traitement <sup>b,c</sup> 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 <sup>b,c</sup> à la semaine 52	36 %	13 %

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Les sujets qui ont reçu un médicament de secours ou chez qui des données étaient manquantes ont été considérés comme des non-répondeurs.

t2s = toutes les deux semaines; CST = corticostéroïde topique

### **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  $\geq 4$  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 moins de 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 ou plus 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 qui devaient recourir à ce type de traitement ont été considérés comme des non-répondeurs.

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 (*Numeric Rating Scale*) 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 16<sup>e</sup> 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 16<sup>e</sup> semaine de l'essai. La variation moyenne des scores POEM et CDLQI enregistrée entre le début et la 16<sup>e</sup> semaine de l'essai était un autre critère d'évaluation secondaire.

Les résultats observés à la 16<sup>e</sup> semaine de l'essai AD-1526 en matière d'efficacité sont indiqués dans le **Tableau 14**.

**Tableau 4 – Résultats rendant compte de l'efficacité de DUPIXENT obtenus à la 16<sup>e</sup> semaine de l'essai AD-1526 (EAI)<sup>a</sup>**

	Placebo N = 85 <sup>a</sup>	DUPIXENT 200 mg (< 60 kg) ou 300 mg (≥ 60 kg) toutes les 2 semaines N = 82 <sup>a</sup>
Score à l'IGA de 0 ou de 1 <sup>b,c</sup>	2 %	24 %
Score EASI-75 <sup>c</sup>	8 %	42 %
Score EASI-90 <sup>c</sup>	2 %	23 %
Score obtenu à l'échelle NRS du prurit, variation moyenne en % (moindres carrés) 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 ou plus) <sup>c</sup>	5 %	37 %

<sup>a</sup> L'ensemble d'analyse intégral (EAI) comprend tous les sujets soumis au processus de répartition aléatoire.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> 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). IGA = *Investigator's Global Assessment*; EASI = *Eczema Area and Severity Index*; NRS = *Numerical Rating Scale*; é.-t. = écart-type

Les résultats signalés par les patients aux échelles CLDQI 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 16<sup>e</sup> 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 4<sup>e</sup> 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 16<sup>e</sup> semaine se sont maintenus jusqu'à la 52<sup>e</sup> semaine.

#### Dermatite atopique chez les enfants

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 sujets admis à cette étude avaient déjà présenté une réponse inadéquate à un médicament topique. 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 16<sup>e</sup> semaine de l'essai était un autre critère d'évaluation secondaire.

### Réponse clinique

Les résultats observés selon les strates du poids initial aux schémas thérapeutiques recommandés sont présentés au **Tableau 15**.

**Tableau 15 – Résultats rendant compte de l’efficacité de DUPIXENT administré en concomitance avec des CST obtenus à la 16<sup>e</sup> semaine de l’essai AD-1652 (EAI)<sup>a</sup>**

	DUPIXENT à 300 mg t4s <sup>d</sup> + CST	Placebo t4s + CST	DUPIXENT à 200 mg t2s <sup>e</sup> + 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 <sup>b</sup> , % de sujets répondant au traitement <sup>c</sup>	29,5 %	13,1 %	39,0 %	9,7 %
Score EASI-75, % de sujets répondant au traitement <sup>c</sup>	75,4 %	27,9 %	74,6 %	25,8 %
Score EASI-90, % de sujets répondant au traitement <sup>c</sup>	45,9 %	6,6 %	35,6 %	8,1 %
Score NRS du prurit (amélioration de 4 points ou plus), % de sujets répondant au traitement <sup>c</sup>	54,1 %	11,7 %	61,4 %	12,9 %

<sup>a</sup> L’ensemble d’analyse intégral (EAI) comprend tous les sujets soumis au processus de répartition aléatoire.

<sup>b</sup> On entendait par « sujet répondant au traitement » les sujets affichant un score IGA de 0 (aucun symptôme) ou de 1 (presque aucun symptôme).

<sup>c</sup> Les sujets ayant pris un médicament de secours ou pour lesquels il manquait certaines données ont été considérés comme ne répondant pas au traitement.

<sup>d</sup> 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.

<sup>d</sup> Les sujets ont reçu une première dose de 600 mg de dupilumab.

<sup>e</sup> Les sujets ont reçu une première dose de 200 mg (poids initial < 30 kg) ou de 400 mg (poids initial ≥ 30 kg) de dupilumab.

IGA = *Investigator’s Global Assessment*; EASI = *Eczema Area and Severity Index*; NRS = *Numerical Rating Scale*; t4s = toutes les quatre semaines; CST = corticostéroïde topique; t2s = toutes les deux semaines

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 16<sup>e</sup> 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 16<sup>e</sup> 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.

### **14.2.2 - Résultats de l'étude**

#### **Asthme : Exacerbations**

Les résultats relatifs à la fréquence annualisée des exacerbations graves durant les études DRI12544 et QUEST sont présentés au **Tableau 16**. 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 56 – Taux d'exacerbations graves dans les différents sous-groupes des études DRI12544 et QUEST**

Étude	Traitement	Taux initial d'éosinophiles sanguins $\geq 300$ cellules/ $\mu$ L		
		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 <sup>a</sup> (0,23; 0,45)
	Placebo	142	1,24 (0,97; 1,57)	

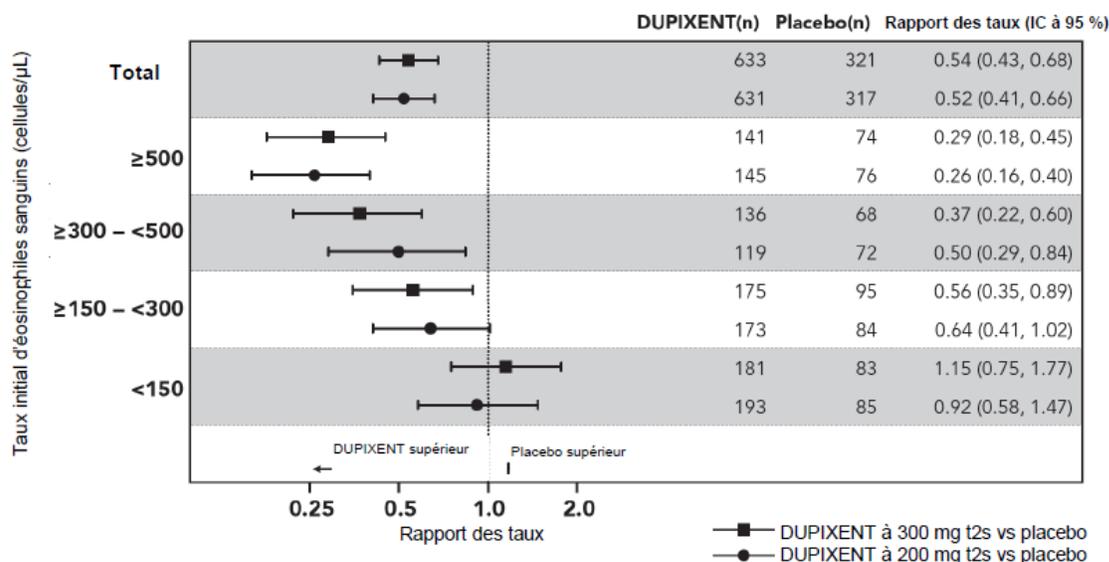
<sup>a</sup> valeur de  $p < 0,0001$

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.

IC = intervalle de confiance; t2s = toutes les deux semaines

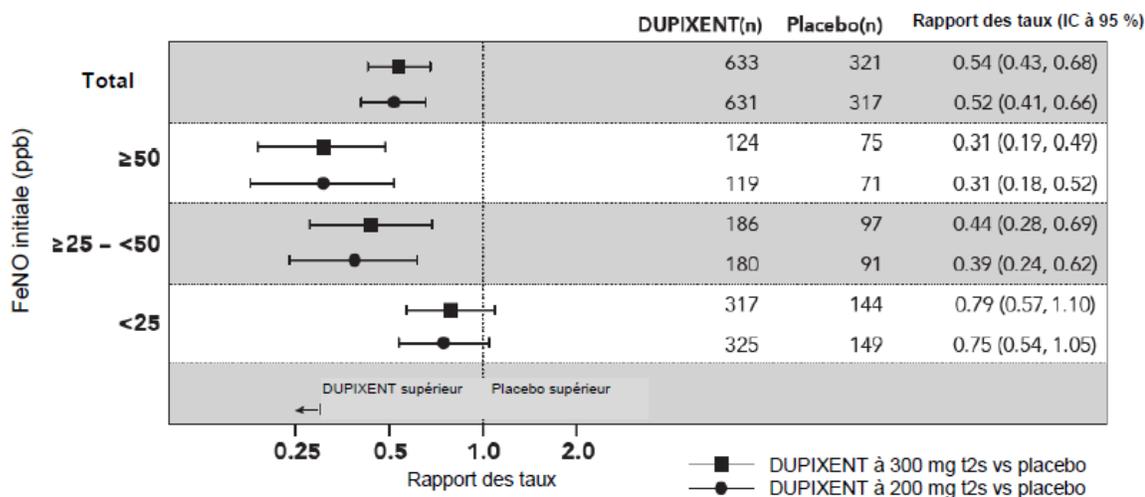
Les résultats relatifs à la fréquence annualisée des exacerbations graves en fonction du taux initial d'éosinophiles sanguins sont présentés à la Figure 2. Les résultats sur la fréquence annualisée des exacerbations graves en fonction de la FeNO initiale obtenus dans le cadre d'une analyse exploratoire 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/ $\mu$ L) chez les sujets de l'étude QUEST**



IC = intervalle de confiance; t2s = toutes les deux semaines

**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**



FeNO = fraction de monoxyde d'azote dans l'air expiré; ppb = partie par milliard; IC = intervalle de confiance; t2s = toutes les deux semaines

Dans le cadre de l'étude QUEST, le rapport 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 17**. 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 17 – 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 <sup>a</sup> (0,16; 0,32)
	Placebo	142	0,22 (14,4)	

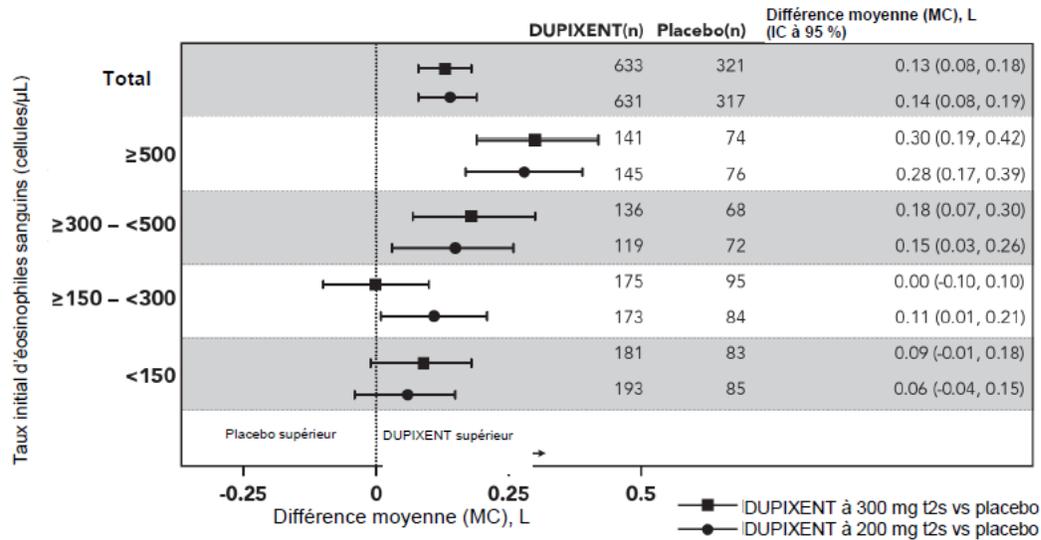
<sup>a</sup> valeur de  $p < 0,0001$

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.

VEMS = volume expiratoire maximal par seconde; MC = méthode des moindres carrés; IC = intervalle de confiance; t2s = toutes les deux semaines

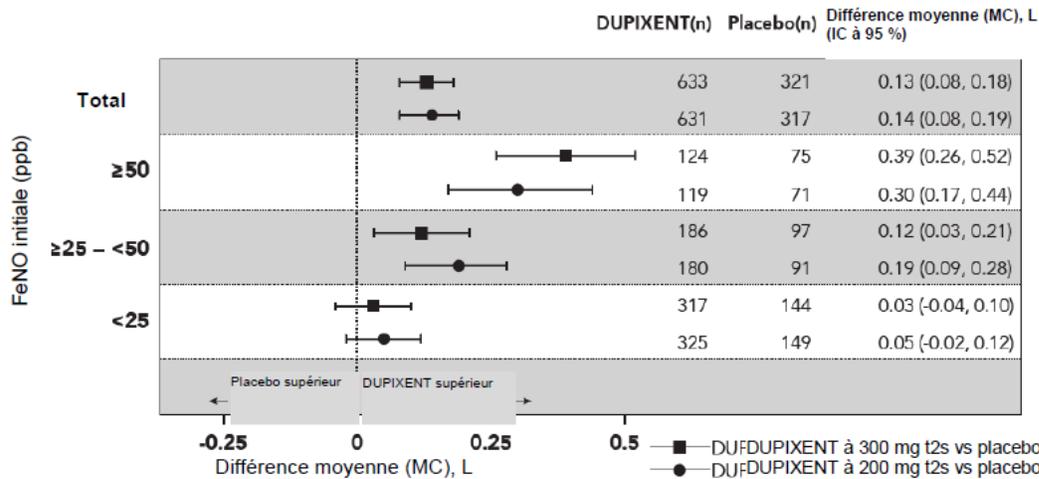
Les résultats relatifs à la variation moyenne du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur entre le départ et la semaine 12 en fonction du taux initial d'éosinophiles sanguins sont présentés à la **Figure 4**. Les résultats sur la variation moyenne du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur entre 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/ $\mu$ L) chez les sujets de l'étude QUEST**



VEMS = volume expiratoire maximal par seconde; MC = méthode des moindres carrés; IC = intervalle de confiance; t2s = toutes les deux semaines

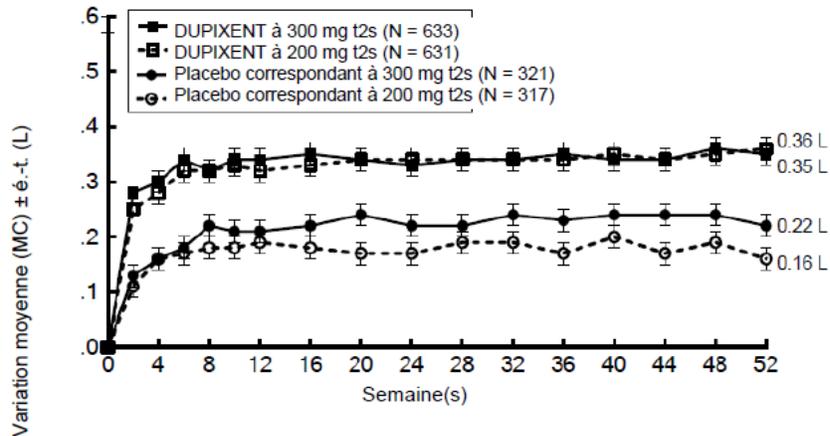
**Figure 5 – Différence moyenne (MC) quant à la variation du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur entre le départ et la semaine 12 vs le placebo en fonction de la FeNO initiale (ppb) chez les sujets de l'étude QUEST**



VEMS = volume expiratoire maximal par seconde; MC = méthode des moindres carrés; IC = intervalle de confiance; t2s = toutes les deux semaines; FeNO = fraction de monoxyde d'azote dans l'air expiré; ppb = partie par milliard

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)**



MC = méthode des moindres carrés; é.-t. = écart-type; t2s = toutes les deux semaines

#### Symptômes d'asthme et qualité de vie

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  $\geq 300$  cellules/ $\mu$ L, les taux de réponse selon les questionnaires ACQ-5 et AQLQ(S) correspondant 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 ou plus. 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 (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  $\geq 150$  cellules/ $\mu\text{L}$  ou une FeNO  $\geq 20$  ppb sont présentés au **Tableau 18**. 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 2 – 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/ $\mu$ L 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	$\Delta$ 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	

EOS = éosinophile; MC = méthode des moindres carrés; IC = intervalle de confiance; t2s = toutes les deux semaines; FeNO = fraction de monoxyde d'azote dans l'air expiré; ppb = partie par milliard; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde;  $\Delta$  : variation

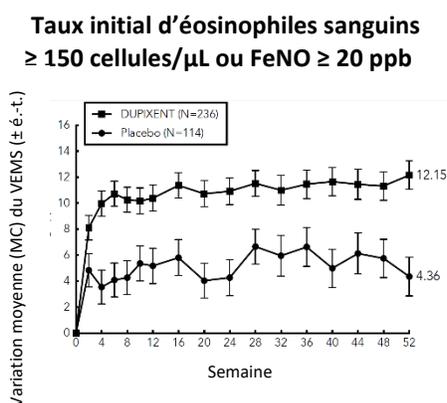
Une méthode d'analyse hiérarchique a servi à réduire au minimum le risque d'erreur de type I. La fréquence annualisée des exacerbations graves corrigée a été obtenue à l'aide d'un modèle binomial négatif reposant sur le nombre total d'événements comme variable de réponse; les covariables retenues étaient 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  $\geq 300$  cellules/ $\mu\text{L}$  concordaient avec ceux obtenus chez les patients qui présentaient un taux initial d'éosinophiles sanguins  $\geq 150$  cellules/ $\mu\text{L}$  ou une FeNO  $\geq 20$  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  $\geq 150$  cellules/ $\mu\text{L}$  ou une FeNO  $\geq 20$  ppb est présentée à la **Figure 9**.

**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  $\geq 150$  cellules/ $\mu\text{L}$  ou FeNO  $\geq 20$  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  $\geq 150$  cellules/ $\mu\text{L}$  ou une FeNO  $\geq 20$  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.

### 14.2.3 - Résultats de l'étude

#### Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux : Réponse clinique (études SINUS-24 et SINUS-52)

Les résultats obtenus pour les critères principaux et secondaires des études sur la RSC-PN sont répertoriés dans le **Tableau 19**.

**Tableau 19 – 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)		Différence moyenne (MC) vs placebo (IC à 95 %)	Placebo (n = 153)		DUPIXENT à 300 mg t2s (n = 295)		Différence moyenne (MC) vs placebo (IC à 95 %)
<b>Critères d'évaluation principaux</b>										
Score	Score initial moyen	Δ moy. (MC)	Score initial moyen	Δ moy. (MC)		Score initial moyen	Δ moy. (MC)	Score initial moyen	Δ moy. (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)
<b>Critères d'évaluation secondaires clés</b>										
Score	Score initial moyen	Δ moy. (MC)	Score initial moyen	Δ moy. (MC)		Score initial moyen	Δ moy. (MC)	Score initial moyen	Δ moy. (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)

Δ : variation; CN : congestion nasale; MC = méthode des moindres carrés; moy. = moyenne; NPS = *nasal polyps score* (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 = *22-item sino-nasal outcome test* (questionnaire sur le retentissement des symptômes nasosinusiens à 22 items); t2s = toutes les 2 semaines; UPSIT = *University of Pennsylvania smell identification test* (test d'identification des odeurs de l'Université de la Pennsylvanie)

( $p < 0,0001$  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 20**.

**Tableau 20 – Résultats relatifs à l'efficacité à la semaine 52 de l'étude SINUS-52**

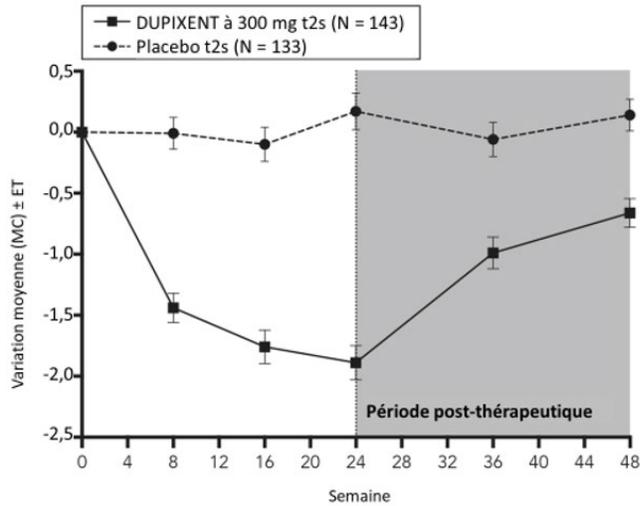
	Placebo (n = 153)		DUIXENT à 300 mg t2s (n = 150)		Différence moyenne (MC) vs placebo (IC à 95 %)
	Score initial moyen	Δ moy. (MC)	Score initial moyen	Δ moy. (MC)	
Score NPS	5,96	0,15	6,07	-2,24	-2,40 (-2,77, -2,02)
Score relatif à la CN	2,38	-0,37	2,48	-1,35	-0,98 (-1,17, -0,79)
Score SNOT-22	53,48	-8,88	50,16	-29,84	-20,96 (-25,03, -16,89)

Une réduction du score considéré dénote une amélioration de l'état du patient.

Δ = variation; CN = congestion nasale; NPS = *nasal polyps score* (score relatif aux polypes nasaux); SNOT-22 = *22-item sino-nasal outcome test* (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.

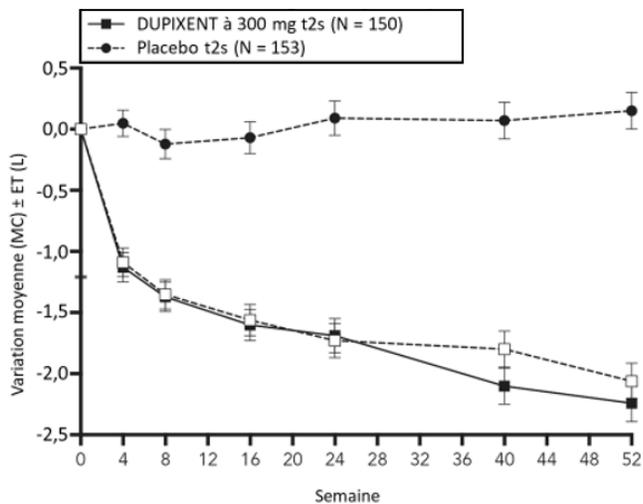
Des différences statistiquement significatives ont été observées quant à l'amélioration du score NPS bilatéral à la semaine 24 des études SINUS-24 et SINUS-52 et à la semaine 52 de l'étude SINUS-52 chez les sujets qui ont reçu DUIXENT de façon continue (voir la Figure 7 et la Figure 8). Dans l'étude 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 DUIXENT) (voir la **Figure 10**).

**Figure 10 – 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)**



ET = erreur-type; IdT = intention de traiter; MC = méthode des moindres carrés; t2s = toutes les 2 semaines

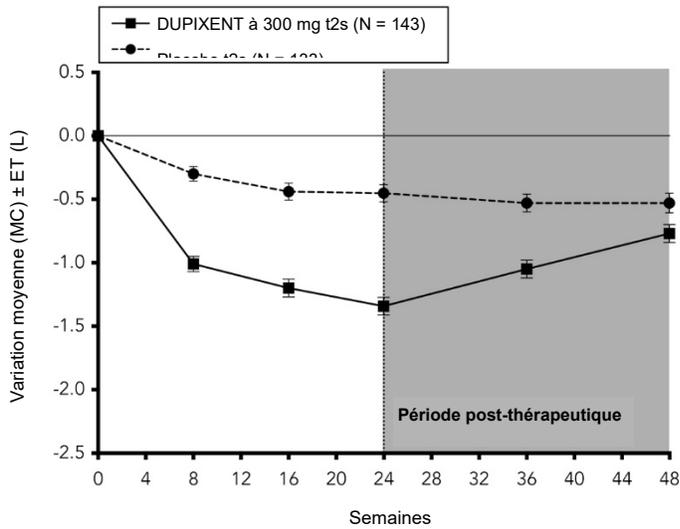
**Figure 11 – Variation moyenne (MC) du score NPS bilatéral (évaluation endoscopique des polypes nasaux) du début jusqu'à la semaine 52 de l'étude SINUS-52 (population en IdT)**



ET = erreur-type; IdT = intention de traiter; MC = méthode des moindres carrés; t2s = toutes les 2 semaines

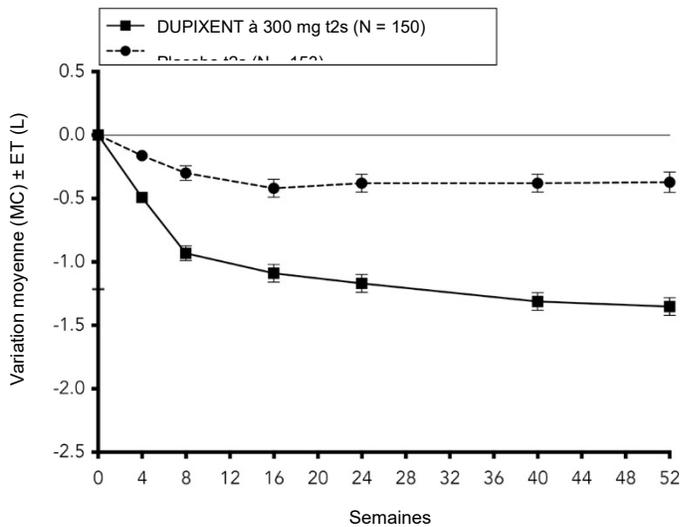
Des différences statistiquement significatives ont été observées quant à l'amélioration du score relatif à la CN à la semaine 24 des études SINUS-24 et SINUS-52 et à la semaine 52 de l'étude SINUS-52 chez les sujets qui ont reçu DUPIXENT de façon continue (voir la **Figure 9** et la **Figure 10**). Dans 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 12**).

**Figure 12 – 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)**



ET = erreur-type; IdT = intention de traiter; MC = méthode des moindres carrés; t2s = toutes les 2 semaines

**Figure 8 – 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)**



ET = erreur-type; IdT = intention de traiter; MC = méthode des moindres carrés; t2s = toutes les 2 semaines

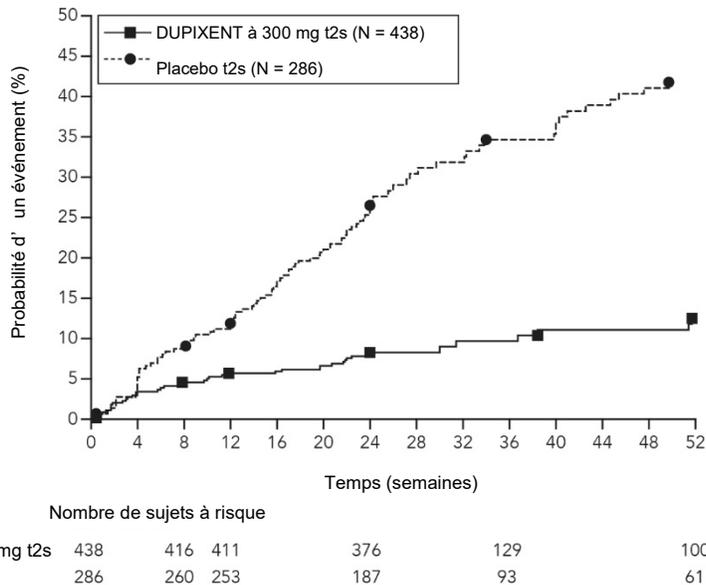
Les variations du score TDM de LMK, du score UPSIT et du score relatif à la perte de l'odorat à la semaine 52 concordaient avec les résultats observés à la semaine 24.

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 13**).

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 9 – 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)**



IdT = intention de traiter; t2s = toutes les deux semaines

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.

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Le dupilumab se lie spécifiquement à la sous-unité IL-4R $\alpha$  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 substitués contre la sous-unité IL-4R $\alpha$  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-4R $\alpha$  par injection sous-cutanée ou intraveineuse à des doses pouvant atteindre 100 mg/kg/semaine pendant 6 mois. Les concentrations sériques de médicament obtenues avec ces posologies étaient suffisantes pour saturer complètement la sous-unité IL-4R $\alpha$  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-4R $\alpha$  par injection sous-cutanée, du début de l'organogenèse à la mise bas à des doses allant jusqu'à 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.

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-4R $\alpha$  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 substitués.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **DUPIXENT**<sup>®</sup>

#### Dupilumab injectable

#### Solution pour injection sous-cutanée

**DUPIXENT à 300 mg en seringue préremplie jetable (300 mg/2 mL) munie ou non 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**

**DUPIXENT à 100 mg en seringue préremplie jetable (100 mg/0,67 mL) munie d'un protecteur d'aiguille**

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 d'ordonnance injectable utilisé dans les cas suivants :

##### Dermatite atopique

- Pour traiter la dermatite atopique d'intensité modérée à sévère, aussi appelée *eczéma atopique*, chez les patients âgés de 6 ans ou plus. **DUPIXENT** peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes à application topiques.
- On ne sait pas si **DUPIXENT** est sécuritaire et efficace chez les enfants atteints de dermatite atopique qui sont âgés de moins de 6 ans.

##### Asthme

- Avec d'autres médicaments contre l'asthme pour le traitement d'entretien de l'asthme sévère de type 2/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 l'asthme ou augmenter le nombre de crises d'asthme.
- On ne sait pas si **DUPIXENT** est sûr 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 et les adolescents 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*. Celles-ci contribuent à l'apparition des signes et symptômes de la dermatite atopique, de l'asthme et de la RSC-PN.

L'utilisation de DUPIXENT pour la dermatite atopique peut améliorer l'état de votre peau et diminuer 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, appelés *corticostéroïdes oraux*, 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.

### **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, sucrose, eau pour injection.

### **DUPIXENT est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

DUPIXENT est fourni sous la forme d'une seringue préremplie à dose unique (une seule utilisation) avec ou sans protecteur d'aiguille, ou d'un stylo injecteur prérempli. Votre fournisseur de soins de santé vous prescrira le type qui vous convient le mieux.

### **Ne prenez pas DUPIXENT si :**

N'utilisez 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 (réactions d'hypersensibilité) et une réaction anaphylactique. Soyez attentif aux possibles signes ou symptômes de ces troubles (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 consultez immédiatement un

médecin si vous présentez des signes ou des symptômes d'une réaction allergique (consultez aussi le tableau « Effets secondaires graves et mesure 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.
- vous êtes enceinte ou prévoyez tomber enceinte. On ne sait pas si DUPIXENT peut être nocif pour un enfant à naître. Dites-le à votre fournisseur de soins de santé si vous tombez enceinte pendant la prise de DUPIXENT.
- vous allaitez ou prévoyez allaiter. Vous et votre fournisseur de soins de santé devrez décider si vous prendrez DUPIXENT ou si vous allaiterez. Vous ne devriez pas faire les deux sans d'abord parler à votre fournisseur de soins de santé.
- vous êtes atteint d'autres troubles allergiques, comme l'asthme, et prenez des médicaments contre l'asthme.
- vous devez recevoir un vaccin.
- vous avez des problèmes oculaires (par exemple, démangeaisons, rougeurs).

**Autres mises en garde à connaître :**

DUPIXENT n'est pas un médicament de secours et ne devrait 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.

On ne possède aucune expérience avec DUPIXENT chez les enfants et adolescents âgés de moins de 6 ans qui sont atteints de dermatite atopique. Donc, l'utilisation de DUPIXENT n'est pas recommandée pour 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 de médecine douce.**

## **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 stylo injecteur préremplis avant chaque injection pour vous assurer que vous avez le bon produit.

DUPIXENT doit atteindre la température ambiante avant l'injection; laissez 45 minutes s'écouler entre la sortie du réfrigérateur et l'injection si vous utilisez une seringue ou un stylo injecteur préremplis de 300 mg, et 30 minutes si vous vous servez d'une seringue ou d'un stylo préremplis de 200 mg, ou d'une seringue préremplie de 100 mg.

Le stylo injecteur prérempli DUPIXENT n'est pas destiné à l'emploi chez des enfants âgés de moins de 12 ans.

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 point d'injection.

Il est important de ne pas arrêter d'utiliser DUPIXENT sans en parler avec votre fournisseur de soins de santé. Avant d'arrêter de prendre DUPIXENT, consultez votre professionnel de la santé pour déterminer si votre traitement doit être adapté ou si vous devez recevoir un traitement pour d'autres troubles 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 ont les mêmes signes ou symptômes que vous. Cela pourrait leur nuire.

## ***Apprendre à utiliser la seringue préremplie (avec ou sans 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 fournisseur de soins de santé ne vous a pas montré, à vous ou à votre aidant, comment le faire correctement.
- Utilisez toujours la seringue ou le stylo injecteur préremplis de la façon décrite 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

Si vous êtes atteint de dermatite atopique, vous recevrez 600 mg (deux [2] injections sous-cutanées de 300 mg chacune, en deux points d'injection différents) la première fois que vous prendrez DUPIXENT. Par la suite, DUPIXENT est administré par injection sous-cutanée de 300 mg une fois toutes les deux semaines.

#### Dose recommandée chez les enfants et les adolescents

La dose de DUPIXENT recommandée chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 17 ans) atteints de dermatite atopique est déterminée en fonction de leur poids corporel :

Poids corporel	Dose initiale	Doses suivantes
De 15 à moins de 30 kg	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg toutes les 4 semaines ( <b>t4s</b> )
De 30 à moins de 60 kg	400 mg (deux injections de 200 mg)	200 mg toutes les 2 semaines ( <b>t2s</b> )
60 kg ou plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg toutes les 2 semaines ( <b>t2s</b> )

### Asthme

Dans le cas de l'asthme éosinophilique sévère, la dose recommandée de DUPIXENT pour les adultes et les adolescents (12 ans et plus) est la suivante :

- Une première dose de 400 mg (deux [2] injections de 200 mg sous la peau) suivie d'une dose de 200 mg administrée toutes les deux semaines par injection. La dose pourrait augmenter à 300 mg toutes les deux semaines selon l'évaluation de votre professionnel de la santé.

Dans le cas de l'asthme sévère nécessitant la prise de corticostéroïdes oraux, la dose recommandée de DUPIXENT pour les adultes et les adolescents (12 ans et plus) est la suivante :

- Une première dose de 600 mg (deux [2] injections de 300 mg sous la peau) suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines par injection.

La dose de DUPIXENT recommandée chez les enfants âgés de 6 à 11 ans est déterminée en fonction de leur poids corporel :

Poids corporel	Dose initiale et doses suivantes
De 15 à moins de 30 kg	100 mg toutes les 2 semaines ( <b>t2s</b> ) ou 300 mg toutes les 4 semaines ( <b>t4s</b> )
De 30 à moins de 60 kg	200 mg toutes les 2 semaines ( <b>t2s</b> ) ou 300 mg toutes les 4 semaines ( <b>t4s</b> )
60 kg ou plus	200 mg toutes les 2 semaines ( <b>t2s</b> )

### RSC-PN

Si vous êtes atteint de RSC-PN, vous recevrez 300 mg de DUPIXENT par injection sous-cutanée une fois

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 2 semaines et que vous oubliez une dose**, 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, attendez le moment de la prochaine dose prévue pour faire l'injection de DUPIXENT.
- **Si vous prenez DUPIXENT toutes les quatre semaines et que vous oubliez une dose**, 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, recommencez un nouveau calendrier d'administration toutes les quatre semaines à partir de la date à laquelle vous vous rappelez qu'il faut faire l'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 tels que :

- difficulté à respirer
- enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge ou de la langue (œdème de Quincke)
- fièvre
- sensation de malaise
- 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 aussi consulter la section « Ne prenez pas DUPIXENT si » ci-dessus.

Les effets secondaires les plus fréquents de DUPIXENT comprennent :

- réactions au point d'injection,
- inflammation des yeux et des paupières, y compris rougeur, enflure, démangeaisons et/ou sécheresse oculaires, pouvant s'accompagner d'une vision trouble
- infection des yeux
- feux sauvages dans la bouche ou sur les lèvres (herpès buccal)
- nombre extrêmement élevé de certaines cellules sanguines (éosinophilie)
- difficulté à dormir (insomnie)
- gastrite
- douleur aux articulations (arthralgie)
- maux de tête
- éruption ou rougeur faciale
- infection parasitaire causée par des helminthes

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez 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	
<b>PEU COURANT</b>			
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 courrier, ou par télécopieur ;

ou

- en 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 :

Gardez 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 congelez pas ce médicament.

Gardez la seringue ou le stylo injecteur dans sa boîte, à l'abri de la lumière.

Ne l'exposez pas à une chaleur extrême.

DUPIXENT doit atteindre la température ambiante avant l'injection; laissez 45 minutes s'écouler entre la sortie du réfrigérateur et l'injection si vous utilisez une seringue ou un stylo injecteur préremplis de 300 mg, et 30 minutes si vous vous servez d'une seringue ou d'un stylo préremplis de 200 mg, ou d'une seringue préremplie de 100 mg.

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 contient des flocons ou des particules visibles.

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 fournisseur de soins de santé ou à votre pharmacien comment jeter le contenant. Ne recyclez pas le contenant.

Ne jetez pas les médicaments 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 au [www.sanofi.ca](http://www.sanofi.ca), ou encore en téléphonant au 1 800 589-6215.

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

DUPIXENT<sup>®</sup> est une marque déposée de Sanofi Biotechnology.

Dernière révision : 25 mars 2022

## MODE D'EMPLOI

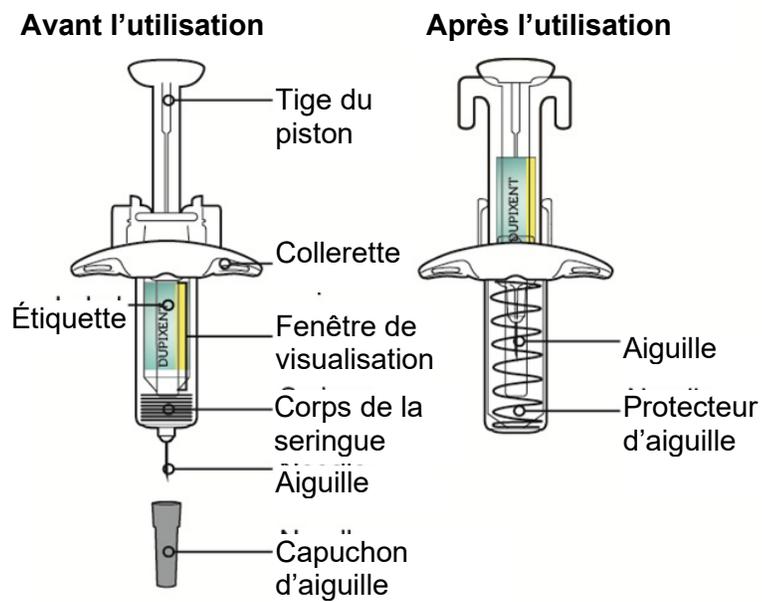
### SERINGUE PRÉREMPLIE DUPIXENT À DOSE UNIQUE DE 300 MG AVEC PROTECTEUR D'AIGUILLE

Lisez le mode d'emploi avant d'utiliser la seringue préremplie DUPIXENT munie d'un protecteur d'aiguille. Vous ne devez pas vous injecter DUPIXENT ni l'injecter à quelqu'un d'autre avant qu'un professionnel de la santé vous ait enseigné comment préparer et injecter une dose de DUPIXENT. Chez les adolescents de 12 ans et plus, il est recommandé que DUPIXENT soit administré par un adulte ou sous la supervision d'un adulte. Chez les enfants âgés de moins de 12 ans, DUPIXENT doit être administré par un aidant.

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

**Gardez ces instructions à titre de référence. Si vous avez d'autres questions, vous devriez les poser à votre fournisseur de soins de santé ou téléphoner au 1 800 589-6215.**

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



### Renseignements importants

- Il est important de ne pas essayer de vous donner l'injection à vous-même ou de la donner à quelqu'un d'autre à moins d'avoir reçu une formation de la part de votre fournisseur de soins de santé.
- Lisez attentivement toutes les instructions avant d'utiliser la seringue.
- Demandez à votre fournisseur de soins de santé à quelle fréquence vous devrez injecter le médicament.
- Demandez à votre fournisseur de soins de santé de vous montrer comment utiliser correctement la seringue avant de procéder à votre première injection.
- Changez de point d'injection à chaque injection.
- Pour réduire le risque de piqûres d'aiguilles accidentelles, chaque seringue préremplie est équipée d'un protecteur d'aiguille qui est automatiquement activé pour couvrir l'aiguille après votre injection.
- **N'utilisez pas** la seringue si elle a été échappée sur une surface dure ou si elle est 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.
- Gardez les seringues non utilisées dans la boîte originale et conservez-les au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.
- Sortez la seringue du réfrigérateur au moins 45 minutes avant l'injection afin de lui permettre d'atteindre 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 :



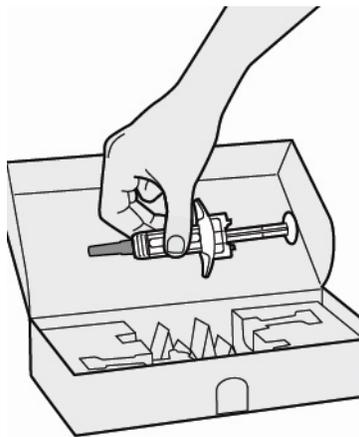
**Ne retirez pas le capuchon d'aiguille avant d'être prêt à faire l'injection.**



**N'utilisez pas la seringue si elle a été échappée sur une surface dure ou si elle est 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 DUPIXENT munie d'un 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)

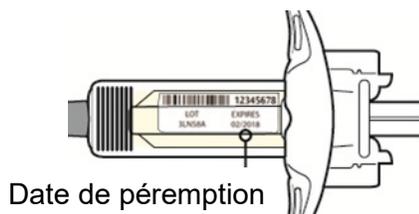
\* *Articles non inclus dans la boîte*

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.**



## Étape 3 : Inspecter

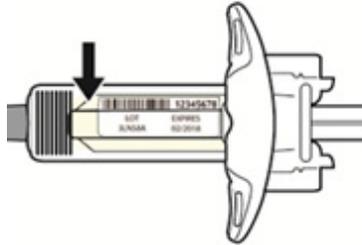
Regardez le médicament à travers la fenêtre de visualisation sur la seringue :

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

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



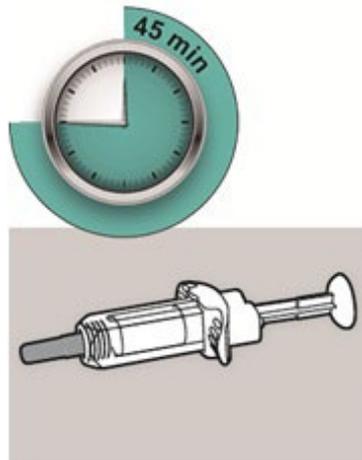
**N'utilisez pas la seringue si le liquide est trouble, a changé de couleur ou contient des flocons ou des particules visibles.**



#### **Étape 4 : Attendre 45 minutes**

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.**



#### **Étape 5 : Sélectionner**

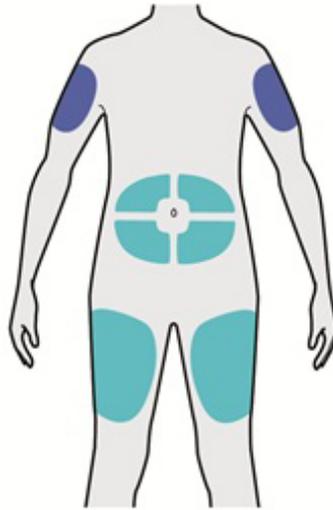
Sélectionnez le point d'injection.

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

- Ne vous injectez pas le médicament au même endroit deux fois de suite.



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



-  – Auto-injection ou injection par un aidant
-  – Injection par un aidant seulement

## **Étape 6 : Nettoyer**

Lavez-vous les mains.

Nettoyez le point d'injection avec une lingette imbibée 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 : Retirer**

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



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

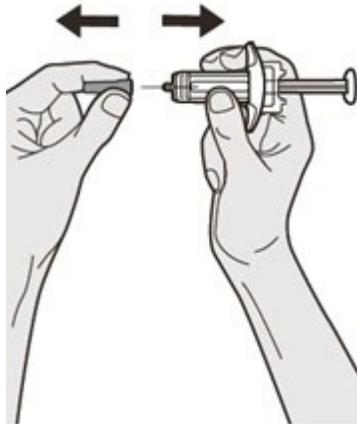


**Ne touchez pas à l'aiguille.**



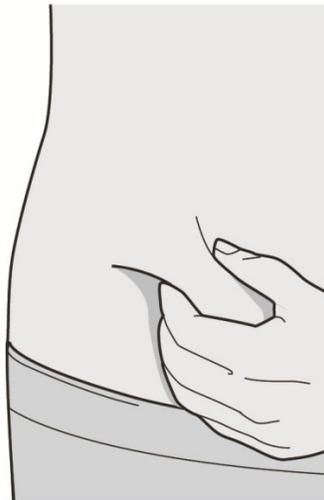
**Ne procédez pas à l'injection si l'aiguille est endommagée.**

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



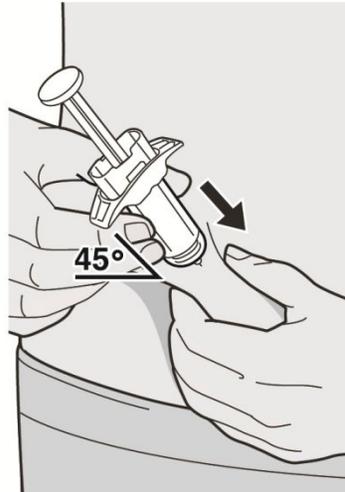
### **Étape 8 : Pincer**

Pincez un pli de peau au niveau du point 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 le pincement.

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.*



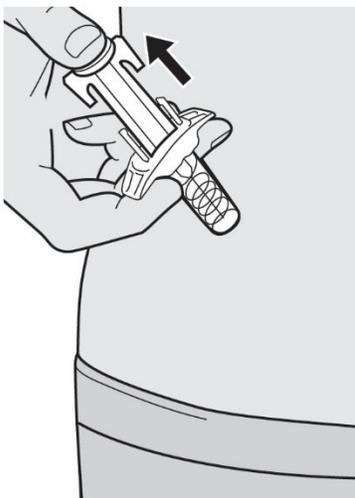
### **Étape 11 : Relâcher et retirer**

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 point d'injection.

Si vous saignez un peu, appliquez délicatement un tampon d'ouate ou de la gaze au point d'injection.

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

 **Ne frottez pas votre peau après l'injection**



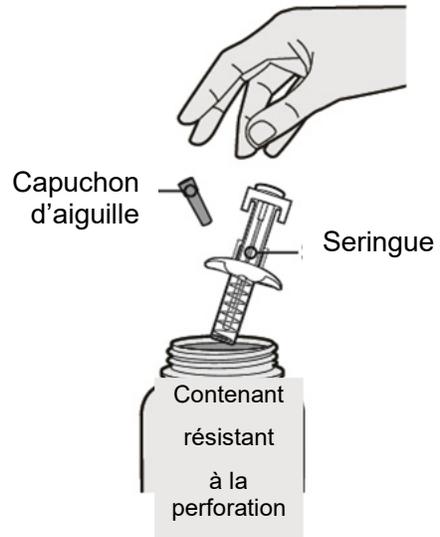
### **Étape 12 : Jeter**

Jetez la seringue et le capuchon d'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.

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





- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Il est important de ne pas essayer de vous donner l'injection à vous-même ou de la donner à quelqu'un d'autre à moins d'avoir reçu une formation de la part de votre fournisseur de soins de santé.</li> <li>• Lisez attentivement toutes les instructions avant d'utiliser la seringue.</li> <li>• Demandez à votre fournisseur de soins de santé à quelle fréquence vous devrez injecter le médicament.</li> <li>• Demandez à votre fournisseur de soins de santé de vous montrer comment utiliser correctement la seringue avant de procéder à votre première injection.</li> <li>• Changez de point d'injection à chaque injection.</li> <li>• Pour réduire le risque de piqûres d'aiguilles accidentelles, chaque seringue préremplie est équipée d'un protecteur d'aiguille qui est automatiquement activé pour couvrir l'aiguille après votre injection.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>N'utilisez pas</b> la seringue si elle a été échappée sur une surface dure ou si elle est endommagée.</li> <li>• <b>N'utilisez pas</b> la seringue si le capuchon d'aiguille est manquant ou s'il est mal fixé.</li> <li>• <b>Ne touchez pas</b> à la tige du piston avant d'être prêt à administrer l'injection.</li> <li>• <b>N'injectez pas</b> le médicament à travers les vêtements.</li> <li>• <b>Ne tentez pas</b> d'éliminer des bulles d'air de la seringue.</li> <li>• <b>Ne tirez jamais</b> sur la tige du piston.</li> <li>• <b>Ne réutilisez pas</b> la seringue.</li> </ul> |
|---|--|

**Comment conserver DUPIXENT :**

- Gardez la ou les seringues hors de la portée des enfants.
- Gardez les seringues non utilisées dans la boîte originale et conservez-les au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.
- Sortez la seringue du réfrigérateur au moins 30 minutes avant l'injection afin de lui permettre d'atteindre 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 :



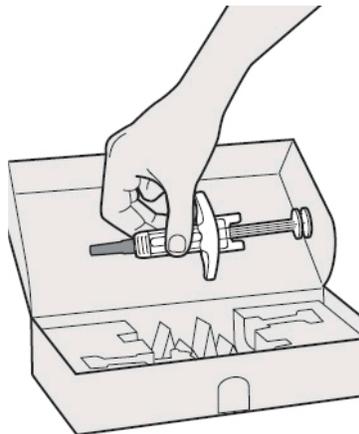
**Ne retirez pas le capuchon d'aiguille avant d'être prêt à faire l'injection.**



**N'utilisez pas la seringue si elle a été échappée sur une surface dure ou si elle est 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 DUPIXENT munie d'un 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)

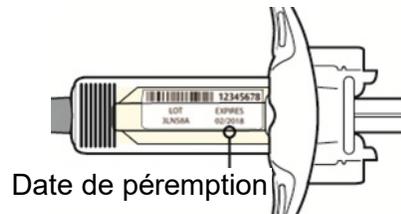
\* *Articles non inclus dans la boîte*

Examinez 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.**



### **Étape 3 : Inspecter**

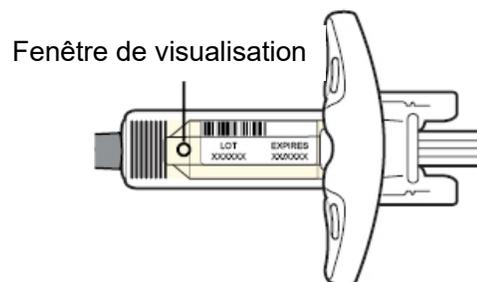
Examinez le médicament dans la seringue à travers la fenêtre de visualisation :

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

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



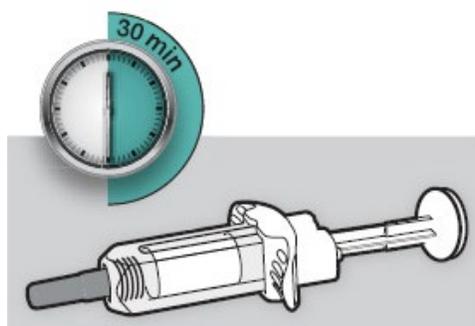
**N'utilisez pas la seringue si le liquide est trouble, a changé de couleur ou contient des flocons ou des particules visibles.**



### **Étape 4 : Attendre 30 minutes**

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

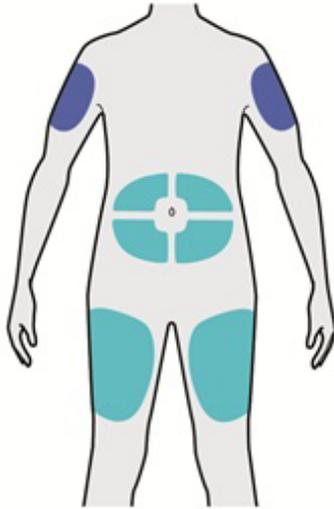
-  **Ne faites pas chauffer la seringue.**
-  **Ne placez pas la seringue sous la lumière directe du soleil.**
-  **Ne gardez pas DUPIXENT à la température ambiante pendant plus de 14 jours.**



### **Étape 5 : Sélectionner**

Sélectionnez le point d'injection.

- Vous pouvez injecter le médicament dans votre cuisse ou votre abdomen, sauf à l'intérieur d'un rayon de 5 cm (2 pouces) de votre nombril (ombilic).
  - Si quelqu'un d'autre procède à l'injection, le haut du bras peut aussi être utilisé.
  - Ne vous injectez pas le médicament au même endroit deux fois de suite.
-  **N'injectez pas le médicament là où la peau est sensible ou blessée, ni en présence d'un bleu ou d'une cicatrice.**



-  – Auto-injection ou injection par un aidant
-  – Injection par un aidant seulement

## Étape 6 : Nettoyer

Lavez-vous les mains.

Nettoyez le point d'injection avec une lingette imbibée 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.**

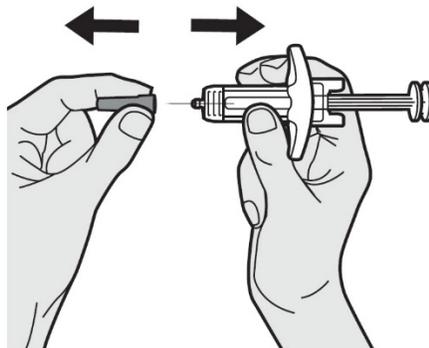


### **Étape 7 : Retirer**

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

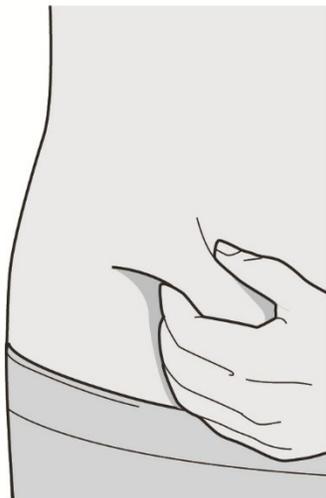
-  **Ne remettez pas le capuchon d'aiguille en place.**
-  **Ne touchez pas à l'aiguille.**
-  **Ne procédez pas à l'injection si l'aiguille est endommagée.**

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



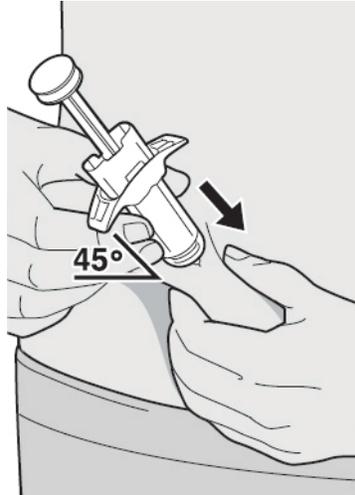
### **Étape 8 : Pincer**

Pincez un pli de peau au niveau du point 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 le pincement.

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.*



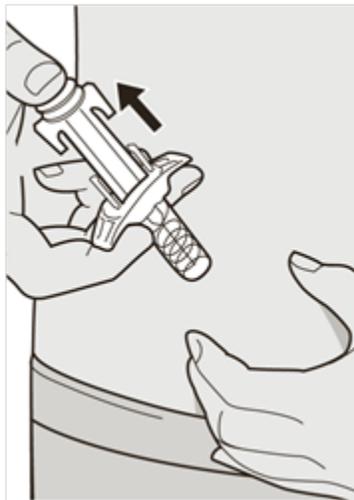
### **Étape 11 : Relâcher et retirer**

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 point d'injection.

Si vous saignez un peu, appliquez délicatement un tampon d'ouate ou de la gaze au point d'injection.

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

 **Ne frottez pas votre peau après l'injection.**



## Étape 12 : Jeter

Jetez la seringue et le capuchon d'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.

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



## MODE D'EMPLOI

### SERINGUE PRÉREMPLIE DUPIXENT À DOSE UNIQUE DE 300 MG

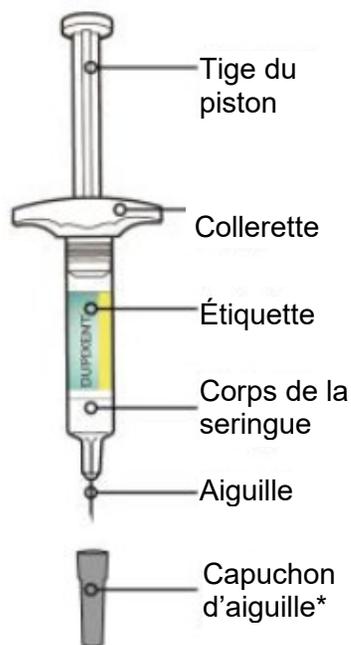
Lisez le mode d'emploi avant d'utiliser la seringue préremplie DUPIXENT. Vous ne devez pas vous injecter DUPIXENT ni l'injecter à quelqu'un d'autre avant qu'un professionnel de la santé vous ait enseigné comment préparer et injecter une dose de DUPIXENT. Chez les adolescents de 12 ans et plus, il est recommandé que DUPIXENT soit administré par un adulte ou sous la supervision d'un adulte. Chez les enfants âgés de moins de 12 ans, DUPIXENT doit être administré par un aidant.

Ce dispositif est une seringue préremplie à **dose unique** (appelée « seringue » dans ces instructions). Elle contient 300 mg de DUPIXENT pour injection sous la peau (injection sous-cutanée).

**Gardez ces instructions à titre de référence. Si vous avez d'autres questions, vous devriez les poser à votre fournisseur de soins de santé ou téléphoner au 1 800 589-6215.**

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

#### Avant l'utilisation



#### Après l'utilisation



\*Le dispositif peut être équipé d'un capuchon d'aiguille mou ou dur

### Renseignements importants

- Il est important de ne pas essayer de vous donner l'injection à vous-même ou de la donner à quelqu'un d'autre à moins d'avoir reçu une formation de la part de votre fournisseur de soins de santé.
- Lisez attentivement toutes les instructions avant d'utiliser la seringue.
- Demandez à votre fournisseur de soins de santé à quelle fréquence vous devrez injecter le médicament.
- Demandez à votre fournisseur de soins de santé de vous montrer comment utiliser correctement la seringue avant de procéder à votre première injection.
- Changez de point d'injection à chaque 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.
- Gardez les seringues non utilisées dans la boîte originale et conservez-les au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.
- Sortez la seringue du réfrigérateur au moins 45 minutes avant l'injection afin de lui permettre d'atteindre 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 d’aiguille avant d’être prêt à faire l’injection.**



**N’utilisez pas la seringue 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 DUPIXENT
- 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.**



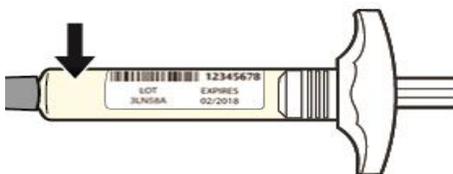
### **Étape 3 : Inspecter**

Regardez le médicament dans la seringue :

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

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

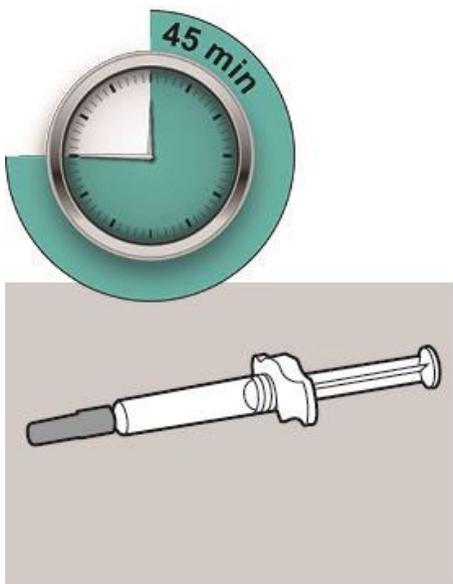
 **N'utilisez pas la seringue si le liquide est trouble, a changé de couleur ou contient des flocons ou des particules visibles.**



### **Étape 4 : Attendre 45 minutes**

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.**

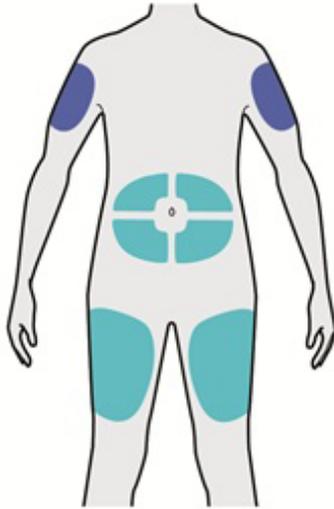


### **Étape 5 : Sélectionner**

Sélectionnez le point d'injection.

- Vous pouvez injecter le médicament dans votre cuisse ou votre abdomen, sauf à l'intérieur d'un rayon de 5 cm (2 pouces) de votre nombril (ombilic).
- Si quelqu'un d'autre procède à l'injection, le haut du bras peut aussi être utilisé.
- Ne vous injectez pas le médicament au même endroit deux fois de suite.

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



-  – Auto-injection ou injection par un aidant
-  – Injection par un aidant seulement

## Étape 6 : Nettoyer

Lavez-vous les mains.

Nettoyez le point d'injection avec une lingette imbibée 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 : Retirer**

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



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

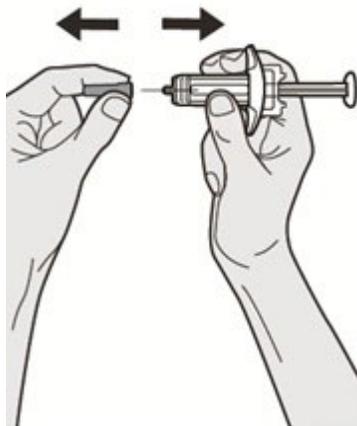


**Ne touchez pas à l'aiguille.**



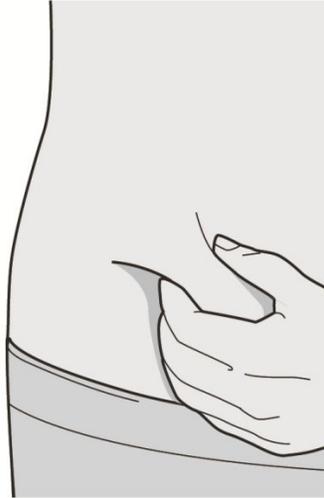
**Ne procédez pas à l'injection si l'aiguille est endommagée.**

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



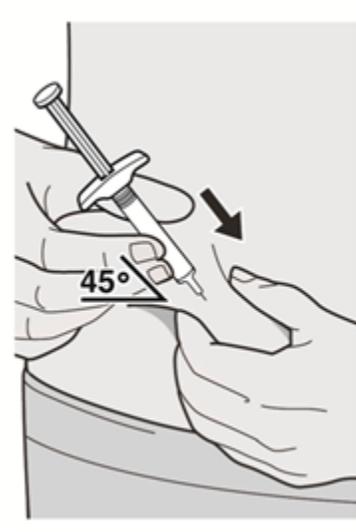
### **Étape 8 : Pincer**

Pincez un pli de peau au niveau du point 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 le pincement.

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.*



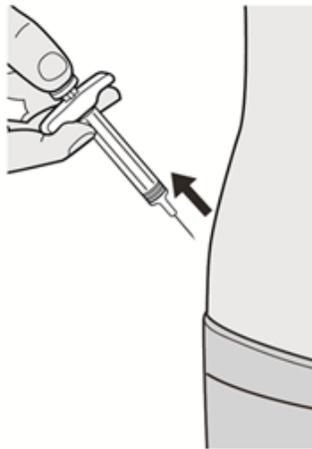
### **Étape 11 : Retirer**

Retirez l'aiguille de la peau sous le même angle que pour l'insertion.

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

Si du sang apparaît, pressez doucement un tampon d'ouate ou de la gaze sur le point d'injection.

 **Ne frottez pas votre peau après l'injection.**



### **Étape 12 : Jeter**

Jetez la seringue et le capuchon d'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.

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



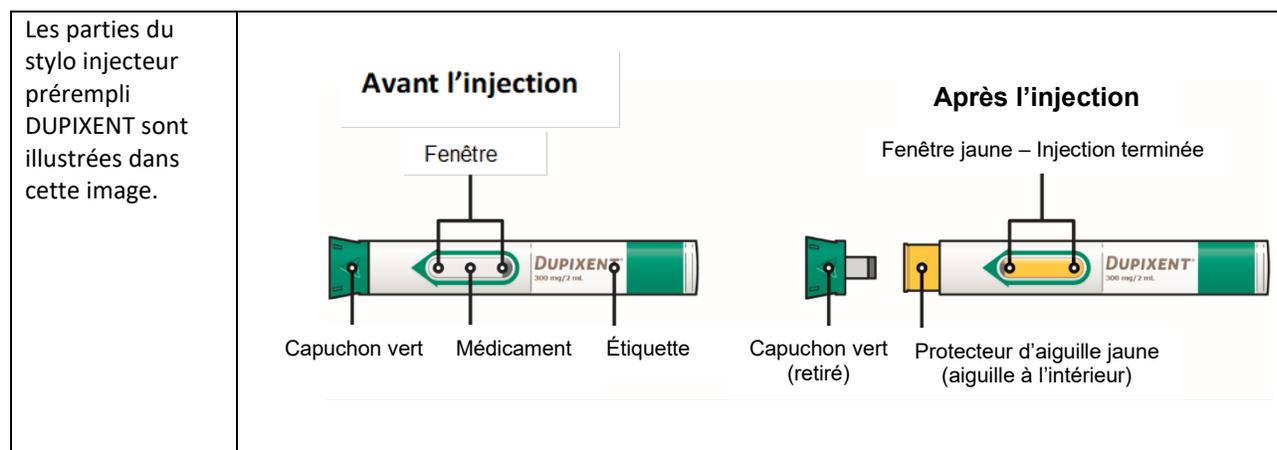
## MODE D'EMPLOI

### STYLO INJECTEUR PRÉREMPLI DUPIXENT À DOSE UNIQUE DE 300 MG

Lisez le mode d'emploi avant d'utiliser le stylo injecteur prérempli DUPIXENT. Vous ne devez pas vous injecter DUPIXENT ni l'injecter à quelqu'un d'autre avant qu'un professionnel de la santé vous ait enseigné comment préparer et injecter une dose de DUPIXENT. Chez les adolescents de 12 ans et plus, il est recommandé que DUPIXENT soit administré par un adulte ou sous la supervision d'un adulte. Le style injecteur prérempli DUPIXENT est uniquement destiné aux adultes et aux adolescents de 12 ans et plus.

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

**Gardez ces instructions à titre de référence. Si vous avez d'autres questions, vous devriez les poser à votre professionnel de la santé ou téléphoner au 1-800-589-6215.**



## 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.
- Changez de point d'injection à 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 est mal fixé.
- **Ne touchez pas** le protecteur d'aiguille jaune avec vos doigts.
- **N'injectez pas** le médicament à travers les vêtements.
- **Ne retirez pas** le capuchon vert avant d'être prêt à faire l'injection.
- **Ne tentez pas** de remettre le capuchon vert en place sur le stylo injecteur prérempli.
- Jetez le stylo injecteur prérempli tout de suite après l'injection. Reportez-vous à l'étape « D. Jeter » ci-après.
- **Ne réutilisez pas** un stylo injecteur prérempli.

## Comment conserver DUPIXENT?

- Gardez les stylos injecteurs préremplis et tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez les stylos injecteurs préremplis non utilisés au réfrigérateur entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F).
- Gardez les stylos injecteurs préremplis dans leur boîte originale afin de les protéger de la lumière.
- **Ne gardez pas** les stylos injecteurs préremplis à la température ambiante (inférieure à 25 °C [77 °F]) pendant plus de 14 jours. Jetez tout stylo injecteur prérempli resté 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.
- **Ne placez pas** le stylo injecteur prérempli sous la lumière directe du soleil.

## A. Préparer

### A1. Rassembler le matériel nécessaire

Assurez-vous d'avoir ce qui suit :

- le stylo injecteur prérempli DUPIXENT
- 1 lingette imbibée d'alcool\*
- 1 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



- 1 lingette imbibée d'alcool\*



- 1 tampon d'ouate ou de la gaze\*



- 1 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.

#### Inspectez l'étiquette



### 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.**

#### Date de péremption



#### A4. Inspecter le médicament

Examinez le médicament dans le stylo injecteur prérempli à travers la fenêtre de visualisation :

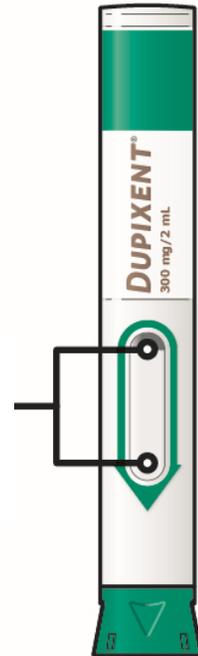
Assurez-vous que le liquide est limpide et incolore ou jaune pâle.

*Remarque : il serait normal d'observer une bulle d'air.*

**⚠ N'utilisez pas le stylo injecteur prérempli si le liquide est trouble, a changé de couleur ou contient des flocons ou des particules visibles.**

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

**Vérifiez le médicament à travers la fenêtre**



## A5. Attendre 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.**
-  **Ne placez pas le stylo injecteur prérempli sous la lumière directe du soleil.**
-  **Ne gardez pas DUPIXENT à la température ambiante (inférieure à 25 °C [77 °F]) pendant plus de 14 jours. Jetez tout stylo injecteur DUPIXENT resté à la température ambiante pendant plus de 14 jours.**



## B. Sélectionner le point d'injection

### B1. Points d'injection recommandés :

- **Cuisse**
- **Abdomen** – Sauf à l'intérieur d'un rayon de 5 cm (2 pouces) de votre nombril (ombilic).
- **Haut du bras** – Si un aidant procède à l'injection, la partie externe du haut du bras peut aussi être utilisée.

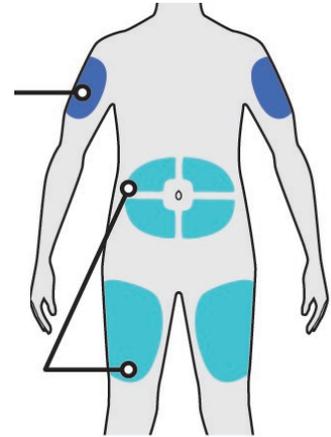
Changez de point d'injection à chaque injection. Si une deuxième injection est nécessaire pour obtenir la dose prescrite, espacez chaque point d'injection d'au moins 5 cm (2 pouces).

 **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.**

Injection par un aidant seulement

Auto-injection ou injection par un aidant



-  Auto-injection ou injection par un aidant
-  Injection par un aidant seulement

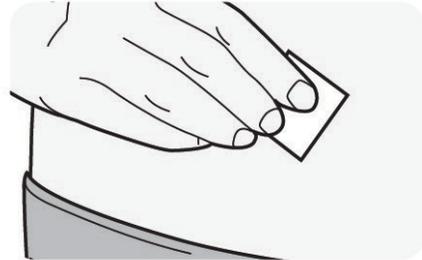
### B2. Se laver les mains



### B3. Préparer le point d'injection

- Nettoyez le point d'injection avec une lingette imbibée 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. Procéder à l'injection

#### C1. Retirer le capuchon vert

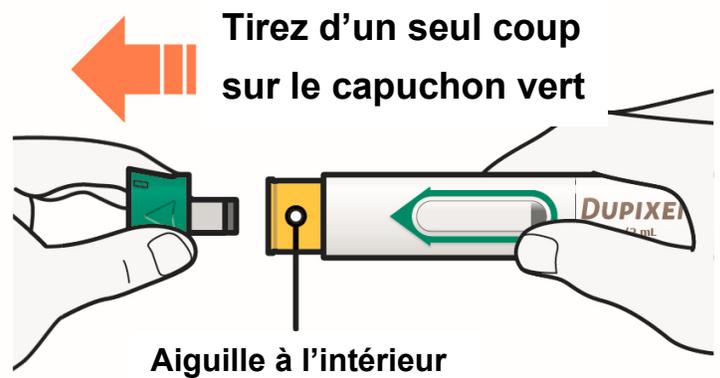
Tirez d'un seul coup sur le capuchon vert.

**Ne tentez pas** de dévisser le capuchon vert.

**Ne retirez pas** le capuchon vert avant d'être prêt à faire l'injection.

**⚠ Ne touchez pas** le protecteur d'aiguille jaune avec vos doigts. L'aiguille se trouve à l'intérieur.

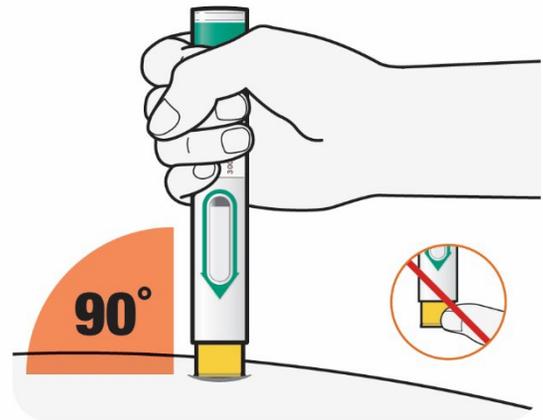
**⚠ Ne remplacez pas** le capuchon vert sur le stylo injecteur prérempli après l'avoir retiré.



## C2. Placer

- Lorsque vous placez le protecteur d'aiguille jaune sur votre peau, tenez le stylo injecteur prérempli de façon à voir la fenêtre de visualisation.
- Placez le protecteur d'aiguille jaune contre 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.**

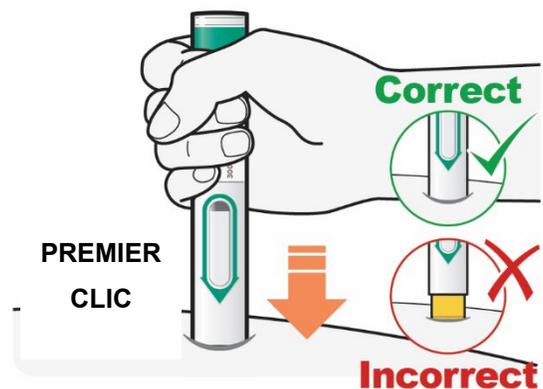


## C3. Appuyer

Appuyez et tenez fermement le stylo injecteur contre la peau jusqu'à ce que vous ne voyiez plus le protecteur d'aiguille jaune.

- Vous entendrez un « clic » quand l'injection commencera.
- Progressivement, la fenêtre deviendra jaune.

L'injection peut prendre jusqu'à 20 secondes.



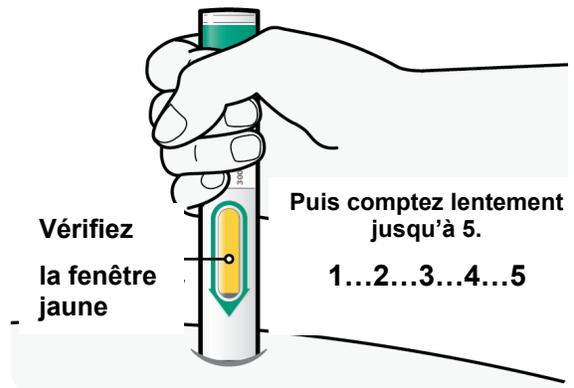
## C4. Tenir fermement

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.

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

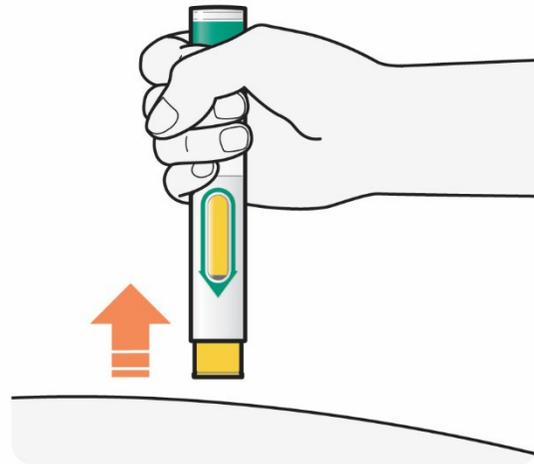
 **Ne vous administrez pas une deuxième dose à moins d'indication contraire de votre professionnel de la santé.**



## 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 point d'injection.

 **Ne frottez pas votre peau après l'injection.**



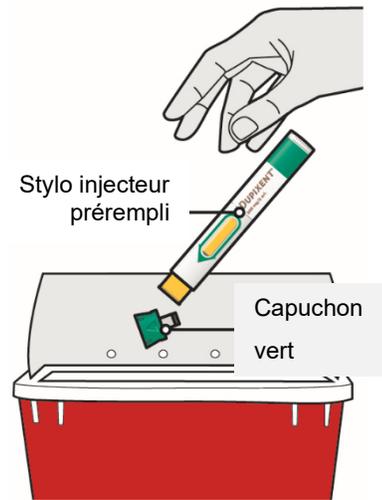
## D. Jeter

- Jetez les stylos injecteurs préremplis DUPIXENT utilisés (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 utilisés (dont l'aiguille est rétractée) et les capuchons verts dans vos ordures ménagères.



**Ne remettez pas le capuchon vert sur le stylo injecteur prérempli.**



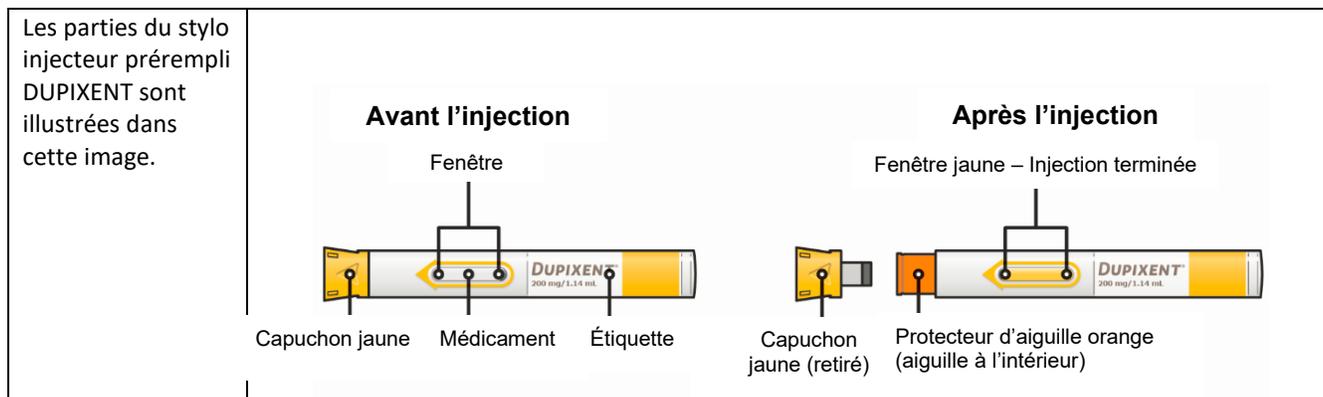
## MODE D'EMPLOI

### STYLO INJECTEUR PRÉREMPLI DUPIXENT À DOSE UNIQUE DE 200 MG

Lisez le mode d'emploi avant d'utiliser le stylo injecteur prérempli DUPIXENT. Vous ne devez pas vous injecter DUPIXENT ni l'injecter à quelqu'un d'autre avant qu'un professionnel de la santé vous ait enseigné comment préparer et injecter une dose de DUPIXENT. Chez les 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 uniquement destiné aux adultes et aux adolescents de 12 ans et plus.

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

**Gardez ces instructions à titre de référence. Si vous avez d'autres questions, vous devriez les poser à votre professionnel de la santé ou téléphoner au 1 800 589-6215.**



### 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.
- Changez de point d'injection à 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 s'il est mal fixé.
- **Ne touchez pas** le protecteur d'aiguille orange avec vos doigts.
- **N'injectez pas** le médicament à travers les vêtements.
- **Ne retirez pas** le capuchon jaune avant d'être prêt à faire l'injection.
- **Ne tentez pas** de remettre le capuchon jaune en place sur le stylo injecteur prérempli.
- Jetez le stylo injecteur prérempli tout de suite après l'injection. Reportez-vous à l'étape « D. Jeter » ci-après.
- **Ne réutilisez pas** un stylo injecteur prérempli.

### Comment conserver DUPIXENT :

- Gardez les stylos injecteurs préremplis et tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez les stylos injecteurs préremplis non utilisés au réfrigérateur entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F).
- Gardez les stylos injecteurs préremplis dans leur boîte originale afin de les protéger de la lumière.
- **Ne gardez pas** les stylos injecteurs préremplis à la température ambiante (inférieure à 25 °C [77 °F]) pendant plus de 14 jours. Jetez tout stylo injecteur prérempli resté 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.
- **Ne placez pas** le stylo injecteur prérempli sous la lumière directe du soleil.

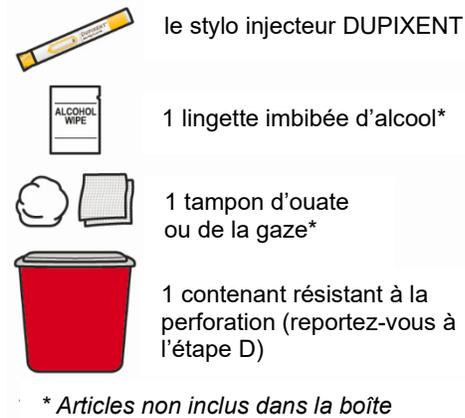
## A : Préparer

### A1. Rassembler le matériel nécessaire

Assurez-vous d'avoir ce qui suit :

- le stylo injecteur prérempli DUPIXENT
- 1 lingette imbibée d'alcool\*
- 1 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. Inspecter le médicament

Examinez le médicament dans le stylo injecteur prérempli à travers la fenêtre de visualisation :

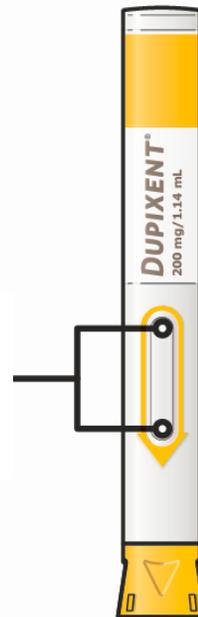
Assurez-vous que le liquide est limpide et incolore ou jaune pâle.

*Remarque : il serait normal d'observer une bulle d'air.*

**⚠ N'utilisez pas le stylo injecteur prérempli si le liquide est trouble, a changé de couleur ou contient des flocons ou des particules visibles.**

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

**Vérifiez le médicament à travers la fenêtre**



## A5. Attendre 30 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 30 minutes.

-  **Ne faites pas chauffer le stylo injecteur prérempli.**
-  **Ne placez pas le stylo injecteur prérempli sous la lumière directe du soleil.**
-  **Ne gardez pas DUPIXENT à la température ambiante (inférieure à 25 °C [77 °F]) pendant plus de 14 jours. Jetez tout stylo injecteur DUPIXENT resté à la température ambiante pendant plus de 14 jours.**



## B. Sélectionner le point d'injection

### B1. Points d'injection recommandés :

- **Cuisse**
- **Abdomen** – Sauf à l'intérieur d'un rayon de 5 cm (2 pouces) de votre nombril (ombilic).
- **Haut du bras** – Si un aidant procède à l'injection, la partie externe du haut du bras peut aussi être utilisée.

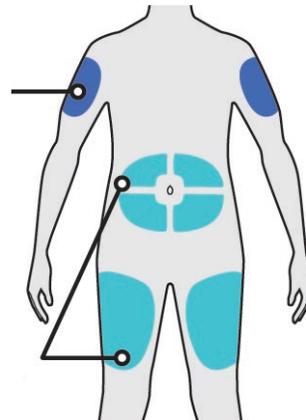
Changez de point d'injection à chaque injection.

 **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.**

Injection par un aidant seulement

Auto-injection ou injection par un aidant



-  Auto-injection ou injection par un aidant
-  Injection par un aidant seulement

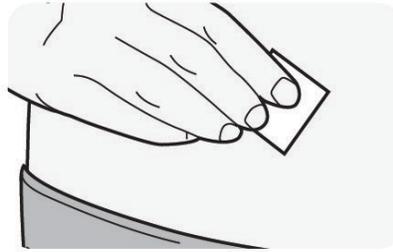
### B2. Se laver les mains



### B3. Préparer le point d'injection

- Nettoyez le point d'injection avec une lingette imbibée 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. Procéder à l'injection

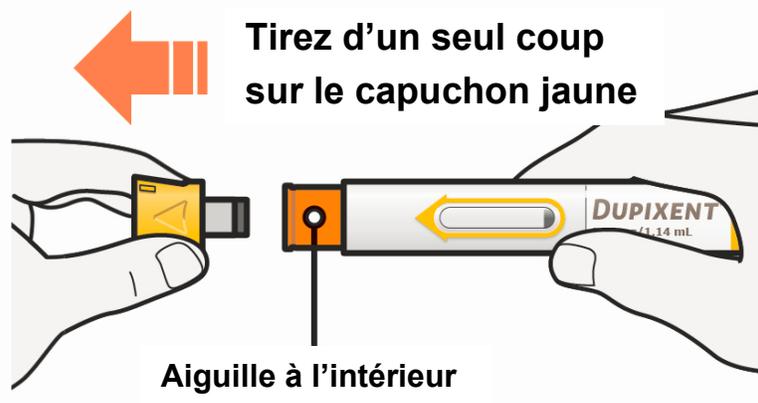
#### C1. Retirer le capuchon jaune

**Ne tentez pas** de dévisser le capuchon jaune.

**Ne retirez pas** le capuchon jaune avant d'être prêt à faire l'injection.

**N'appuyez pas** sur le protecteur d'aiguille orange avec vos doigts et **ne le touchez pas**. L'aiguille se trouve à l'intérieur.

**⚠ Ne remplacez pas le capuchon jaune sur le stylo injecteur prérempli après l'avoir retiré.**



## C2. Placer

- Lorsque vous placez le protecteur d'aiguille orange sur votre peau, tenez le stylo injecteur prérempli de façon à voir la fenêtre de visualisation.
- Placez le protecteur d'aiguille orange contre votre peau à un angle d'environ 90°.

 **Ne touchez pas le protecteur d'aiguille orange avec vos doigts. L'aiguille se trouve à l'intérieur.**

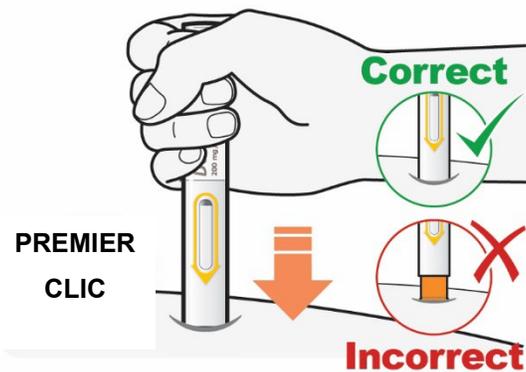


## C3. Appuyer

Appuyez et tenez fermement le stylo injecteur contre la peau jusqu'à ce que vous ne voyiez plus le protecteur d'aiguille orange.

- Vous entendrez un « clic » quand l'injection commencera.
- Progressivement, la fenêtre deviendra jaune.

L'injection peut prendre jusqu'à 20 secondes.



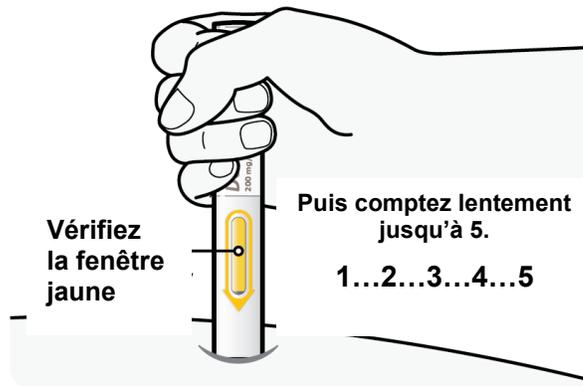
#### C4. Tenir fermement

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 votre peau. L'injection est terminée.

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

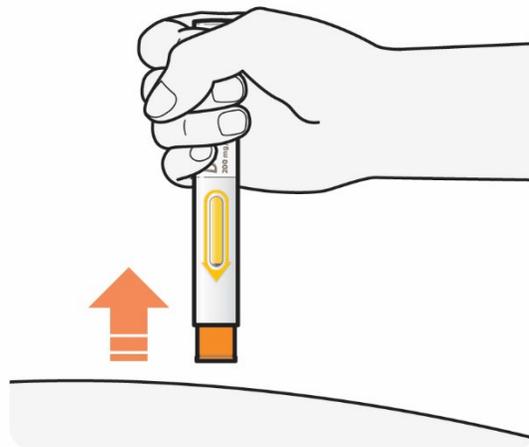
 **Ne vous administrez pas une deuxième dose à moins d'indication contraire de votre professionnel de la santé.**



## 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 point d'injection.

 **Ne frottez pas votre peau après l'injection.**



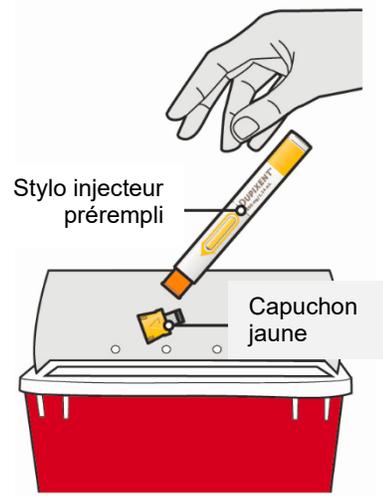
## D. Jeter

- Jetez les stylos injecteurs préremplis DUPIXENT utilisés (dont l'aiguille est rétractée) et les capuchons jaunes dans un contenant résistant à la perforation immédiatement après usage.

**Ne jetez pas** les stylos injecteurs préremplis utilisés (dont l'aiguille est rétractée) et les capuchons jaunes dans vos ordures ménagères.



**Ne remettez pas le capuchon jaune sur le stylo injecteur prérempli.**

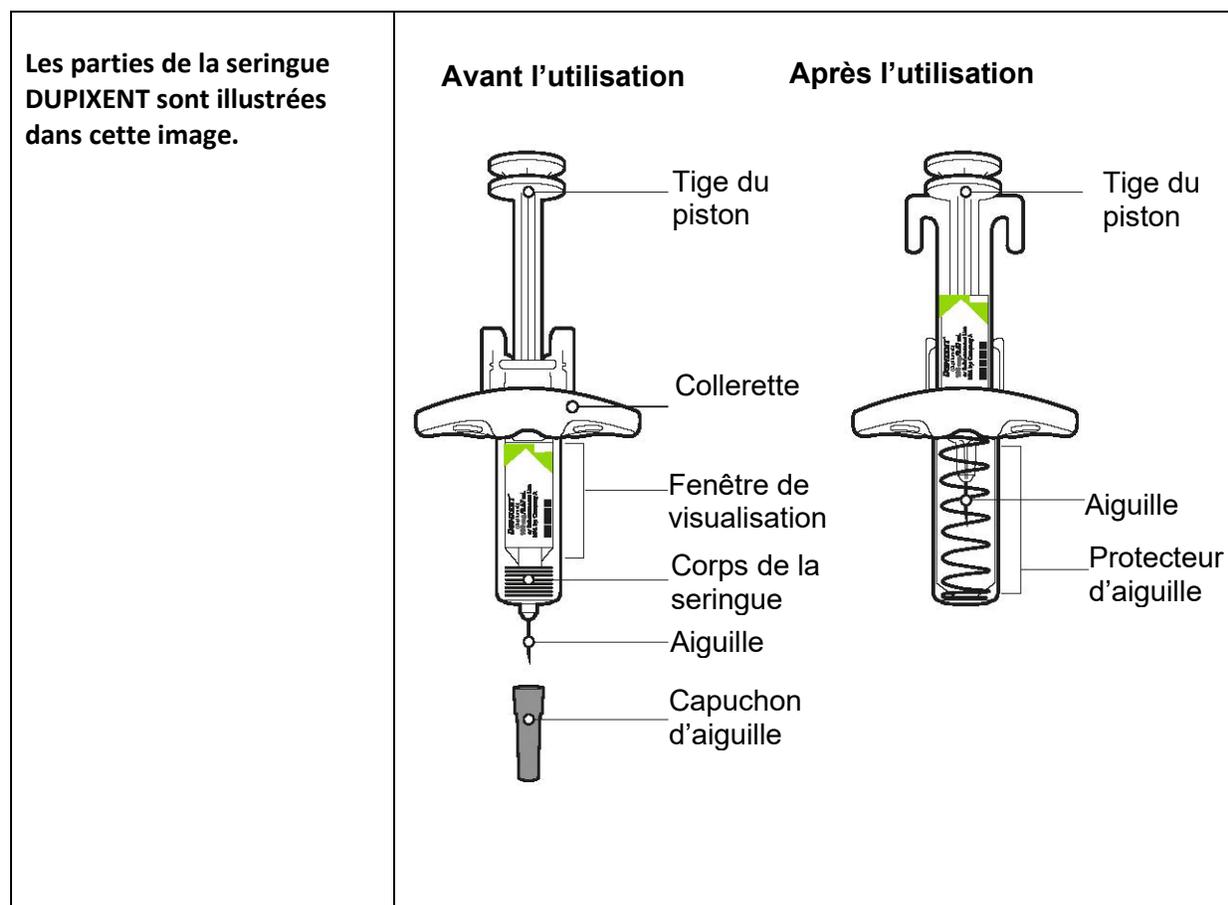


## MODE D'EMPLOI

### SERINGUE PRÉREMPLIE DUPIXENT À DOSE UNIQUE DE 100 MG avec protecteur d'aiguille (SPR-P)

Lisez le mode d'emploi avant d'utiliser la seringue préremplie DUPIXENT avec protecteur d'aiguille. Ce dispositif est une seringue préremplie à dose unique (appelée « seringue » dans ces instructions). Elle contient 100 mg de DUPIXENT pour injection sous la peau (injection sous-cutanée). Vous ne devez pas injecter DUPIXENT à un enfant avant qu'un professionnel de la santé vous ait enseigné la bonne façon de faire les injections. Un professionnel de la santé peut vous montrer comment préparer et injecter une dose de DUPIXENT avant que vous l'utilisiez pour la première fois. Chez les enfants âgés de moins de 12 ans, DUPIXENT doit être administré par un aidant.

**Gardez ces instructions à titre de référence. Si vous avez d'autres questions, vous devriez les poser à votre fournisseur de soins de santé ou téléphoner au 1 800 589-6215.**



## Renseignements importants

Il est important de ne pas essayer de donner l'injection à un enfant à moins d'avoir reçu une formation de la part d'un fournisseur de soins de santé.

- Lisez attentivement toutes les instructions avant d'utiliser la seringue.
- Demandez à votre fournisseur de soins de santé à quelle fréquence vous devrez injecter le médicament.
- Demandez à votre fournisseur de soins de santé de vous montrer comment utiliser correctement la seringue avant de procéder à la première injection.
- Changez de point d'injection à chaque injection.
- **N'utilisez pas** la seringue si elle a été échappée sur une surface dure ou si elle est 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.
- Pour réduire le risque de piqûres d'aiguilles accidentelles, chaque seringue préremplie est équipée d'un protecteur d'aiguille qui est automatiquement activé pour couvrir l'aiguille après votre injection.
- **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.
- Gardez les seringues non utilisées dans la boîte originale et conservez-les au réfrigérateur entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F).
- Sortez la seringue du réfrigérateur au moins 30 minutes avant l'injection afin de lui permettre d'atteindre 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.

## Étape 1 : Retirer

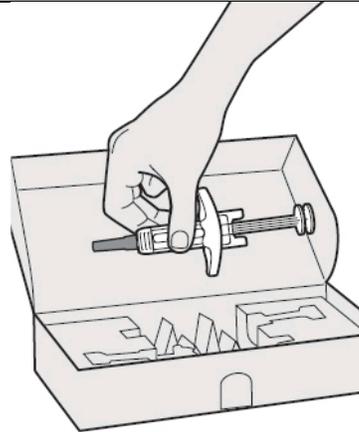
Retirez la seringue de la boîte en la tenant par le milieu.



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



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



## Étape 2 : Préparer

Assurez-vous d'avoir ce qui suit :

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

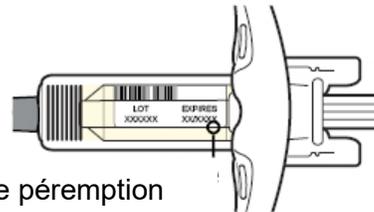
\* *Articles non inclus dans la boîte*

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.**



Date de péremption

### Étape 3 : Inspecter

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

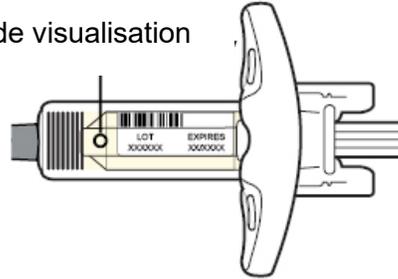
Assurez-vous que le liquide est limpide et incolore ou jaune pâle.

*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.**

Fenêtre de visualisation



### Étape 4 : Attendre 30 minutes

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



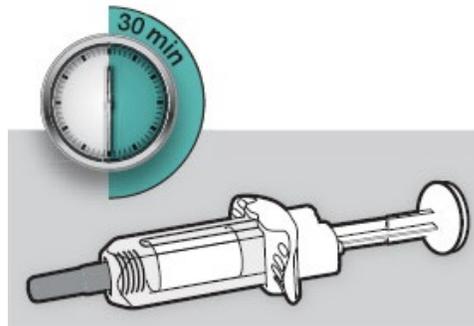
**Ne faites pas chauffer la seringue.**



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



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



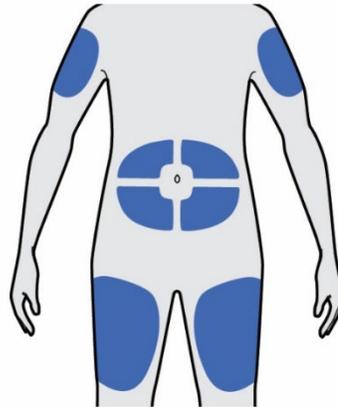
## Étape 5 : Sélectionner

Sélectionnez le point d'injection.

- Vous pouvez injecter le médicament dans la cuisse, le haut du bras ou l'abdomen, sauf à l'intérieur d'un rayon de 5 cm (2 pouces) du nombril (ombilic).



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



 = Injection par un aidant seulement

## Étape 6 : Nettoyer

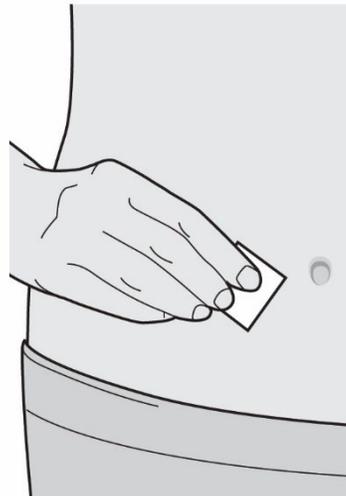
Lavez-vous les mains.

Nettoyez le point d'injection avec une lingette imbibée d'alcool.

Laissez sécher la peau avant de faire l'injection.



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



### Étape 7 : Retirer

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

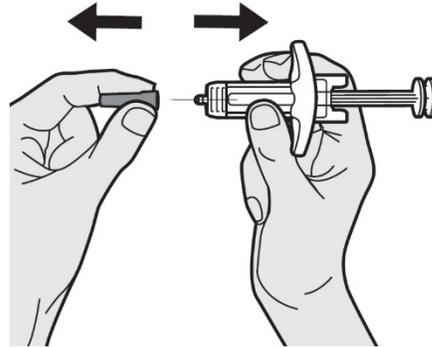


**Ne remettez pas le capuchon d'aiguille en place.**



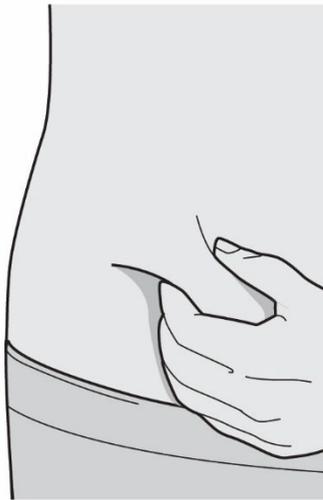
**Ne touchez pas à l'aiguille.**

Injectez le médicament immédiatement après avoir retiré le capuchon d'aiguille.



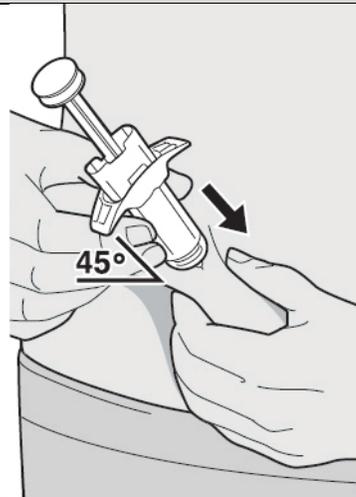
### Étape 8 : Pincer

Pincez un pli de peau au niveau du point 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 le pincement.

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 point d'injection.

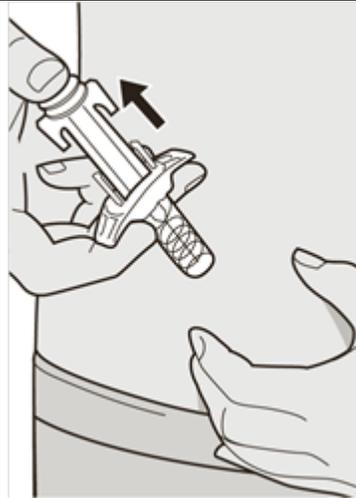
Si du sang apparaît, appliquez délicatement un tampon d'ouate ou de la gaze au point d'injection.



**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 d'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.

