



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

01 JUIN 2022

dupilumab

DUPIXENT 200 mg et 300 mg, solution injectable en seringue préremplie

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement de DUPIXENT (dupilumab) en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2 chez les enfants âgés de 6 à 11 ans insuffisamment contrôlés par des corticoïdes inhalés (CSI) à dose moyenne à élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme (tel qu'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action [LABA]).

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport au traitement standard par corticoïdes inhalés (CSI) à dose élevée associés à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA).

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Comme chez les adultes et les adolescents, les objectifs de la prise en charge pharmacologique de l'asthme chez les enfants âgés de 6 à 11 ans résident dans le maintien durable d'un contrôle de la maladie, incluant : la réduction des symptômes, la prévention des exacerbations, la réduction des limitations dans la vie quotidienne et la limitation des effets indésirables dus aux traitements pharmacologiques.

La prise en charge thérapeutique est adaptée à la sévérité de la maladie. Les consensus internationaux ont individualisé 5 paliers de sévérité avec une escalade thérapeutique en cas de non-contrôle ou de contrôle partiel de l'asthme. L'asthme sévère correspond aux paliers 4 et 5 :

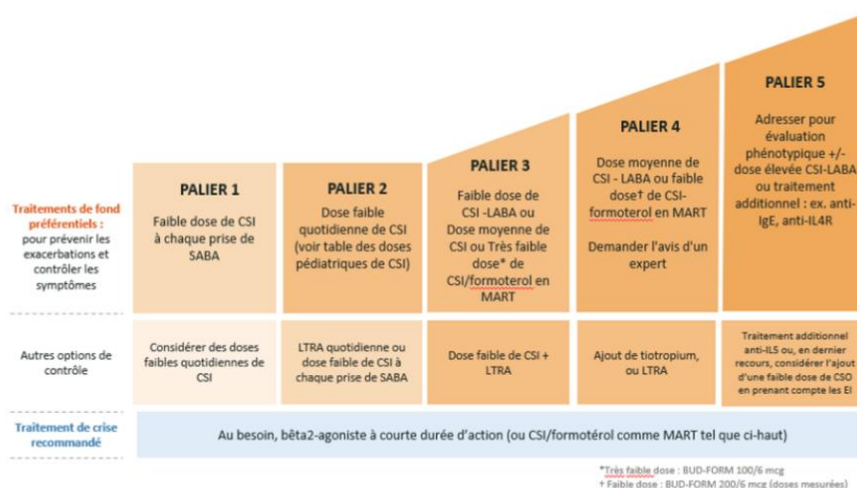
- palier 4 : asthme nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose moyenne et de LABA (traitement de fond préférentiel) ;
- palier 5 : asthme de palier 4 non contrôlé nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à forte dose et de LABA, avec au besoin l'adjonction d'un traitement biologique en fonction du phénotype de l'asthme.

L'escalade thérapeutique de l'asthme sévère chez l'enfant de plus de 6 ans fait appel en dernier recours à la corticothérapie par voie orale et aux biothérapies. Cependant, en pédiatrie, la corticothérapie orale ne peut être utilisée que ponctuellement en cure courte compte-tenu du risque d'effets indésirables. Parmi les biothérapies, l'omalizumab (XOLAIR) dans l'asthme sévère allergique et le mépolizumab (NUCALA) dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles ont actuellement l'AMM chez l'enfant à partir de 6 ans en France.

La stratégie d'adaptation des traitements définie par le Global Initiative for Asthma (GINA) 2021 pour l'enfant de 6 ans et plus est synthétisée dans la Figure 1.

Recommandations de la prise en charge de l'asthme chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans

D'après Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: updated 2021 (© 2021 Global Strategy Asthma Management and Prevention, all rights reserved. Use is by express license from the owner)



Recommandations chez les 6-11 ans.
CSI = corticostéroïdes inhalés ; IgE = immunoglobuline E ; IL-5(R) = (récepteur de l'interleukine 5 ; IL-4R = récepteur à l'interleukine 4 ; LABA = bêta2-agoniste de longue durée d'action (long-acting beta2 agonist) ; LTRA = antileucotriène (leukotriene receptor antagonist) ; CSO = corticostéroïdes oraux ; SABA = bêta2-agoniste de courte durée d'action (short-acting beta2 agonist) ; EI = effets indésirables, MART, maintenance and reliever therapy.
D'après Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: updated 2021

Figure 1 - Recommandations GINA 2021 pour la prise en charge thérapeutique de l'asthme chez les enfants âgés de 6 ans et plus.

Place du médicament

DUPIXENT (dupilumab) est une alternative thérapeutique chez les enfants âgés de 6 à 11 ans ayant un asthme sévère insuffisamment contrôlé par des CSI à dose élevée associés à un LABA. Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.

En l'absence de comparaison directe entre DUPIXENT (dupilumab) et les biothérapies indiquées chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans (NUCALA [mépolizumab] et XOLAIR [omalizumab]), la place de DUPIXENT (dupilumab) parmi les autres biothérapies disponibles dans l'asthme sévère reste à préciser.

► Recommandations particulières

► Conditionnements

Les conditionnements de 200 mg et 300 mg sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement chez les enfants âgés de 6 à 11 ans ayant un poids compris entre 15 et 30 kg.

Chez les enfants âgés de 6 à 11 ans pesant moins de 30 kg, la mise à disposition d'un conditionnement de 100 mg pourrait être utile pour l'administration du dupilumab à la posologie de 100 mg toutes les deux semaines.

► Autre recommandation

Médicament d'exception.

Motif de l'examen	Extension d'indication chez l'enfant
Indication concernée	DUPIXENT est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, voir rubrique 5.1 du RCP, chez les enfants âgés de 6 à 11 ans qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose moyenne à élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de supériorité de DUPIXENT (dupilumab) par rapport au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle, chez les enfants âgés de 6 à 11 ans, sur le taux annualisé d'exacerbations sévères d'asthme à 52 semaines, critère de jugement cliniquement pertinent avec une quantité d'effet modeste ; - de la démonstration de la supériorité du dupilumab par rapport au placebo sur des critères de jugement secondaires hiérarchisés (variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-bronchodilatateur à 12 semaines, variation par rapport à l'inclusion du score ACQ-7-IA à 24 semaines, variation par rapport à l'inclusion de la fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) à 12 semaines) ; - de son profil de tolérance acceptable ; - du besoin médical partiellement couvert chez les enfants de 6 ans et plus ayant un asthme sévère non contrôlé malgré un traitement optimisé ; <p>mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de donnée disponible au long cours (étude de 52 semaines) concernant l'évolution de l'asthme chez les enfants traités par dupilumab ; - de l'absence de donnée robuste de qualité de vie ; <p>la Commission de la Transparence considère que DUPIXENT (dupilumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au traitement standard par corticoïdes inhalés (CSI) à dose élevée associés à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA).</p>
ISP	DUPIXENT (dupilumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>DUPIXENT (dupilumab) est une alternative thérapeutique chez les enfants âgés de 6 à 11 ans ayant un asthme sévère insuffisamment contrôlé par des CSI à dose élevée associés à un LABA. Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.</p> <p>En l'absence de comparaison directe entre DUPIXENT (dupilumab) et les biothérapies indiquées chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans (NUCALA [mépilizumab] et XOLAIR [omalizumab]), la place de DUPIXENT (dupilumab) parmi les autres biothérapies disponibles dans l'asthme sévère reste à préciser.</p>
Population cible	La population cible de DUPIXENT (dupilumab) est estimée au maximum à 1 890 enfants âgés de 6 à 11 ans.
Recommandations	Médicament d'exception.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de DUPIXENT (dupilumab), solution injectable en seringue préremplie aux dosages de 200 mg et 300 mg, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, chez les enfants âgés de 6 à 11 ans qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose moyenne à élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme ». DUPIXENT (dupilumab) a obtenu l'AMM le 4 avril 2022 par procédure centralisée dans cette extension d'indication pédiatrique.

Le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'IL-4 et l'IL-13, deux cytokines majeures impliquées dans la cascade inflammatoire.

DUPIXENT (dupilumab) a obtenu une AMM le 6 mai 2019 dans la même indication chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus. Pour rappel, dans son avis du 11 décembre 2019¹, la Commission de la Transparence (CT) a octroyé un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu (ASMR) de niveau IV (mineure) dans cette indication.

Les spécialités DUPIXENT 200 mg et 300 mg (dupilumab) disposent aussi d'une AMM dans la dermatite atopique sévère chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans (avis de la Commission du 21 avril 2021²) et dans la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus (avis de la Commission du 27 mai 2020³). DUPIXENT 300 mg (dupilumab) dispose en plus d'une AMM chez l'adulte dans la dermatite atopique modérée à sévère (avis de la Commission du 11 juillet 2018⁴) et dans la polypose naso-sinusienne (avis de la Commission du 16 septembre 2020⁵).

¹ HAS - Avis de la Commission de la Transparence relatif à DUPIXENT en date du 11 décembre 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3135568/fr/dupixent-dupilumab

² HAS - Avis de la Commission de la Transparence relatif à DUPIXENT en date du 21 avril 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3262655/fr/dupixent-dupilumab-dermatite-atopique-severe-enfant

³ HAS - Avis de la Commission de la Transparence relatif à DUPIXENT en date du 27 mai 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3187477/fr/dupixent-dupilumab

⁴ HAS - Avis de la Commission de la Transparence relatif à DUPIXENT en date du 11 juillet 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2865400/fr/dupixent-dupilumab-medicament-de-la-dermatite-non-corticoide

⁵ HAS - Avis de la Commission de la Transparence relatif à DUPIXENT en date du 16 septembre 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3202975/fr/dupixent-dupilumab

02 INDICATIONS

« Dermatite atopique

Adultes et adolescents

« DUPIXENT est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique. »

Enfants âgés de 6 à 11 ans

« DUPIXENT est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique. »

Asthme

Adultes et adolescents

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

Enfants âgés de 6 à 11 ans

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

Polypose naso-sinusienne (PNS)

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

03 POSOLOGIE

« Asthme

[...]

Enfants âgés de 6 à 11 ans

Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans est détaillé dans le tableau 3 [du RCP].

Tableau 3 [du RCP] : Schéma posologique du dupilumab pour administration sous-cutanée chez les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints d'asthme

Poids corporel	Doses initiales et suivantes
de 15 kg à moins de 30 kg	100 mg toutes les deux semaines (1x/2 semaines) ou 300 mg toutes les quatre semaines (1x/4 semaines)
de 30 kg à moins de 60 kg	200 mg toutes les deux semaines (1x/2 semaines) ou 300 mg toutes les quatre semaines (1x/4 semaines)
60 kg ou plus	200 mg toutes les deux semaines (1x/2 semaines)

Le schéma posologique recommandé chez les patients pédiatriques (âgés de 6 à 11 ans) présentant un asthme associé à une dermatite atopique sévère, selon l'indication approuvée, est présenté dans le tableau 2 [du RCP du dosage 300 mg].

En cas de corticothérapie orale associée, la dose de corticostéroïdes pourra être diminuée lorsqu'une amélioration clinique avec le dupilumab est observée (voir rubrique 5.1 [du RCP]). Les corticostéroïdes doivent être réduits progressivement (voir rubrique 4.4 [du RCP]).

Le dupilumab est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre ou non le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, par le médecin, en fonction du niveau de contrôle de l'asthme chez le patient. »

04 BESOIN MEDICAL

► Définition de l'asthme

L'asthme est une maladie respiratoire inflammatoire, chronique, fréquente et hétérogène qui se caractérise par une hyperréactivité des voies respiratoires qui s'exprime par des épisodes récidivants de strictions bronchiques sibilantes, de dyspnée, d'oppression thoracique, de toux et d'expectoration. Ces symptômes sont associés généralement à un trouble ventilatoire obstructif d'intensité variable, qui est réversible, spontanément ou sous traitement par bronchodilatateur. Ces symptômes s'expriment de façon variable en fréquence et en intensité selon les patients, mais aussi dans le temps pour un même patient. L'asthme est une maladie évolutive pouvant exposer à des événements cliniques graves (exacerbations) s'il n'est pas contrôlé.

► L'asthme sévère non contrôlé chez l'enfant de 6 ans et plus

Selon l'ERS/ATS⁶ et la SPLF⁷, chez l'enfant à partir de 6 ans, comme chez l'adulte et l'adolescent, l'asthme sévère est un asthme qui a nécessité :

- un traitement de fond correspondant aux stades 4 et 5 de l'escalade thérapeutique de la classification GINA⁸ (c'est-à-dire une association de corticoïdes inhalés [CSI] et de bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action [LABA] sur les 12 mois précédents) ;
- ou des corticoïdes *per os* pendant plus de 50 % des 12 mois précédents et qui demeure non contrôlé malgré ce traitement ou qui s'aggrave en cas de réduction de ce traitement.

L'asthme non contrôlé ou réfractaire est défini par au moins l'un des critères suivants :

- un mauvais contrôle des symptômes : ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) > 1,5, ACT (*Asthma Control Test*) < 20 ;
- des exacerbations fréquentes sévères : au moins deux cures de corticoïdes systémiques (d'au moins 3 jours chacune) au cours de l'année précédente ;
- des exacerbations graves : au moins une hospitalisation, un séjour en soins intensifs ou une ventilation mécanique au cours de l'année précédente ;
- une obstruction bronchique : un VEMS (Volume Maximal Expiré en 1 Seconde) pré-bronchodilatateur < 80% de la valeur prédite.

Cette définition exclut les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance ou de comorbidités/facteurs aggravants tels qu'une obésité ou une rhinosinusite chronique.

⁶ Chung et al. International ERS/ATS [European Respiratory Society/American Thoracic Society] guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014; 43: 343–73.

⁷ Raheison C, Bourdin A, Bonniaud P, Deslee G, Garcia G, Leroyer C, et al. Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) (Full length text). Rev Mal Respir. 2016;33:279-325.

⁸ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2021.

► L'inflammation de type 2 dans l'asthme⁹

Des éléments cliniques ou biologiques permettent d'évoquer un asthme avec un phénotype de type 2, sans qu'il n'y ait de critère formel. Ainsi, un asthme ayant débuté dans l'enfance, une sensibilisation allergique mise en évidence par la clinique et/ou par les prick-tests, la présence d'IgE spécifiques, un taux élevé d'IgE ou une éosinophilie sanguine sont des éléments d'orientation. La fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) est un autre marqueur de l'inflammation de type 2.

En pratique clinique, documenter des marqueurs de l'inflammation de type 2 permet d'identifier les patients éligibles aux biothérapies ciblant cette voie. Les mesures de l'éosinophilie sanguine, comme de la FeNO, doivent être répétées compte tenu de la grande variabilité de ces paramètres. En cas d'éosinophilie > 1500/ μ L, il convient d'éliminer le diagnostic d'une vascularite ou d'une aspergillose broncho-pulmonaire allergique.

Selon le GINA 2021¹⁰, une inflammation de type 2 réfractaire doit être évoquée devant la présence de l'un des critères suivants chez un patient ayant un asthme sévère traité par de fortes doses de corticoïdes inhalés (CSI) ou une dose quotidienne de corticoïdes oraux (CSO) :

- taux d'éosinophiles sanguins \geq 150 cellules/ μ L ;
- et/ou mesure de la fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) \geq 20 ppb ;
- et/ou taux d'éosinophiles dans les expectorations \geq 2 % ;
- et/ou asthme d'origine allergique selon l'évaluation clinique.

► Prise en charge

L'asthme sévère est responsable d'un handicap important pour le patient, d'un retentissement majeur sur la qualité de vie et de complications parfois sévères de la corticothérapie. La stratégie thérapeutique de l'asthme chez l'enfant repose, comme chez l'adulte et l'adolescent, sur une escalade thérapeutique. Les consensus internationaux ont individualisé 5 paliers de sévérité¹⁰.

Ainsi, le GINA 2021 précise le traitement de fond pour les paliers 4 et 5 (asthme sévère) chez les enfants de 6 à 11 ans :

- le contrôle de l'asthme des patients au palier 4 pour le traitement d'entretien repose préférentiellement sur l'association CSI/LABA à dose moyenne ;
- pour le palier 5, le traitement d'entretien repose préférentiellement sur l'association CSI/LABA à forte dose. Un traitement biologique est éventuellement ajouté en fonction du phénotype de l'asthme identifié.

L'escalade thérapeutique de l'asthme sévère chez l'enfant de 6 ans et plus fait appel en dernier recours à la corticothérapie par voie orale et aux biothérapies. Cependant, en pédiatrie, la corticothérapie orale ne peut être utilisée que ponctuellement en cure courte compte-tenu du risque d'effets indésirables. Parmi les biothérapies, l'omalizumab (XOLAIR) dans l'asthme sévère allergique et le mépolizumab (NUCALA) dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles ont actuellement l'AMM chez l'enfant à partir de 6 ans en France.

À ce jour, pour les enfants de 6 ans et plus ayant un asthme sévère non contrôlé malgré un traitement optimisé, les options thérapeutiques sont limitées et reposent notamment sur l'utilisation de la corticothérapie orale ou de biothérapies en fonction de l'évaluation phénotypique de l'asthme.

Le besoin médical est donc partiellement couvert. Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments bien tolérés permettant un contrôle de la maladie, une réduction des exacerbations et un moindre recours aux corticoïdes oraux chez les enfants ayant un asthme sévère insuffisamment contrôlé associé à une inflammation de type 2.

⁹ Robinson, D., et al., Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. Clin Exp Allergy, 2017. 47(2): p. 161-175.

¹⁰ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2021.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de DUPIXENT (dupilumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère chez les enfants âgés de 6 ans à 11 ans.

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de DUPIXENT (dupilumab) sont les biothérapies actuellement indiquées en France chez les enfants âgés de 6 à 11 ans ayant un asthme sévère. Leurs indications ne sont pas strictement identiques à celle de DUPIXENT (dupilumab) (voir tableau ci-dessous).

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
Anticorps monoclonal anti-IgE						
XOLAIR (omalizumab) <i>Novartis</i>	Non	XOLAIR est indiqué chez les adultes, adolescents et enfants (âgés de 6 ans à moins de 12 ans). Le traitement par XOLAIR ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants.	19/07/2017 (renouvellement inscription)	Important	Sans objet	Oui
Anticorps monoclonal anti-IL5						
NUCALA (mépilizumab) <i>Glaxo Smith Kline</i>	Non	Chez l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans et plus, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.	17/07/2019 (extension d'indication)	Important	NUCALA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

À noter que XOLAIR (omalizumab) est actuellement remboursable dans l'ensemble de la population de son AMM (avis de la Commission du 19 juillet 2017¹¹) et que NUCALA (mépilizumab) est actuellement remboursable uniquement dans le périmètre suivant : « en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adolescents et les enfants de 6 ans et plus répondant aux critères suivants :

- un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{L}$ dans les douze derniers mois ;
- ET
 - o au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) ;
 - o ou des patients traités par corticothérapie orale sur une période prolongée.

Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre » (avis de la Commission du 17 juillet 2019¹²).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Il n'existe pas de comparateur non médicamenteux.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de DUPIXENT (dupilumab) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau. Néanmoins, NUCALA (mépilizumab) ayant fait l'objet d'un développement concomitant, il n'est pas attendu de comparaison directe par rapport à ce médicament.

¹¹ HAS - Avis de la Commission de la Transparence relatif à XOLAIR en date du 19 juillet 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2788633/fr/xolair-omalizumab

¹² HAS - Avis de la Commission de la Transparence relatif à NUCALA en date du 17 juillet 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3083091/fr/nucala-mepolizumab

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité DUPIXENT (dupilumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis chez les enfants âgés de 6 à 11 ans avec le libellé suivant « traitement d'appoint de l'asthme modéré à sévère à phénotype éosinophilique ou dépendant des corticoïdes par voie orale, chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans ».

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	En cours
Allemagne	En cours	En cours
Pays-Bas	En cours	En cours
Belgique	Non, pas encore soumis	N.A.
Espagne	Non, pas encore soumis	N.A.
Italie	Non, pas encore soumis	N.A.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	11/12/2019 (extension d'indication)
Indication	DUPIXENT est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée (voir rubrique 5.1 du RCP), chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme. La rubrique 5.1 du RCP précise que « les recommandations thérapeutiques de l'asthme définissent l'inflammation de type 2 comme une éosinophilie ≥ 150 cellules/ μ L et/ou FeNO ≥ 20 ppb.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	DUPIXENT apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), comme CINQAERO, FASENRA, NUCALA et XOLAIR, dans la prise en charge de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.
Place dans la stratégie thérapeutique	DUPIXENT (dupilumab) est une nouvelle alternative thérapeutique chez les patients atteints d'un asthme sévère. Il permet une prise en charge des patients : <ul style="list-style-type: none"> - avec une inflammation de type 2 caractérisée par une élévation des taux d'éosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/μL et/ou de la mesure de la FeNO ≥ 20 ppb, conformément au RCP ; - et insuffisamment contrôlés malgré une dose élevée de corticothérapie inhalée associée à un autre traitement de fond ou une corticothérapie orale. Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre. En l'absence de comparaison directe entre DUPIXENT (dupilumab) et les biothérapies

	(CINQAERO, FASENRA, NUCALA, XOLAIR), la place de DUPIXENT parmi les autres biothérapies disponibles dans l'asthme sévère reste à préciser
Études demandées	<p>La commission de la Transparence souhaite la mise en place d'un recueil de données descriptives sur les patients débutant un traitement par dupilumab. L'objectif de cette étude sera notamment de décrire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques des patients, leurs antécédents d'asthme et leurs antécédents de traitement (incluant le recours à la corticothérapie orale et à un traitement antérieur par une autre biothérapie) ; - l'évolution à 12 mois du niveau de sévérité de l'asthme, des traitements concomitants au dupilumab (dont la corticothérapie orale) et les éventuels motifs d'arrêt du dupilumab.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'extension d'indication pédiatrique de DUPIXENT (dupilumab) dans l'asthme sévère non contrôlé chez les enfants de 6 ans et plus repose sur une étude de phase III (VOYAGE), randomisée, *versus* placebo, en double-aveugle, multicentrique, d'une durée de 52 semaines, chez les enfants âgés de 6 à 11 ans ayant un asthme modéré à sévère non contrôlé.

À noter que dans l'étude VOYAGE, deux sous-populations ont été étudiées :

- la population de patients randomisés ayant une inflammation de type 2 définie par un taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion ≥ 150 cellules/ μ L et/ou une FeNO ≥ 20 ppb, dont les données ont permis l'obtention de l'AMM européenne ;
- et la population de patients randomisés ayant un taux d'éosinophiles sanguins (EOS) à l'inclusion ≥ 300 cellules/ μ L, dont les données ont permis l'obtention de l'AMM aux États-Unis.

Dans cet avis, seules les données relatives à la population ITT et à la population ayant un asthme associé à une inflammation de type 2 (conformément à l'AMM européenne) sont présentées.

L'étude VOYAGE a fait l'objet d'un suivi en ouvert (étude EXCURSION) pour évaluer la tolérance du dupilumab pendant 52 semaines supplémentaires.

Le rappel des données d'efficacité et de tolérance de DUPIXENT (dupilumab) précédemment évaluées par la Commission chez l'adulte et les adolescents de plus de 12 ans sont disponibles en Annexe 1.

08.1 Efficacité

Référence ¹³	Etude VOYAGE
Clinicaltrials.gov	NCT02948959
Objectif principal de l'étude	Évaluer l'efficacité et la tolérance du dupilumab par rapport au placebo chez les patients âgés de 6 à 11 ans ayant un asthme modéré à sévère non contrôlé.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, comparative <i>versus</i> placebo, en double-aveugle, en groupes parallèles, stratifiée sur la dose de CSI (moyenne <i>versus</i> élevée), le taux d'éosinophiles à l'inclusion (< 300 cellules/ μ L <i>versus</i> ≥ 300 cellules/ μ L) et sur la région géographique.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus - dernier patient ayant terminé l'étude) : 21 avril 2017 – 26 août 2020. Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 23 septembre 2020.

¹³ Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH *et al.* Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2021 Dec 9;385(24):2230-2240.

	<p>Étude conduite dans 90 centres dans 17 pays : Afrique du Sud, Argentine, Australie, Brésil, Canada, Chili, Colombie, Espagne, Etats-Unis, Hongrie, Italie, Lituanie, Mexique, Pologne, Russie, Turquie, Ukraine.</p>
<p>Principaux critères d'inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Enfant âgé de 6 à 11 ans ayant un diagnostic d'asthme modéré à sévère depuis ≥ 12 mois avant la phase de sélection (selon les recommandations GINA 2015). - Traitement de fond de l'asthme pendant au moins 3 mois et stabilisation de la dose pendant plus d'un mois avant la visite 1 de la période de sélection : <ul style="list-style-type: none"> o par CSI à dose modérée (200-400 $\mu\text{g}/\text{jour}$ d'équivalent fluticasone propionate) associé à un autre traitement de fond (LABA, antagoniste des récepteurs des leucotriènes [LTRA] ou antagoniste muscarinique de longue durée d'action [LAMA]) ; o ou par CSI à dose élevée (> 400 $\mu\text{g}/\text{jour}$ d'équivalent fluticasone propionate) en monothérapie ou associé à un autre traitement de fond. - VEMS avant bronchodilatation $\leq 95\%$ de la valeur prédite ou ratio VEMS avant bronchodilatation /CVF $< 0,85$ à la sélection et à l'inclusion. - Test de réversibilité du VEMS d'au moins 10 % après l'administration de 200 à 400 μg de salbutamol (2 à 4 bouffées) ou de 45 à 90 μg d'un traitement de secours à base de lévosalbutamol (2 à 4 bouffées) avant la randomisation (jusqu'à 3 opportunités durant la même visite étaient autorisées avec un maximum de 12 bouffées de traitement de secours si toléré par le patient) ; - Survenue durant l'année précédant la visite 1 de l'un des événements suivants : <ul style="list-style-type: none"> o traitement par corticoïdes par voie systémique prescrit par un professionnel de santé pour une aggravation de l'asthme au moins une fois ; o hospitalisation ou consultation d'urgence pour une aggravation de l'asthme. - Asthme non contrôlé défini par la présence d'au moins un des critères suivants dans les 4 (± 1) semaines de la période de sélection : <ul style="list-style-type: none"> o score ACQ-5-IA¹⁴ $\geq 1,5$; o utilisation d'un traitement de secours (salbutamol ou lévosalbutamol), autre qu'un traitement préventif avant un exercice, pendant 3 jours ou plus par semaine et ceci pendant au moins une semaine lors de la période de sélection ; o réveil nocturne nécessitant l'utilisation d'un traitement de secours au moins une fois durant la période de sélection ; o symptômes de l'asthme pendant 3 jours ou plus par semaine durant au moins une semaine pendant la période de sélection.
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Poids $< 16\text{kg}$. - Autres maladies pulmonaires chroniques (fibrose, dysplasie) pouvant réduire la fonction respiratoire. - Antécédent d'asthme menaçant le pronostic vital. - Traitement par anti-IgE (omalizumab) dans les 130 jours précédant la visite 1 ou tout autre traitement biologique ou immunothérapie traitant l'inflammation ou une maladie auto-immune (polyarthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire intestinale, lupus érythémateux) dans les 2 mois précédant la visite 1. - Instauration d'un traitement d'immunothérapie allergénique (désensibilisation) dans les 3 mois précédant la visite 1 ou modification de dose dans le mois précédant la visite 1 ou modification de la dose prévue durant la période de sélection ou de randomisation.

¹⁴ L'ACQ-5-IA (Asthma Control Questionnaire) est un questionnaire validé évaluant en 5 items le contrôle des symptômes de l'asthme. Son score varie de 0 (asthme bien contrôlé) à 6 (asthme non contrôlé).

<p>Schéma de l'étude</p>	<p>L'étude a comporté 3 périodes d'une durée totale de 68 ± 1 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une période de sélection de $4 (\pm 1)$ semaines ; - une période de traitement après la randomisation de 52 semaines ; - et une période de suivi de 12 semaines pour les patients n'ayant pas participé à l'étude de suivi EXCURSION.
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir pendant 52 semaines :</p> <p><u>groupe dupilumab :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - une injection sous-cutanée toutes les 2 semaines aux doses : <ul style="list-style-type: none"> o de 100 mg si poids ≤ 30 kg ; o de 200 mg si poids > 30 kg. <p>À noter que la demande de remboursement ne concerne que les dosages à 200 mg et 300 mg.</p> <p><u>groupe placebo :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - une injection sous-cutanée toutes les 2 semaines <p><u>Traitements concomitants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - tous les patients utilisaient un traitement de fond de l'asthme (détaillé dans les critères d'inclusion) à doses stables au début de l'étude et poursuivaient leur traitement durant toute la durée de l'étude ; - le protocole permettait une augmentation du traitement de fond durant la période de traitement de l'étude en cas de survenue de 2 exacerbations sévères ou plus.
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Taux annualisé d'exacerbations sévères de l'asthme durant les 52 semaines de l'étude, évalué par l'investigateur et défini par le nombre d'événements d'exacerbations sévères par patient et par an.</p> <p>Les exacerbations sévères étaient définies comme une détérioration de l'asthme nécessitant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'utilisation de corticoïdes par voie systémique pendant ≥ 3 jours ; - ou une hospitalisation ou un passage aux urgences en raison d'un asthme, qui nécessitait l'utilisation de corticoïdes par voie systémique. <p>L'analyse de ce critère de jugement principal a été faite sur les populations suivantes (voir Tableau 1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les 2 populations principales de l'étude (population ayant une inflammation de type 2 et population ayant un taux d'Eos à l'inclusion ≥ 300 cellules/μL), - les populations additionnelles identifiées sur la base de marqueurs individuels de l'inflammation de type 2 (population ayant un taux d'Eos ≥ 150 cellules/μL à l'inclusion et population ayant une FeNO ≥ 20 ppb à l'inclusion) ; - la population ITT (<i>Intention to Treat</i>).
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués par l'investigateur :</u></p> <p>1. variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-bronchodilatateur à 12 semaines (en pourcentage de la valeur prédite) ;</p>

2. **variation par rapport à l'inclusion du score ACQ-7-IA¹⁵ à 24 semaines ;**
3. **variation par rapport à l'inclusion de la fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) à 12 semaines.**

L'analyse hiérarchisée de ces 3 critères de jugement secondaires a été réalisée sur les populations suivantes (voir Tableau 1) :

- les 2 populations principales de l'étude (population ayant une inflammation de type 2 et population ayant un taux d'Eos à l'inclusion ≥ 300 cellules/ μ L),
- et les populations additionnelles identifiées sur la base de marqueurs individuels de l'inflammation de type 2 (population ayant un taux d'Eos ≥ 150 cellules/ μ L à l'inclusion et population ayant une FeNO ≥ 20 ppb à l'inclusion) ;

À noter que, contrairement aux 2 autres critères de jugement secondaires hiérarchisés, la variation par rapport à l'inclusion du score ACQ-7-IA à 24 semaines n'a pas été évaluée de façon hiérarchisée sur la population ITT.

Autres critères de jugement secondaires évalués sans gestion de la multiplicité des analyses :

- variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-bronchodilatateur à 52 semaines (en pourcentage de la valeur prédite) ;
- apparition d'un événement traduisant la perte du contrôle de l'asthme¹⁶ pendant les 52 semaines de l'étude, incluant notamment le délai d'apparition du 1^{er} événement de perte de contrôle ;
- variation par rapport à l'inclusion de la fonction respiratoire (VEMS, débit expiratoire de pointe, capacité vitale forcée) ;
- variation par rapport à l'inclusion de la consommation de corticoïdes oraux ;
- variation par rapport à l'inclusion du score ACQ-7-IA¹⁵ à 52 semaines ;
- variation par rapport à l'inclusion du score PAQLQ-IA¹⁷ à 52 semaines ;
- variation par rapport à l'inclusion du score EQ-5D-Y¹⁸ à 24 et 52 semaines ;
- variation par rapport à l'inclusion du score PRQLQ-IA¹⁹ chez les patients atteints de rhinite allergique à 24 et 52 semaines ;

¹⁵ Le score ACQ-7-IA (*Asthma Control Questionnaire*) est un questionnaire validé à 7 items qui permet d'évaluer l'état de santé lié à l'asthme du patient durant la semaine précédente (fréquence des réveils nocturnes, sévérité des symptômes au réveil, limitation de l'activité, essoufflement, respiration sifflante, utilisation de SABA et VEMS en pourcentage de la valeur prédite). Il s'évalue sur une échelle à 7 points avec un score de 0 indiquant un contrôle optimal et un score de 6 indiquant un mauvais contrôle de l'asthme.

¹⁶ La perte de contrôle de l'asthme était définie par la survenue de l'un des événements suivants :

- recours à ≥ 6 bouffées supplémentaires de salbutamol ou de lévosalbutamol par rapport à l'inclusion dans une période de 24 heures pendant 2 jours consécutifs ;
- ou augmentation de la dose de CSI ≥ 4 fois par rapport à la dose de la visite 2 ;
- ou diminution du débit de pointe de 30 % ou plus sur 2 jours consécutifs de traitement, sur la base de la limite de stabilité (définie comme le débit expiratoire de pointe moyen respectif obtenu au cours des 7 derniers jours précédant la randomisation) ;
- ou survenue d'un épisode d'exacerbation sévère de l'asthme.

¹⁷ Le score PAQLQ-IA (*Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*) est un questionnaire validé permettant de mesurer les déficiences fonctionnelles les plus gênantes liées à l'asthme chez les patients âgés de ≥ 7 ans. Le questionnaire se compose de 23 items, notés sur une échelle de 1 à 7, un score élevé indique une meilleure qualité de vie.

¹⁸ Le score EQ-5D-Y (*European Quality of Life 5 Dimension Youth*) est une version pédiatrique du questionnaire EQ-5D qui est une échelle de qualité de vie européenne. L'échelle se présente en deux parties, la première partie correspond à une échelle visuelle analogique, dénommée « EQ-5D VAS », graduée de 0 à 100, où le patient doit indiquer comment il évalue son état de santé actuel (0 étant le pire état possible et 100 le meilleur) ; la seconde partie comporte les questions du « système descriptif EQ-5D » : chaque question est évaluée sur une échelle de Likert, comportant 5 niveaux de réponses possibles.

¹⁹ Le score PRQLQ-IA (*Pediatric Rhino conjunctivitis Quality Of Life Questionnaire-Interviewer Administered in patients with comorbid allergic rhinitis*) est un questionnaire validé qui a été développé pour mesurer les problèmes fonctionnels (physiques, émotionnels et sociaux) les plus gênants pour les enfants atteints de rhinoconjunctivite. Il est composé de 23 items dans 5 domaines (symptômes nasaux, symptômes oculaires, problèmes pratiques, limitation des activités et autres symptômes). Les réponses sont mesurées sur une échelle de 7 points (0 correspondant à aucun impact à 6 correspondant à impact très important sur la qualité de vie).

	<p>- variation par rapport à l'inclusion du score PACQLQ²⁰ à 24 et 52 semaines.</p> <p>Note : en l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont pas présentés car ils ne permettent pas d'évaluer l'efficacité du dupilumab.</p>
Taille de l'échantillon	<p>La taille de l'échantillon de cette étude a été évaluée en fonction de la comparaison entre le dupilumab et le placebo sur le taux annualisé d'exacerbations sévères durant 52 semaines chez 3 populations d'intérêt :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients ayant une inflammation de type 2 (taux d'EOS \geq 150 cellules/μL à l'inclusion et/ou FeNO \geq 20 ppb à l'inclusion), - les patients ayant un taux d'EOS \geq 150 cellules/μL à l'inclusion, - les patients ayant un taux d'EOS \geq 300 cellules/μL à l'inclusion, <p>en considérant que le nombre d'exacerbations sévères suit une distribution binomiale négative et un ratio de randomisation 2 :1.</p> <p>Pour les patients ayant une inflammation de type 2, en considérant un taux d'exacerbations sévères de 0,7 dans le groupe placebo et un paramètre de dispersion de 1,5, avec environ 345 patients randomisés (230 dupilumab et 115 placebo), l'étude aurait une puissance de 94 % pour détecter une réduction du risque relatif de 54 % du taux annualisé d'exacerbations sévères (taux annualisé de 0,322 dans le groupe dupilumab) avec une significativité bilatérale de $\alpha=0,05$.</p> <p>Pour les patients ayant un taux d'EOS \geq 150 cellules/μL à l'inclusion, en considérant un taux d'exacerbations sévères de 0,7 dans le groupe placebo et un paramètre de dispersion de 1,5 avec environ 327 patients randomisés (218 pour dupilumab et 109 pour placebo), l'étude aurait une puissance de 93% pour détecter une réduction du risque relatif de 54% du taux annualisé d'exacerbations sévères (taux annualisé de 0,322 dans le groupe dupilumab) avec une significativité bilatérale de $\alpha=0,05$.</p> <p>Pour les patients ayant un taux d'EOS \geq 300 cellules/μL à l'inclusion, en considérant un taux d'exacerbations sévères de 0,8 dans le groupe placebo et un paramètre de dispersion de 1,5, avec environ 255 patients randomisés (170 dupilumab et 85 placebo), cette étude aurait une puissance de 96% pour détecter une réduction du risque relatif du taux annualisé d'exacerbations sévères (taux annualisé de 0,32 pour le groupe dupilumab) avec une significativité bilatérale de $\alpha=0,05$.</p> <p>Le calcul de la taille de l'échantillon suppose un taux d'arrêt d'étude linéaire (20 % à 1 an), ainsi, la durée moyenne d'exposition des patients est de 0,9 an. La réduction du risque relatif considérée est fondée sur les résultats de l'étude de phase 3 EFC13579 (QUEST). Pour atteindre un échantillon pour chaque population ci-dessus, environ 402 patients de la population générale (268 dupilumab et 134 placebo) devaient être randomisés, en considérant qu'environ 86 % des patients randomisés avaient une inflammation de type 2, 81 % avaient un taux d'EOS \geq 150 cellules/μL à l'inclusion et 64 % avaient un taux d'EOS \geq 300 cellules/μL à l'inclusion.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - le critère de jugement principal (taux annualisé d'exacerbations sévères de l'asthme durant les 52 semaines de l'étude) a été analysé à l'aide d'un modèle de régression binomiale négative ; - les critères de jugement secondaires hiérarchisés (variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-bronchodilatateur à 12 semaines, variation par rapport à l'inclusion du score ACQ-7-IA à 24 semaines et variation par rapport à l'inclusion de la FeNO à 12 semaines) ont été analysés à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées. <p>Pour contrôler le risque de type I pour l'analyse des critères de jugement d'efficacité, une procédure d'analyse hiérarchisée a été appliquée avec un risque alpha bilatéral</p>

²⁰ Le score PACQLQ (*Pediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaire*) est un questionnaire validé qui permet de mesurer l'impact de l'asthme des enfants de \geq 7 ans et $<$ 12 ans sur la qualité de vie de leurs parents. Il inclue 13 items (4 concernant la limitation des activités et 9 concernant la fonction émotionnelle). Les réponses à chaque item sont données sur une échelle à 7 points (un score élevé indiquant une meilleure qualité de vie).

de 5 %. Chaque analyse a été testée uniquement si le critère précédent était significatif avec un risque alpha bilatéral à 5%.

Deux analyses hiérarchisées ont été utilisées et basées sur les indications chez la population adulte et adolescente aux Etats-Unis et en Europe. Les mêmes critères étaient évalués dans les deux analyses mais dans un ordre différent. Les résultats présentés dans ce dossier se réfèrent à l'analyse hiérarchisée pour l'Europe (voir Tableau 1).

Analyses de sensibilité et analyses en sous-groupes

Des analyses de sensibilité et des analyses en sous-groupes prévues au protocole (notamment sur le sexe, l'âge, la région géographique, la dose de CSI à l'inclusion, le taux d'EOS à l'inclusion et le taux de FeNO à l'inclusion) ont été réalisées sur le critère de jugement principal et sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Populations d'analyse²¹

Population ITT : tous les patients randomisés.

Populations principales pour évaluer l'efficacité :

- population ayant un asthme à phénotype inflammatoire de type 2 caractérisé par un taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion ≥ 150 cellules/ μL et/ou FeNO ≥ 20 ppb (correspondant à la population d'intérêt pour l'AMM européenne) ;
- population ayant un taux d'EOS ≥ 300 cellules/ μL à l'inclusion (correspondant à la population d'intérêt pour l'AMM aux Etats-Unis).

Populations additionnelles pour évaluer l'efficacité (identifiées sur la base de marqueurs individuels de l'inflammation de type 2) :

- population ayant un taux d'EOS ≥ 150 cellules/ μL à l'inclusion ;
- population ayant une FeNO ≥ 20 ppb à l'inclusion.

Population de tolérance : correspond à tous les patients ayant reçu au moins une dose ou une fraction de dose du traitement de l'étude.

Tableau 1 – Étude VOYAGE : analyse hiérarchisée des critères de jugement principal et secondaires pour l'AMM en Europe en fonction des différentes populations d'analyse.

Critères	Population	Ordre
Taux annualisé d'exacerbations sévères de l'asthme durant les 52 semaines de traitement	Patients avec une inflammation de type 2 (taux d'EOS ≥ 150 cellules/ μL et/ou FeNO ≥ 20 ppb à l'inclusion)	1
Taux annualisé d'exacerbations sévères de l'asthme durant les 52 semaines de traitement	Patients ayant un taux d'EOS ≥ 150 cellules/ μL à l'inclusion	2
Taux annualisé d'exacerbations sévères de l'asthme durant les 52 semaines de traitement	Patients ayant un taux d'EOS ≥ 300 cellules/ μL à l'inclusion	3
Variation en % de la valeur prédite du VEMS pré-bronchodilatateur par rapport à la semaine 12 (variation des moindres carrés)	Patients avec une inflammation de type 2 (taux d'EOS ≥ 150 cellules/ μL et/ou FeNO ≥ 20 ppb à l'inclusion)	4
Variation en % de la valeur prédite du VEMS pré-bronchodilatateur par rapport à la semaine 12 (variation des moindres carrés)	Patients ayant un taux d'EOS ≥ 150 cellules/ μL à l'inclusion	5
Variation en % de la valeur prédite du VEMS pré-bronchodilatateur par rapport à la semaine 12 (variation des moindres carrés)	Patients ayant un taux d'EOS ≥ 300 cellules/ μL à l'inclusion	6

²¹ Dans le cadre de ce dossier, seuls les résultats de la population ITT et de la population d'inflammation de type 2 seront présentés ; les données sur la « population EOS ≥ 300 cellules/ μL » correspondant à la population de l'AMM aux Etats-Unis.

Critères	Population	Ordre
ACQ-7-IA à 24 semaines (variation des moindres carrés)	Patients avec une inflammation de type 2 (taux d'Eos \geq 150 cellules/ μ L et/ou FeNO \geq 20 ppb à l'inclusion)	7
ACQ-7-IA à 24 semaines (variation des moindres carrés)	Patients ayant un taux d'Eos \geq 150 cellules/ μ L à l'inclusion	8
ACQ-7-IA à 24 semaines (variation des moindres carrés)	Patients ayant un taux d'Eos \geq 300 cellules/ μ L à l'inclusion	9
Taux annualisé d'exacerbations sévères de l'asthme durant les 52 semaines de traitement	FeNO \geq 20 ppb à l'inclusion	10
Variation en % de la valeur prédite du VEMS pré-bronchodilatateur par rapport à la semaine 12 (variation des moindres carrés)	FeNO \geq 20 ppb à l'inclusion	11
ACQ-7-IA à 24 semaines (variation des moindres carrés)	FeNO \geq 20 ppb à l'inclusion	12
Taux annualisé d'exacerbations sévères de l'asthme durant les 52 semaines de traitement	Population ITT	13
Variation en % de la valeur prédite du VEMS pré-bronchodilatateur par rapport à la semaine 12 (variation des moindres carrés)	Population ITT	14
Taux annualisé d'exacerbations sévères de l'asthme durant les 52 semaines de traitement	Patients avec une inflammation de type 2 (taux d'Eos \geq 150 cellules/ μ L et/ou FeNO \geq 20 ppb à l'inclusion) traitée par dose élevée de CSI à l'inclusion	15
Taux annualisé d'exacerbations sévères de l'asthme durant les 52 semaines de traitement	Patients ayant un taux d'Eos \geq 150 cellules/ μ L à l'inclusion traitée par dose élevée de CSI à l'inclusion	16
Taux annualisé d'exacerbations sévères de l'asthme durant les 52 semaines de traitement	Patients ayant un taux d'Eos \geq 300 cellules/ μ L à l'inclusion traitée par dose élevée de CSI à l'inclusion	17
Taux annualisé d'exacerbations sévères de l'asthme durant les 52 semaines de traitement	FeNO \geq 20 ppb à l'inclusion traitée par dose élevée de CSI à l'inclusion	18
Taux annualisé d'exacerbations sévères de l'asthme durant les 52 semaines de traitement	Population ITT traitée par dose élevée de CSI à l'inclusion	19
Variation de la FeNO à 12 semaines par rapport à l'inclusion	Patients avec une inflammation de type 2 (taux d'Eos \geq 150 cellules/ μ L et/ou FeNO \geq 20 ppb à l'inclusion)	20
Variation de la FeNO à 12 semaines par rapport à l'inclusion	Patients ayant un taux d'Eos \geq 150 cellules/ μ L à l'inclusion	21
Variation de la FeNO à 12 semaines par rapport à l'inclusion	Patients ayant un taux d'Eos \geq 300 cellules/ μ L à l'inclusion	22
Variation de la FeNO à 12 semaines par rapport à l'inclusion	FeNO \geq 20 ppb à l'inclusion	23
Variation de la FeNO à 12 semaines par rapport à l'inclusion	Population ITT	24

Résultats :

Pour rappel, seuls les résultats de la population ITT ainsi que ceux de la population d'inflammation de type 2 (taux d'EOS \geq 150 cellules/ μ L et/ou FeNO \geq 20 ppb à l'inclusion) sont présentés car ils correspondent à l'AMM européenne.

► Effectifs

Au total, 408 patients ont été randomisés dans l'étude (ratio d'allocation 2 :1) :

- 273 dans le groupe dupilumab
- 135 dans le groupe placebo.

Dans le groupe dupilumab, 3 patients ont été randomisés mais non traités. Parmi eux, 2 patients ne remplissaient pas les critères d'inclusion et un patient a arrêté l'étude avant le début du traitement (voir Tableau 2).

Tableau 2 - Étude VOYAGE : répartition des effectifs, raisons d'arrêt du traitement ou de l'étude et durée de l'étude

	Population ITT		Population avec inflammation de type 2	
	Placebo (n=135)	Dupilumab (n=273)	Placebo (n=114)	Dupilumab (n=236)
Raisons d'arrêt du traitement				
Évènement indésirable	2 (1,5%)	5 (1,8%)	2 (1,8%)	5 (2,1%)
Manque d'efficacité	0	0	0	0
Observance faible	0	2 (0,7%)	0	2 (0,8%)
Autre	3 (2,2%)	15 (5,5%)	2 (1,8%)	12 (5,1%)
COVID-19	0	0	0	0
Raison d'arrêt avant la semaine 52				
Évènement indésirable	0	2 (0,7%)	0	2 (0,8%)
Manque d'efficacité	0	0	0	0
Observance faible	0	1 (0,4%)	0	1 (0,4%)
Autre	3 (2,2%)	10 (3,7%)	3 (2,6%)	9 (3,8%)
COVID-19	0	0	0	0
Durée cumulée de l'étude (patient-année)	134,9	270,4	113,3	232,9
Durée de l'étude (jours)				
n	135	273	114	236
moyenne (ET)	364,93 (36,26)	361,75 (58,58)	363,17 (37,50)	360,47 (57,56)
médiane	365,00	365,00	365,00	365,00

La répartition des effectifs dans les différentes populations d'analyse est présentée dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 - Étude VOYAGE : répartition des effectifs dans les différentes populations d'analyse

Populations	Placebo (N=135)	Dupilumab (N=273)	Total (N=408)
Population randomisée	135 (100%)	273 (100%)	408 (100%)
Population d'efficacité			
ITT	135 (100%)	273 (100%)	408 (100%)
Inflammation de type 2 ^a	114 (84,4%)	236 (86,4%)	350 (85,8%)
Taux d'EOS \geq 150 cellules/ μ L à l'inclusion	108 (80,0%)	223 (81,7%)	331 (81,1%)
FeNO \geq 20 ppb à l'inclusion	62 (45,9%)	141 (51,6%)	203 (49,8%)
Population de tolérance	134	271	405

^a La population ayant un asthme avec inflammation de type 2 est définie comme les patients randomisées ayant un taux d'EOS sanguins \geq 150 cellules/ μ L à l'inclusion et/ou un taux de FeNO \geq 20 ppb à l'inclusion.

Parmi les 405 patients randomisés et traités, 347 patients (85,7 %) avaient une inflammation de type 2 caractérisée par un taux d'EOS sanguins ≥ 150 cellules/ μL et/ou un taux de FeNO ≥ 20 ppb. Parmi eux, 233 patients ont été traités par le dupilumab et 114 ont été sous placebo.

▮ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients et de la maladie et les traitements concomitants à l'inclusion étaient comparables entre les groupes dupilumab et placebo (Tableau 4). On note qu'environ 2/3 des patients étaient des garçons.

Tableau 4 - Étude VOYAGE : caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion

	Population ITT			Population avec inflammation de type 2		
	Placebo (N=135)	Dupilumab (n=273)	Total (n=408)	Placebo (N=114)	Dupilumab (n=236)	Total (n=350)
Caractéristiques démographiques						
Age (années) Moyenne (ET)	8,9 (1,6)	8,9 (1,7)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)	8,9 (1,6)	8,9 (1,6)
Sexe, n (%)						
Garçon	87 (64,4%)	175 (64,1%)	262 (64,2%)	78 (68,4%)	152 (64,4%)	230 (65,7%)
Fille	48 (36,6%)	98 (35,9%)	146 (35,8%)	36 (31,6%)	84 (35,6%)	120 (34,3%)
Caractéristiques cliniques						
Dose de CSI à l'inclusion :						
Élevée (> 400 $\mu\text{g}/\text{jour}$ équivalent fluticasone propionate)	60 (44,4%)	120 (44,0%)	180 (44,1%)	50 (43,9%)	102 (43,2%)	152 (43,4%)
Moyenne (200-400 $\mu\text{g}/\text{jour}$ équivalent fluticasone propionate)	75 (55,6%)	150 (54,9%)	225 (55,1%)	64 (56,1%)	131 (55,5%)	195 (55,7%)
Faible (100-200 $\mu\text{g}/\text{jour}$ équivalent fluticasone propionate)	0	3 (1,1%)	3 (0,7%)	0	3 (1,3%)	3 (0,9%)
Âge au diagnostic de l'asthme (années) Moyenne (ET)	3,8 (2,5)	3,2 (2,5)	3,4 (2,5)	3,8 (2,6)	3,2 (2,5)	3,4 (2,6)
Délai depuis la dernière exacerbation sévère (mois) Moyenne (ET)	5,47 (2,99)	4,97 (2,64)	5,14 (2,77)	5,61 (3,03)	5,00 (2,69)	5,19 (2,82)
Nombre d'exacerbations sévères dans l'année précédente Moyenne (ET)	2,19 (1,51)	2,56 (2,43)	2,44 (2,18)	2,18 (1,55)	2,61 (2,58)	2,47 (2,30)
Nombre d'exacerbations sévères entraînant une hospitalisation ou une visite aux urgences dans l'année précédente Moyenne (ET)	1,13 (1,19)	1,33 (1,53)	1,26 (1,43)	1,14 (1,20)	1,38 (1,60)	1,30 (1,49)

	Population ITT			Population avec inflammation de type 2		
	Placebo (N=135)	Dupilumab (n=273)	Total (n=408)	Placebo (N=114)	Dupilumab (n=236)	Total (n=350)
VEMS pré-BD à l'inclusion (L) Moyenne (ET)	1,51 (0,45)	1,47 (0,38)	1,48 (0,41)	1,53 (0,46)	1,48 (0,39)	1,49 (0,41)
ACQ-5-IA à l'inclusion Moyenne (ET)	2,16 (0,85)	2,17 (0,82)	2,16 (0,83)	2,15 (0,84)	2,18 (0,79)	2,17 (0,81)
ACQ-7-IA à l'inclusion Moyenne (ET)	2,11 (0,75)	2,14 (0,72)	2,13 (0,73)	2,12 (0,76)	2,15 (0,70)	2,14 (0,72)
Biomarqueurs						
Taux d'EOS à l'inclusion (cellules/µL) Moyenne (ET)	450 (370)	530 (410)	500 (400)	520 (360)	600 (390)	570 (380)
Taux d'éosinophiles (cellules/µL)						
< 150	27 (20,0%)	50 (18,3%)	77 (18,9%)	6 (5,3%)	13 (5,5%)	19 (5,4%)
≥ 150 - <300	24 (17,8%)	48 (17,6%)	72 (17,6%)	24 (21,1%)	48 (20,3%)	72 (20,6%)
≥ 300	84 (62,2%)	175 (64,1%)	259 (63,5%)	84 (73,7%)	175 (74,2%)	259 (74,0%)
FeNO à l'inclusion (ppb) Moyenne (ET)	25,44 (22,55)	28,83 (24,42)	27,71 (23,84)	28,38 (23,44)	31,83 (24,85)	30,71 (24,42)
Taux de FeNO (ppb)						
< 20	69 (51,1%)	124 (45,4%)	193 (47,3%)	48 (42,1%)	89 (37,7%)	137 (39,1%)
≥ 20 - < 35	37 (27,4%)	63 (23,1%)	100 (24,5%)	37 (32,5%)	63 (26,7%)	100 (28,6%)
≥ 35	25 (18,5%)	78 (28,6%)	103 (25,2%)	25 (21,9%)	78 (33,1%)	103 (29,4%)
Traitements concomitants						
Dose élevée de CSI en monothérapie (> 400 µg/jour équivalent fluticasone propionate), n (%)	1 (0,7%)	8 (2,9%)	9 (2,2%)	1 (0,9%)	8 (3,4%)	9 (2,6%)
Deux traitements de fond, n (%)	134 (99,3%)	263 (96,3%)	397 (97,3%)	113 (99,1%)	226 (95,8%)	339(96,9%)
CSI/LABA, n (%)	119 (88,1%)	231 (84,6%)	350 (85,8%)	101 (88,6%)	196 (83,1%)	297(84,9%)
Autre*, n (%)	15 (11,1%)	32 (11,7%)	47 (11,5%)	12 (10,5%)	30 (12,7%)	42 (12,0%)
Trois traitements de fond, n (%)	0	2 (0,7%)	2 (0,5%)	0	2 (0,8%)	2 (0,6%)

* CSI + LTRA.

► Critères de jugement principal (population ITT et population avec inflammation de type 2)

Taux annualisé d'exacerbations sévères d'asthme à 52 semaines de traitement (Tableau 5) :

- dans la population ITT, le taux annualisé ajusté d'exacerbations sévères a été de 0,278 (IC95 % : [0,208 ; 0,372]) dans le groupe dupilumab et de 0,608 (IC95 % : [0,447 ; 0,826]) dans le groupe placebo (RR=0,458 ; IC95 % [0,313; 0,671], p< 0,0001). Les résultats ont montré une réduction statistiquement significative du taux annualisé ajusté d'exacerbations sévères chez les patients du groupe dupilumab par rapport à ceux du groupe placebo sur ce critère.
- dans la population avec inflammation de type 2, le taux annualisé ajusté d'exacerbations sévères a été de 0,305 (IC95 % : [0,223 ; 0,416]) dans le groupe dupilumab et de 0,748 (IC95 % : [0,542 ; 1,034]) dans le groupe placebo (RR=0,407 ; IC95% : [0,274; 0,605], p< 0,0001). Les résultats ont montré une réduction statistiquement significative du taux annualisé ajusté d'exacerbations sévères chez les patients du groupe dupilumab par rapport à ceux du groupe placebo sur ce critère.

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses de sensibilité réalisées sur ce critère de jugement principal.

Tableau 5 - Étude VOYAGE – Analyse du critère de jugement principal (population ITT et population inflammation de type 2)

	Population ITT		Population avec inflammation de type 2	
	Placebo (n=135)	Dupilumab (n=273)	Placebo (n=114)	Dupilumab (n=236)
Nombre de patients ayant ≥ 1 exacerbation sévère, n (%)	50 (37,0%)	62 (22,7%)	46 (40,4%)	54 (22,9%)
Taux annualisé ajusté d'exacerbations sévères (IC95%)	0,608 [0,447; 0,826]	0,278 [0,208; 0,372]	0,748 [0,542; 1,034]	0,305 [0,223; 0,416]
RR (IC95%)	0,458 [0,313; 0,671]		0,407 [0,274; 0,605]	
P	<0,0001		<0,0001	

À noter que dans la population présentant le phénotype d'asthme inflammatoire de type 2, le risque relatif *versus* placebo pour le taux annualisé ajusté d'événements d'exacerbation sévère dans le sous-groupe ≤ 30 kg et le sous-groupe > 30 kg était respectivement de 0,317 (IC à 95 % : 0,157 ; 0,640) et de 0,449 (IC à 95 % : 0,278 ; 0,724).

► Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses (population ITT et population avec inflammation de type 2)

Les résultats de l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient statistiquement significatifs en faveur du dupilumab dans l'ordre suivant :

Variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-bronchodilatateur à 12 semaines en pourcentage de la valeur prédite :

À noter que chez l'enfant, les mesures de VEMS ont été faites en valeurs relatives (%) et non pas en valeurs absolues comme chez l'adulte compte tenu du volume pulmonaire qui varie au cours du temps et de la croissance de la cage thoracique.

- Dans la population ITT, la variation moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion du VEMS pré-bronchodilatateur à 12 semaines, en pourcentage de la valeur prédite, a été de 9,85 % dans le groupe dupilumab et de 5,17 % dans le groupe placebo (différence de moindres carrés = 4,68 % ; IC95% : [1,87 ; 7,49]), p=0,0012).
- Dans la population avec une inflammation de type 2, la variation moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion du VEMS pré-bronchodilatateur à 12 semaines, en pourcentage de la valeur prédite, a été de 10,53 % dans le groupe dupilumab et de 5,32 % dans le groupe placebo (différence de moindres carrés = 5,21 % ; IC95% : [2,14 ; 8,27]), p=0,0009).

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses de sensibilité réalisées sur ce critère de jugement secondaire.

Variation par rapport à l'inclusion du score ACQ-7-IA à 24 semaines (Tableau 6 - Étude VOYAGE – Analyse de la variation par rapport à l'inclusion du score ACQ-7-IA à 24 semaines (critère de jugement secondaire hiérarchisé sur population ITT et population inflammation d type 2)) :

- Dans la population ITT, la variation moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion du score ACQ-7-IA à 24 semaines a été de -1,28 dans le groupe dupilumab et de -0,99 dans le groupe placebo (différence de moindres carrés = -0,28 ; IC95% : [-0,44 ; -0,12]), p=0,0006).

- Dans la population avec une inflammation de type 2, la variation moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion du score ACQ-7-IA à 24 semaines a été de -1,33 dans le groupe dupilumab et de -1,00 dans le groupe placebo (différence de moindres carrés = -0,33 ; IC95% : [-0,50 ; -0,16]), p=0,0001).

Tableau 6 - Étude VOYAGE – Analyse de la variation par rapport à l'inclusion du score ACQ-7-IA à 24 semaines (critère de jugement secondaire hiérarchisé sur population ITT et population inflammation d type 2)

	Population ITT		Population avec inflammation de type 2	
	Placebo (n=135)	Dupilumab (N=273)	Placebo (N=114)	Dupilumab (n=236)
Score ACQ-7-IA à l'inclusion				
N	135	273	114	236
Moyenne (ET)	2,11 (0,75)	2,14 (0,72)	2,12 (0,76)	2,15 (0,70)
Score ACQ-7-IA à 24 semaines				
N	132	264	112	228
Moyenne (ET)	1,08 (0,86)	0,80 (0,74)	1,09 (0,84)	0,76 (0,71)
Variation du score ACQ-7-IA à 24 semaines par rapport à l'inclusion				
N	132	264	112	228
Moyenne (ET)	-1,04 (0,96)	-1,36 (0,99)	-1,03 (0,99)	-1,39 (0,98)
Nombre de patients dans le modèle	131	262	110	227
Variation moyenne des moindres carrés (ES)	-0,99 (0,07)	-1,28 (0,05)	-1,00 (0,07)	-1,33 (0,05)
Différence moyenne des moindres carrés (IC95%), p	-0,28 [-0,44; -0,12] 0,0006		-0,33 [-0,50; -0,16] 0,0001	

Variation par rapport à l'inclusion de la fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) à 12 semaines :

- Dans la population ITT, la variation moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion de la FeNO à 12 semaines a été de -16,09 dans le groupe dupilumab et de -1,33 dans le groupe placebo (différence de moindres carrés = -14,76 ; IC95% : [-17,65 ; -11,87]), p < 0,0001).
- Dans la population avec une inflammation de type 2, la variation moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion de la FeNO à 12 semaines a été de -18,97 dans le groupe dupilumab et de -1,13 dans le groupe placebo (différence de moindres carrés = -17,84 ; IC95% : [-21,05 ; -14,63]), p < 0,0001).

08.2 Qualité de vie

Dans l'étude VOYAGE, la qualité de vie a été évaluée à l'aide des scores validés suivants :

- PAQLQ-IA (*Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardized Activities – Interviewer Administered*) ;
- EQ-5D-Y (*European Quality of Life 5 Dimension Youth*) ;
- PRQLQ-IA (*Pediatric Rhino conjunctivitis Quality Of Life Questionnaire–Interviewer Administered in patients with comorbid allergic rhinitis*) ;
- et PACQLQ (*Pediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaire*).

Ces critères ont été évalués sans gestion de la multiplicité des analyses. Compte tenu de leur nature exploratoire, aucune conclusion ne peut donc être retenue sur ces résultats pour évaluer l'impact du dupilumab sur la qualité de vie des enfants et de leurs proches.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Étude VOYAGE

La tolérance a été évaluée dans la population de tolérance (patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement), soit 405 patients : 271 dans le groupe dupilumab et 134 dans le groupe placebo.

► Exposition des patients aux traitements

La durée moyenne d'exposition au traitement dans la population de tolérance était comparable entre les groupes de traitement avec une exposition moyenne de 344,54 jours dans le groupe dupilumab et 357,11 jours dans le groupe placebo. L'exposition cumulée au dupilumab a été de 255,6 patients-années et de 131,0 patients-années pour le placebo, ce qui est en cohérence avec le ratio 2 :1 de randomisation.

► Événements indésirables (EI)

La proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) a été de 83,0 % (n=225/271) dans le groupe dupilumab et de 79,9 % (n=107/134) dans le groupe placebo. La majorité des EI était d'intensité faible (38,7 % dans le groupe dupilumab et 38,1 % dans le groupe placebo) à modérée (41,3 % dans le groupe dupilumab et 37,3 % dans le groupe placebo).

Les EI les plus fréquemment rapportés par SOC ($\geq 5\%$ quel que soit le groupe) sont présentés dans le Tableau 7.

L'incidence des EI par SOC a été comparable entre les groupes dupilumab et placebo excepté pour les SOC suivants ($\geq 5\%$ de différence entre les groupes) :

- « Affections hématologiques et du système lymphatique » : 8,5 % dans le groupe dupilumab et 3,0 % dans le groupe placebo ;
- « Affections gastro-intestinales » : 14,8 % pour le groupe dupilumab et 9,7 % dans le groupe placebo. L'ensemble des EI rapportés ont été d'intensité faible à modérée, aucun n'a été rapporté comme grave ou n'a entraîné un arrêt définitif du traitement. Ils étaient considérés par l'investigateur comme non liés au traitement de l'étude sauf pour un EI « nausée » dans le groupe dupilumab. Les douleurs abdominales, nausées et constipations ont été plus fréquemment rapportées dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo ($\geq 1\%$ de différence entre les groupes) alors que les vomissements ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe placebo ;
- « Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales » : 17,7 % dans le groupe dupilumab et 26,9 % dans le groupe placebo. Cette différence était principalement liée aux rhinites allergiques, plus fréquemment rapportés dans le groupe placebo.

On note par ailleurs que des infections parasitaires ont été rapportées chez 7 (2,6 %) patients du groupe dupilumab contre 1 (0,7 %) patient du groupe placebo. Il s'agissait majoritairement de cas d'entérobiose (n=5) qui ont été jugés comme non liés au traitement par dupilumab par les investigateurs. Toutefois, selon l'EPAR, on ne peut exclure une possible relation de cause à effet entre l'infection parasitaire et le dupilumab.

Tableau 7 - Étude VOYAGE : événements indésirables rapportés avec une fréquence ≥ 5 % par SOC et par termes préférentiels (population de tolérance)

SOC Termes préférentiels, n (%)	Placebo (n=134)	Dupilumab (n=271)
Infections et infestations	94 (70,1 %)	177 (65,3 %)
Rhinopharyngite	29 (21,6 %)	50 (18,5 %)
Infection des voies aériennes supérieures	18 (13,4 %)	35 (12,9 %)
Infection virale des voies aériennes supérieures	13 (9,7 %)	33 (12,2 %)
Pharyngite	14 (10,4 %)	24 (8,9 %)
Grippe	12 (9,0 %)	20 (7,4 %)
Bronchite	14 (10,4 %)	17 (6,3 %)
Sinusite	7 (5,2 %)	9 (3,3 %)
Affections hématologiques et du système lymphatique	4 (3,0 %)	23 (8,5 %)
Éosinophilie	1 (0,7 %)	16 (5,9 %)
Affections du système nerveux	11 (8,2 %)	22 (8,1 %)
Céphalées	10 (7,5 %)	19 (7,0 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	36 (26,9 %)	48 (17,7 %)
Rhinite allergique	16 (11,9 %)	16 (5,9 %)
Toux	9 (6,7 %)	15 (5,5 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	25 (18,7 %)	61 (22,5 %)
Érythème au point d'injection	13 (9,7 %)	35 (12,9 %)
Œdème au point d'injection	7 (5,2 %)	28 (10,3 %)
Nodule au point d'injection	3 (2,2 %)	17 (6,3 %)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	19 (14,2 %)	41 (15,1 %)
Surdosage accidentel	7 (5,2 %)	3 (1,1 %)
Affections gastro-intestinales	13 (9,7 %)	40 (14,8 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	14 (10,4 %)	34 (12,5 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	5 (3,7 %)	16 (5,9 %)

► **EI liés au traitement**

La proportion de patients ayant présenté un EI lié au traitement a été de 21,8 % (n=59/271) dans le groupe dupilumab et de 15,7 % (n=21/134) dans le groupe placebo. Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été des réactions au point d'injection à type d'érythème (12,9 % dans le groupe dupilumab et 9,7 % dans le groupe placebo), d'œdème (10,3 % dans le groupe dupilumab, et 5,2 % dans le groupe placebo) et de nodule (6,3 % dans le groupe dupilumab et 2,2 % dans le groupe placebo).

► **EI graves**

La proportion de patients ayant présenté au moins un EI grave a été de 13/271 (4,8 %) dans le groupe dupilumab et de 6/134 (4,5 %) dans le groupe placebo. Les EIG les plus fréquemment rapportés appartenaient au SOC « Infections et infestations » (1,1 % dans le groupe dupilumab et 2,2 % dans le groupe placebo).

La majorité des EIG a été rapportée chez un seul patient, à l'exception :

- des exacerbations²² (terme préférentiel : asthme) nécessitant une hospitalisation, rapportées chez 4/271 patients (1,5 %) dans le groupe dupilumab et chez aucun patient dans le groupe placebo. Ces exacerbations d'asthme ont été considérées comme non liées au traitement par l'investigateur, sauf pour un patient ayant eu également une pneumonie qui a été considérée comme grave et comme liée au traitement par l'investigateur ;
- des éosinophilies rapportées chez 2/271 patients (0,7 %) dans le groupe dupilumab : l'une de ces éosinophilies a été considérée comme secondaire à une suspicion de parasitose et l'autre comme liée au traitement.

À l'exception de la pneumonie et de l'éosinophilie précédemment citées, aucun autre EI grave n'a été considéré comme lié au traitement par les investigateurs.

²²Les exacerbations de l'asthme étaient une variable d'efficacité, et étaient notifiées comme événement indésirable, uniquement lorsqu'elles présentaient un critère de gravité.

Aucun décès n'a été rapporté durant l'étude.

► El ayant conduit à l'arrêt du traitement ou au retrait de l'étude

La proportion de patients ayant présenté un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ou au retrait de l'étude a été de 5/271 (1,8 %) dans le groupe dupilumab et de 2/134 (1,5 %) dans le groupe placebo. La plupart des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ou au retrait de l'étude étaient des troubles généraux et des anomalies au site d'administration. Ils ont tous été considérés comme liés au traitement excepté un cas de sinusite et un cas de neutropénie rapportés dans le groupe placebo.

8.3.1.2 Étude EXCURSION

Référence	Étude EXCURSION
Clinicaltrials.gov	NCT03560466
Objectif principal de l'étude	Évaluer la tolérance du dupilumab chez les enfants asthmatiques ayant participé à l'étude VOYAGE.
Type de l'étude	Étude non comparative, en ouvert, multicentrique, d'une durée de 52 semaines.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 21 juin 2018 Date de cut-off de l'analyse intermédiaire : 18 août 2020 Analyse finale : mai 2022 Étude conduite dans 67 centres dans 17 pays : Afrique du Sud, Argentine, Australie, Brésil, Canada, Chili, Colombie, Espagne, Etats-Unis, Hongrie, Italie, Lituanie, Mexique, Pologne, Russie, Turquie, Ukraine.
Principaux critères d'inclusion	- Enfants âgés de 6 à 11 ans ayant terminé le traitement de l'étude VOYAGE.
Principaux critères de non-inclusion	- Autres maladies pulmonaires chroniques (fibrose, dysplasie) pouvant réduire la fonction respiratoire. - Patients recevant un traitement concomitant ou nécessitant un nouveau traitement concomitant interdit dans l'étude.
Principaux critères de non-inclusion liés aux traitements de l'étude	- Patients ayant eu une hypersensibilité au traitement de l'étude dans une étude précédente sur le dupilumab, qui, selon l'investigateur indiquerait que la poursuite du traitement pourrait être à risque pour le patient. - Vaccination par un vaccin vivant atténué prévue pendant la période de l'étude. - Patients ayant une maladie auto-immune ou patients utilisant une thérapie immunosuppressive pour une maladie auto-immune à l'inclusion.
Schéma de l'étude	L'étude EXCURSION se composait de 3 périodes d'une durée totale de 64 semaines : - période d'inclusion : les patients de l'étude VOYAGE éligibles étaient autorisés à participer à l'étude EXCURSION dès le jour de la fin de leur traitement dans l'étude VOYAGE ; - période de traitement : 52 semaines, en ouvert avec la dernière injection à 50 semaines pour les patients traités toutes les 2 semaines et à 48 semaines pour les patients traités toutes les 4 semaines ; - période post-traitement : 12 semaines.

	<p>Les patients éligibles de l'étude VOYAGE devaient être inclus dans l'étude EXCURSION à la date de leur visite de fin de traitement de l'étude VOYAGE.</p> <p>Dupilumab 200 mg q2w >30 kg Dupilumab 100 mg q2w ≤30 kg OU Dupilumab 300 mg q4w ≤30 kg</p> <p>Début de traitement Fin de traitement Fin de l'étude</p> <p>Traitement de fond: ICS monothérapie ou avec un second traitement de fond (LABA, LTRA, LAMA...), traitement de secours ou corticostéroïde systémique selon l'avis de l'investigateur</p> <p>En raison de la pandémie de COVID-19, les patients pouvaient être inclus dans l'étude EXCURSION jusqu'à 12 semaines après la dernière visite de l'étude VOYAGE.</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>L'étude n'était pas randomisée.</p> <p>Dans cette étude, la dose administrée à chaque patient était déterminée par le poids du patient à l'inclusion et durant l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 100 mg toutes les 2 semaines ou 300 mg toutes les 4 semaines pour les patients ayant un poids ≤ 30 kg ; - 200 mg toutes les 2 semaines pour les patients ayant un poids > 30 kg. <p>Les doses de 100 mg et 200 mg toutes les 2 semaines étaient les doses utilisées dans l'étude VOYAGE. Une dose supplémentaire de 300 mg toutes les 4 semaines a été introduite. L'introduction de cette nouvelle dose fait suite à la validation par l'EMA de cette posologie pour les enfants de 6 à 11 ans ayant une dermatite atopique sévère et de modèles pharmacocinétiques.</p> <p>Ainsi trois posologies étaient définies :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dupilumab 100 mg toutes les 2 semaines si poids ≤ 30 kg ; - dupilumab 300 mg toutes les 4 semaines si poids ≤ 30 kg ; - dupilumab 200 mg toutes les 2 semaines si poids >30 kg. <p>Traitements concomitants : tous les patients inclus dans cette étude recevaient un traitement de fond de l'asthme au moment de l'inclusion (CSI en monothérapie ou associé à un autre traitement de fond) et durant toute la durée de l'étude.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Nombre et pourcentage de patients ayant un évènement indésirable durant l'étude.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Critères secondaires sans gestion de la multiplicité des analyses, non présentés car exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - taux annualisé d'exacerbations sévères de l'asthme durant la période de traitement ; - variation en pourcentage moyen de la valeur théorique du VEMS pré-BD ainsi que d'autres paramètres de la fonction respiratoire pré-BD (VEMS absolu, CVF, DEM₂₅₋₇₅).
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la tolérance après 2 ans de traitement au total par dupilumab chez des enfants de 6 à 11 ans atteints d'asthme modéré à sévère non contrôlé ayant participé à l'étude VOYAGE. S'agissant d'une étude en ouvert, aucun calcul de la puissance n'était effectué et la taille de l'échantillon était déterminée selon l'inclusion des patients de l'étude VOYAGE.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Les populations d'analyse dans cette étude étaient :</p> <p>Population de tolérance (population exposée): la population de l'analyse principale était la population de tolérance, définie par l'ensemble des patients exposés à au moins une dose ou une partie de dose du dupilumab durant l'étude EXCURSION, indifféremment de la quantité de traitement administrée.</p>

La population de tolérance a inclus 365 patients : 240 qui étaient préalablement dans le groupe dupilumab de l'étude VOYAGE et 125 qui étaient préalablement dans le groupe placebo de l'étude HAS - Direction de l'Évaluation et de l'Accès à l'Innovation
Avis version définitive 27/45

VOYAGE. Le rapport final de l'étude EXCURSION devant être disponible en mai 2022, les résultats de tolérance présentés dans ce dossier sont celles disponibles à la date de *cut-off* de l'analyse intermédiaire soit le 18 août 2020.

► Exposition des patients aux traitements

La durée moyenne d'exposition au traitement dans la population de tolérance a été de 283,8 jours soit une exposition cumulée au dupilumab de 283,6 patients-années.

Au moment du *cut-off* de l'analyse intermédiaire (18 août 2020), 81,9 % des patients avaient été traités par dupilumab pendant plus de 24 semaines, 56,2 % pendant plus de 48 semaines et 35,1 % pendant plus de 52 semaines.

La majorité des patients (n=302/365) a été traitée par dupilumab 200 mg toutes les 2 semaines en fonction de leur poids à l'inclusion. Les autres patients ont reçu un traitement par dupilumab 100 mg toutes les 2 semaines (n=60/365) ou par dupilumab 300 mg toutes les 4 semaines (n=3/365). Au cours de l'étude, 11 patients initialement traités par dupilumab 100 mg toutes les 2 semaines sont passés à une posologie de 300 mg toutes les 4 semaines.

► Événements indésirables (EI)

Au moment du *cut-off* de l'analyse intermédiaire (18 août 2020), la proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) a été de 55,1 % (n=201/365). La majorité des EI était d'intensité faible (29,6 %) à modérée (22,7 %).

Les EI les plus fréquemment rapportés par les patients appartenaient au SOC « Infections et infestations » (40,8 %) : rhinopharyngite (7,9 %), pharyngite (6,3 %), infection des voies aériennes supérieures (5,5 %) et grippe (4,9 %) (Tableau 8).

Tableau 8 - Étude EXCURSION : événements indésirables rapportés avec une fréquence ≥ 5 % par SOC et par termes préférentiels (population de tolérance à la date de *cut-off* du 18 août 2020)

SOC Termes préférentiels, n (%)	placebo- dupilumab (N=125)	dupilumab- dupilumab (N=240)	Tous (N=365)
Infections et infestations	57 (45,6 %)	92 (38,3 %)	149 (40,8 %)
Rhinopharyngite	11 (8,8 %)	18 (7,5 %)	29 (7,9 %)
Pharyngite	11 (8,8 %)	12 (5,0 %)	23 (6,3 %)
Infection des voies aériennes supérieures	4 (3,2 %)	16 (6,7 %)	20 (5,5 %)
Grippe	6 (4,8 %)	12 (5,0 %)	18 (4,9 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	15 (12,0 %)	26 (10,8 %)	41 (11,2 %)
Rhinite allergique	7 (5,6 %)	6 (2,5 %)	13 (3,6 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	15 (12,0 %)	24 (10,0 %)	39 (10,7 %)
Réaction au point d'injection	9 (7,2 %)	7 (2,9 %)	16 (4,4 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	11 (8,8 %)	24 (10,0 %)	35 (9,6 %)
Affections gastro-intestinales	14 (11,2 %)	20 (8,3 %)	34 (9,3 %)

► EI liés au traitement

La proportion de patients ayant présenté un EI lié au traitement a été de 12,9 % (n=47/365). Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été des réactions au point d'injection (4,4 %) et des érythèmes au point d'injection (2,2 %).

► EI graves

La proportion de patients ayant présenté au moins un EI grave a été de 5/365 (1,4 %). Aucun patient n'a rapporté plus d'un EI grave. Parmi les 5 EI graves rapportés (appendicite, pneumonie, tuberculose pulmonaire, infection des voies aériennes supérieures, atélectasie), seule la tuberculose pulmonaire a été considérée comme liée au traitement par l'investigateur et a entraîné l'arrêt définitif du traitement par dupilumab.

Aucun décès n'a été rapporté durant l'étude EXCURSION à la date de *cut-off* de l'analyse intermédiaire (18 août 2020).

► El ayant conduit à l'arrêt du traitement ou au retrait de l'étude

La proportion de patients ayant présenté un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ou au retrait de l'étude a été de 2/365 (0,5 %). Il s'agissait de 2 EI considérés comme liés au dupilumab par l'investigateur : une tuberculose pulmonaire rapportée comme EI grave et une conjonctivite allergique rapportée comme EI non grave.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de DUPIXENT (dupilumab) (version 6.1 datée du 31 août 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Hypersensibilité systémique (incluant les événements associés à l'immunogénicité) - Conjonctivite et kératite chez les patients atteints de dermatite atopique
Risques importants potentiels	- Aucun
Informations manquantes	- Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante - Tolérance à long terme

Parmi les activités de pharmacovigilance, outre les activités de routine comprenant notamment une documentation spécifique sur l'hypersensibilité, des études sur l'utilisation au long cours, des études en pédiatrie, en ophtalmologie et des registres de grossesses sont prévus afin de compléter le profil de tolérance de DUPIXENT (dupilumab).

8.3.3 Données issues du PBRER

Selon le PBRER couvrant la période du 29 mars 2020 au 28 septembre 2021 (avec un nombre cumulatif de patients exposés au traitement par le dupilumab en post-commercialisation estimé à 522 786 patients-années), la revue cumulative des données des études cliniques et des données post-commercialisation internationales n'ont décelé aucun nouveau signal concernant le profil de tolérance de DUPIXENT (dupilumab).

8.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité »

Les effets indésirables les plus fréquents sont : réactions au site d'injection (incluant érythème, œdème, prurit, douleur et gonflement), conjonctivite, conjonctivite allergique, arthralgie, herpès buccal et hyperéosinophilie. De rares cas de maladie sérique, réaction de type maladie sérique, réaction anaphylactique et kératite ulcéreuse ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Tableau des effets indésirables

Le dupilumab a été étudié dans 12 essais randomisés, contrôlés contre placebo, incluant des patients présentant une dermatite atopique, des patients asthmatiques, et des patients présentant une polyposse naso-sinusienne. Les études pivots contrôlées incluaient 4 206 patients recevant du dupilumab et 2 326 patients recevant le placebo pendant la phase contrôlée.

Le Tableau 4 [du RCP] présente la liste des effets indésirables observés pendant les études cliniques et/ou le suivi depuis la commercialisation, par classe de systèmes d'organes et fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent

(≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Tableau 4 : Liste des effets indésirables

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

*Les affections oculaires et l'herpès buccal ont été rapportés de façon prédominante au cours des études conduites dans la dermatite atopique.

†Dans les études conduites dans la dermatite atopique, la survenue de prurit oculaire, de blépharite et de sécheresse oculaire était fréquente et la survenue de kératite ulcération était peu fréquente.

#Issu de déclarations après commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Hypersensibilité

Des cas de réaction anaphylactique, d'angioœdème et de maladie sérique ou de réaction de type maladie sérique ont été rapportés après l'administration du dupilumab (voir rubrique 4.4).

Événements apparentés à une conjonctivite et une kératite

Une conjonctivite et une kératite sont survenues plus fréquemment chez les patients présentant une dermatite atopique ayant reçu le dupilumab par rapport au placebo dans les études conduites dans la dermatite atopique. La conjonctivite et la kératite étaient guéries ou en cours de guérison pendant la période de traitement chez la plupart des patients. Dans l'étude à long terme OLE conduite dans la dermatite atopique (AD-1225) à 3 ans, les taux de survenue respectifs de conjonctivite et de kératite sont restés similaires à ceux observés dans le bras dupilumab des études contrôlées versus placebo conduites dans la dermatite atopique. Parmi les patients asthmatiques, la fréquence de survenue des conjonctivites et des kératites était faible et similaire entre le dupilumab et le placebo. Parmi les patients présentant une polyposse naso-sinusienne, la fréquence des conjonctivites était supérieure dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo, bien qu'inférieure à celle observée chez les patients présentant une dermatite atopique. Aucun cas de kératite n'a été signalé dans le programme de développement de la polyposse naso-sinusienne (voir rubrique 4.4).

Eczéma herpeticum

Des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez < 1 % des patients traités par le dupilumab et chez < 1 % des patients traités par le placebo au cours des études de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique chez l'adulte. Dans l'étude de 52 semaines portant sur l'association dupilumab + CST dans le traitement de la dermatite atopique chez l'adulte, des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez 0,2 % des patients du groupe dupilumab + CST

et chez 1,9 % des patients du groupe placebo + CST. Ces taux sont restés stables à 3 ans dans l'étude à long terme OLE (AD-1225).

Hyperéosinophilie

Les patients traités par le dupilumab ont initialement présenté une augmentation moyenne de leur taux d'éosinophiles par rapport à leur taux à l'inclusion dans l'étude supérieure à celle du groupe placebo. Les taux d'éosinophiles ont ensuite diminué au cours de l'étude, revenant quasiment à leurs valeurs à l'inclusion dans l'étude. Les taux d'éosinophiles sont revenus à leurs valeurs à l'inclusion au cours de l'étude de tolérance d'extension en ouvert conduite dans l'asthme (TRAVERSE). Le taux sanguin moyen d'éosinophiles a diminué jusqu'à être inférieur à sa valeur à l'inclusion à la semaine 20 et a été maintenu jusqu'à 3 ans dans l'étude à long terme OLE (AD-1225).

Une hyperéosinophilie apparue sous traitement ($\geq 5\ 000$ cellules/ μl) a été rapportée chez $< 2\%$ des patients traités par dupilumab et $< 0,5\%$ des patients traités par placebo (études SOLO1, SOLO2, AD1021, DRI12544, QUEST, SINUS-24 et SINUS-52) (voir rubrique 4.4).

Infections

Dans les études cliniques de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique chez l'adulte, des infections graves ont été rapportées chez 1,0 % des patients recevant le placebo et chez 0,5 % des patients traités par dupilumab. Dans l'étude CHRONOS de 52 semaines conduite dans la dermatite atopique chez l'adulte, des infections graves ont été rapportées chez 0,6 % des patients traités par le placebo et chez 0,2 % des patients traités par dupilumab. Le taux d'infections graves est resté stable à 3 ans dans l'étude à long terme OLE (AD-1225).

Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence globale des infections dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo sur l'ensemble des données de sécurité issues des études cliniques conduites dans l'asthme. L'analyse des données de sécurité sur 24 semaines, a mis en évidence des infections graves rapportées chez 1,0% des patients traités par dupilumab et 1,1% des patients recevant le placebo. Dans l'étude QUEST de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 1,3% des patients traités par dupilumab et chez 1,4% des patients recevant le placebo.

Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence globale des infections dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo sur l'ensemble des données de sécurité issues des études cliniques conduites dans la polypose naso-sinusienne. Dans l'étude SINUS-52 de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 1,3 % des patients traités par dupilumab et chez 1,3 % des patients traités par placebo.

Immunogénicité

Comme toutes les protéines thérapeutiques, le dupilumab possède un potentiel d'immunogénicité. La production d'anticorps anti-médicament spécifiques (anti-drug antibody, ADA) n'a généralement pas eu d'un impact sur l'exposition, la sécurité ou l'efficacité du dupilumab.

Environ 5 % des patients atteints de dermatite atopique, d'asthme ou de polypose naso-sinusienne et ayant reçu le dupilumab 300 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines ont développé des ADA contre le dupilumab. Environ 2 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 2 % présentaient des anticorps neutralisants. Des résultats similaires ont été observés chez les patients pédiatriques (âgés de 6 à 11 ans) atteints de dermatite atopique ayant reçu le dupilumab 200 mg 1x/2 semaines ou 300 mg 1x/4 semaines pendant 16 semaines et chez les patients (âgés de 6 à 11 ans) présentant un asthme et ayant reçu le dupilumab 100 mg 1x/2 semaines ou 200 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines. Des réponses similaires aux ADA ont été observées chez les patients adultes présentant une dermatite atopique traités par dupilumab jusqu'à 3 ans dans l'étude de long terme OLE (AD-1225).

Environ 16 % des patients adolescents atteints de dermatite atopique ayant reçu le dupilumab 300 mg ou 200 mg 1x/2 semaines pendant 16 semaines ont développé des anticorps contre le

dupilumab. Environ 3 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 5 % présentaient des anticorps neutralisants.

Environ 9 % des patients asthmatiques qui ont reçu le dupilumab à raison de 200 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines ont développé des anticorps contre le dupilumab. Environ 4 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 4 % présentaient des anticorps neutralisants.

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

Moins de 1 % des patients ayant reçu le dupilumab aux schémas posologiques recommandés a présenté un titre élevé d'ADA associé à une diminution de l'exposition et de l'efficacité. De plus, un patient présentant une maladie sérique et un patient présentant une réaction de type maladie sérique (< 0,1 %) qui ont présenté des taux élevés d'ADA ont été observés (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Dermatite atopique

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

Asthme

Un total de 107 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un asthme ont été inclus dans l'étude QUEST de 52 semaines. Le profil de tolérance observé était similaire à celui observé chez les adultes.

La tolérance à long terme du dupilumab a été évaluée chez 89 patients adolescents inclus dans une étude d'extension en ouvert conduite dans l'asthme modéré à sévère (TRAVERSE). Dans cette étude, les patients ont été suivis sur une durée allant jusqu'à 96 semaines. Le profil de tolérance du dupilumab dans TRAVERSE correspondait à celui observé dans les études pivots conduites dans l'asthme avec des durées de traitement allant jusqu'à 52 semaines.

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

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

Tolérance à long terme

Dermatite atopique

Le profil de tolérance du dupilumab + CST (CHRONOS) chez les patients adultes présentant une dermatite atopique suivis jusqu'à la semaine 52 était similaire au profil de tolérance observé à la semaine 16. La tolérance à long-terme du dupilumab a été évaluée dans une étude d'extension en

ouvert chez des patients âgés de 6 à 17 ans présentant une dermatite atopique modérée à sévère (AD1434). Le profil de tolérance du dupilumab chez les patients suivis jusqu'à la semaine 52 était similaire au profil de tolérance observé à la semaine 16 dans les études AD-1526 et AD-1652. Le profil de tolérance à long terme du dupilumab observé chez les enfants et les adolescents correspondait à celui observé chez les adultes présentant une dermatite atopique.

Dans l'étude d'extension de phase 3 en ouvert et multicentrique (OLE) (AD-1225), la tolérance à long terme de doses répétées de dupilumab a été évaluée chez 2 677 adultes présentant une dermatite atopique modérée à sévère recevant une posologie de 300 mg une fois par semaine (99,7 %), dont 347 ont été suivis dans cette étude pendant au moins 148 semaines. Le profil de tolérance à long terme observé dans cette étude jusqu'à 3 ans correspondait généralement au profil de tolérance à long terme observé dans les études contrôlées du dupilumab.

Asthme

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

Polypose naso-sinusienne

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

08.4 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription de DUPIXENT (dupilumab) en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2 chez les enfants âgés de 6 à 11 ans qui sont insuffisamment contrôlés par des corticoïdes inhalés à dose moyenne à élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme. Cette demande d'extension d'indication pédiatrique repose sur les résultats de l'étude de supériorité (VOYAGE), comparative *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, qui a été réalisée chez des patients âgés de 6 à 11 ans ayant un asthme modéré à sévère non contrôlé. La population de cette étude correspondait à des enfants asthmatiques ayant eu plus de 2 exacerbations sévères dans l'année précédant l'inclusion. Environ 2/3 des patients inclus étaient des garçons.

Ces résultats sont complétés par l'étude de suivi EXCURSION non randomisée, non contrôlée, en ouvert et multicentrique, qui a évalué la tolérance du dupilumab chez les enfants ayant déjà reçu le dupilumab au cours de l'étude VOYAGE pendant 52 semaines supplémentaires.

► Efficacité

Dans l'étude VOYAGE, deux sous-populations ont été définies :

- la population de patients randomisés ayant une inflammation de type 2 définie par un taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion ≥ 150 cellules/ μL et/ou une FeNO ≥ 20 ppb, dont les données ont permis l'obtention de l'AMM européenne ;
- et la population de patients randomisés ayant un taux d'éosinophiles sanguins (EOS) à l'inclusion ≥ 300 cellules/ μL , dont les données ont permis l'obtention de l'AMM aux États-Unis.

Seules les données relatives à la population ITT et à la population ayant un asthme associé à une inflammation de type 2 (conformément à l'AMM européenne) sont présentées.

Au total, 408 patients ont été randomisés dans l'étude VOYAGE dont 273 dans le groupe dupilumab (posologie de 100 mg ou de 200 mg selon le poids, toutes les 2 semaines) en association au traitement de fond de l'asthme. Dans le groupe dupilumab, 3 patients ont été randomisés mais non traités. Parmi les 405 patients randomisés et traités dans l'étude, 347 patients (85,7 %) avaient une inflammation de type 2 caractérisée par un taux d'EOS sanguins ≥ 150 cellules/ μL et/ou un taux de FeNO ≥ 20 ppb (233 patients ont été traités par le dupilumab et 114 ont été sous placebo).

Le critère de jugement principal de l'étude était le taux annualisé d'exacerbations sévères de l'asthme durant les 52 semaines de l'étude, évalué par l'investigateur et défini par le nombre d'événements d'exacerbations sévères par patient et par an. Les exacerbations sévères étaient définies comme une détérioration de l'asthme nécessitant :

- l'utilisation de corticoïdes par voie systémique pendant ≥ 3 jours ;
- ou une hospitalisation ou un passage aux urgences en raison d'un asthme, qui nécessitait l'utilisation de corticoïdes par voie systémique.

La supériorité du dupilumab par rapport au placebo a été démontrée dans l'étude VOYAGE sur le taux annualisé d'exacerbations sévères d'asthme à 52 semaines avec une réduction statistiquement significative de ce critère chez les patients du groupe dupilumab par rapport à ceux du groupe placebo dans la population ITT (RR=0,458 ; IC95 % [0,313; 0,671], $p < 0,0001$) et dans la population avec inflammation de type 2 (RR=0,407 ; IC95% [0,274; 0,605], $p < 0,0001$).

La réduction du taux d'exacerbation a été similaire selon les doses, dans la population ITT et dans celle avec une inflammation de type 2.

Tous les critères d'évaluation secondaires hiérarchisés ont été statistiquement significatifs en faveur du groupe dupilumab :

- la fonction pulmonaire : variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-bronchodilatateur à 12 semaines en pourcentage de la valeur prédite, différence entre les groupes de 4,68 %, IC95% : [1,87 ; 7,49]), $p=0,0012$ pour la population ITT et de 5,21 %, IC95% : [2,14 ; 8,27]), $p=0,0009$ pour la population avec une inflammation de type 2 ;
- le contrôle de l'asthme : variation par rapport à l'inclusion du score ACQ-7-IA à 24 semaines, différence entre les groupes de -0,28, IC95% : [-0,44 ; -0,12]), $p=0,0006$ pour la population ITT et de -0,33 ; IC95% : [-0,50 ; -0,16]), $p=0,0001$ pour la population avec une inflammation de type 2 ;
- un biomarqueur de l'inflammation de type 2 : variation par rapport à l'inclusion de la fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) à 12 semaines, différence entre les groupes de -14,76, IC95% : [-17,65 ; -11,87]), $p < 0,0001$ pour la population ITT et de -17,84, IC95% : [-21,05 ; -14,63]), $p < 0,0001$ pour la population avec une inflammation de type 2.

► Tolérance

Dans l'étude VOYAGE (n=405) :

- la proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) a été de 83,0 % (n=225/271) dans le groupe dupilumab et de 79,9 % (n=107/134) dans le groupe placebo ;
- les EI les plus fréquemment rapportés appartenaient au SOC « Infections et infestations » (65,3 % dans le groupe dupilumab et 70,1% dans le groupe placebo) avec majoritairement des rhinopharyngites, des infections des voies aériennes supérieures et des bronchites ;
- la proportion de patients ayant présenté un EI lié au traitement a été de 21,8 % (n=59/271) dans le groupe dupilumab et de 15,7 % (n=21/134) dans le groupe placebo ;
- la proportion de patients ayant présenté au moins un EI grave a été de 13/271 (4,8 %) dans le groupe dupilumab et de 6/134 (4,5 %) dans le groupe placebo. À l'exception d'une pneumonie et d'une éosinophilie dans le groupe dupilumab, aucun autre EI grave n'a été considéré comme lié au traitement par les investigateurs.

Dans l'étude de suivi EXCURSION de 52 semaines en ouvert, le profil de tolérance du dupilumab chez les enfants inclus ayant un asthme modéré à sévère non contrôlé (n=365) a été comparable à celui de l'étude VOYAGE *versus* placebo.

Les données de tolérance des études cliniques réalisées chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans et les données de pharmacovigilance recueillies depuis la commercialisation de DUPIXENT (dupilumab) chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans n'ont pas montré de nouveau signal.

Discussion

La supériorité du dupilumab par rapport au placebo a été démontrée en traitement additionnel chez des enfants âgés de 6 à 11 ans ayant un asthme modéré à sévère non contrôlé, sur le taux annualisé d'exacerbations sévères d'asthme à 52 semaines avec une quantité d'effet modeste :

- dans la population ITT : RR=0,458 ; [0,313; 0,671], p< 0,0001 ;
- et dans la population avec une inflammation de type 2 : RR=0,407 ; IC95% : [0,274; 0,605], p< 0,0001.

Ce critère de jugement principal est cliniquement pertinent et conforme à la directive de l'EMA sur l'investigation clinique des médicaments pour le traitement de l'asthme (CHMP/EWP/2922/01 Rev.1).

La supériorité du dupilumab par rapport au placebo a également été démontrée dans la population ITT et dans la population avec une inflammation de type 2 sur des critères de jugement secondaires hiérarchisés dont le contrôle de l'asthme, la fonction pulmonaire (VEMS) et un biomarqueur de l'inflammation de type 2 (FeNO).

La portée des résultats de l'étude VOYAGE doivent néanmoins être appréciés en tenant compte des éléments suivants :

- l'efficacité de la posologie du dupilumab à 300 mg toutes les 4 semaines n'a pas été évaluée dans l'asthme sévère chez l'enfant ; en effet, l'AMM a été octroyée au dosage de 300 mg sur les données de l'étude réalisée dans la dermatite atopique sévère chez les enfants âgés de 6 à 11 ans (avis de la Commission du 21 avril 2021²³) et sur les données de tolérance de l'étude de suivi EXCURSION présentées ci-dessus ;
- il n'y a pas de donnée disponible au long cours (étude de 52 semaines) concernant l'évolution de l'asthme chez les enfants traités par dupilumab ;
- la faible inclusion des patients de sexe féminin (1/3 des patients) a pu limiter la transposabilité des résultats ;
- il y a une absence de donnée robuste de qualité de vie.

En ce qui concerne la tolérance, le profil de tolérance du dupilumab rapporté chez l'enfant dans les études VOYAGE et EXCURSION est similaire à celui déjà connu dans le traitement de l'asthme chez l'adulte et l'adolescent. De plus, les données de tolérance des études cliniques et les données de pharmacovigilance recueillies depuis la commercialisation de DUPIXENT (dupilumab) n'ont pas montré de nouveau signal de sécurité.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de DUPIXENT (dupilumab) sur la morbidité mais il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la mortalité et sur la qualité de vie.

En conséquence, DUPIXENT (dupilumab) apporte une réponse partielle supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

08.5 Programme d'études

8.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Traitement de fond additionnel de l'asthme sévère chez les enfants âgés de 6 à 11 ans		
EXCURSION	Étude internationale, multicentrique, mono-bras, en ouvert, d'une durée de 52 semaines (évaluer la tolérance à long	Mai 2022

²³ HAS - Avis de la Commission de la Transparence relatif à DUPIXENT en date du 21 avril 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3262655/fr/dupixent-dupilumab-dermatite-atopique-severe-enfant

	terme du dupilumab chez les patients pédiatriques asthmatiques ayant participé à l'étude VOYAGE)	
Traitement de fond additionnel de l'asthme sévère chez l'adulte		
Suite de l'étude TRAVERSE (LPS15023)	Étude de cohorte interventionnelle ouverte ayant pour objectif d'évaluer la tolérance à long terme du dupilumab chez les patients souffrant d'asthme modéré à sévère ayant terminé l'étude TRAVERSE-LTS12551	2022
Prevention Lung Function Decline	Étude de phase 3b/4, multicentrique, en groupe parallèles, contrôlée, en double aveugle, de 3 ans Évaluer l'action du dupilumab sur la prévention / ralentissement du déclin de la fonction respiratoire chez les patients asthmatiques modérés à sévères (N= 2 000)	4 ^{ème} trimestre 2027

▮ Études en vie réelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Traitement de fond additionnel de l'asthme sévère		
RAPID	Registre mondial : caractérisation des patients asthmatiques traités par le dupilumab et évaluation de l'efficacité et de la tolérance du dupilumab en vie réelle (N = 1 000)	2026
PEDIASTHMA	Étude nationale, multicentrique, non-interventionnelle, prospective et rétrospective chez les patients adolescents asthmatiques sévères débutant un traitement par le dupilumab (N = 50). L'objectif principal est de décrire les caractéristiques des patients adolescents débutant un traitement par le dupilumab.	4 ^{ème} trimestre 2025
PROVERB	Étude nationale, multicentrique, non-interventionnelle, prospective chez les patients adultes asthmatiques sévères débutant un traitement par le dupilumab (N = 150). L'objectif principal est de décrire l'efficacité du dupilumab sur la qualité de vie (évaluation à 52semaine versus inclusion).	2025
proVENT	Registre allemand, autrichien et suisse : caractérisation des patients asthmatiques traités par le dupilumab et évaluation de l'efficacité et de la tolérance du dupilumab en vie réelle (N = 700)	2026
REVEAL	Registre international (Argentine, Chili, Colombie, Israël, Koweït, Russie, Arabie Saoudite, Singapour, Emirats Arabes Unis) : caractérisation des patients asthmatiques (12ans et plus) traités par le dupilumab en vie réelle sur une période de 36 mois (N = 800)	2 ^{ème} semestre 2026

8.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Prurigo Nodulaire		
NCT04202679	Étude de phase II/III randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, multicentrique, en groupes parallèles, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du dupilumab chez des patients adultes atteints de prurigo nodulaire insuffisamment contrôlés par des traitements topiques prescrits ou lorsque ces traitements ne sont pas conseillés.	2022
Œsophagite à éosinophile		
NCT03633617	Étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, multicentrique, en groupes parallèles, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du dupilumab chez les adultes et adolescents souffrant d'œsophagite à éosinophiles.	2022

NCT04394351	Étude de phase II/III randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, multicentrique, en groupes parallèles, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du dupilumab chez les enfants âgés de 1 à 11ans souffrant d'œsophagite à éosinophiles.	2023
Dermatite Atopique		
NCT03346434	Étude de phase II/III évaluant la pharmacocinétique/ pharmacodynamie, la tolérance et l'efficacité du dupilumab chez les patients pédiatriques (6mois à 5ans) souffrant de dermatite atopique .	2021
Urticaire Chronique Spontanée		
NCT04180488	Protocole principal de deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo, multicentriques, en groupes parallèles, évaluant le dupilumab chez des patients à partir de 12 ans atteints d'urticaire chronique spontanée (UCS) qui restent symptomatiques malgré l'utilisation d'un traitement antihistaminique H1 et qui sont naïfs ou intolérants ou répondeurs incomplets à l'omalizumab.	2024
Pemphigoïde Bulleuse		
NCT04206553	Étude de phase II/III, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, multicentrique, en groupes parallèles, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du dupilumab chez les patients adultes souffrant de pemphigoïde bulleuse.	2023
Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive		
NCT03930732	Étude de phase III, randomisée, contrôlée versus placebo en double-aveugle sur 52 semaines ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du dupilumab chez les patients souffrant de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère.	2023
NCT04456673	Étude de phase III, randomisée, contrôlée versus placebo en double-aveugle sur 52 semaines ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du dupilumab chez les patients souffrant de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère.	2023
Rhinosinusite Fongique Allergique		
NCT04684524	Étude de phase III, randomisée, contrôlée versus placebo en double-aveugle sur 52 semaines ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du dupilumab chez les patients souffrant de rhinosinusite fongique allergique.	2023
Urticaire Chronique Induit Au Froid		
NCT04681729	Étude de phase III, en double aveugle, contrôlée par placebo, multicentrique, en groupes parallèles, évaluant le dupilumab chez des patients à partir de 12 ans atteints d'urticaire chronique induit au froid qui restent symptomatiques malgré l'utilisation d'un traitement antihistaminique H1.	2022
Aspergillose Bronchopulmonaire Allergique		
NCT04442269	Étude de phase III, en double aveugle, contrôlée par placebo, multicentrique, en groupes parallèles, évaluant le dupilumab chez des patients à partir de 12 ans atteints d'aspergillose bronchopulmonaire allergique.	2023
Rhinosinusite Chronique sans Polypose Nasale		
NCT04678856	Étude de phase III, en double aveugle, contrôlée par placebo, multicentrique, en groupes parallèles, évaluant le dupilumab chez des patients à partir de 12 ans atteints de rhinosinusite chronique non contrôlée sans polypose nasale.	2024
Allergie à la cacahuète		

NCT03682770	Étude de phase II évaluant l'efficacité du dupilumab en association à une immunothérapie spécifique de l'allergène de la cacahuète chez des patients pédiatriques avec une allergie à la cacahuète (avec immunothérapie par voie orale). Patients âgés de 6 à 17 ans.	2021
-------------	---	------

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Comme chez les adultes et les adolescents, les objectifs de la prise en charge pharmacologique de l'asthme chez les enfants âgés de 6 à 11 ans résident dans le maintien durable d'un contrôle de la maladie, incluant : la réduction des symptômes, la prévention des exacerbations, la réduction des limitations dans la vie quotidienne et la limitation des effets indésirables dus aux traitements pharmacologiques.

La prise en charge thérapeutique est adaptée à la sévérité de la maladie. Les consensus internationaux ont individualisé 5 paliers de sévérité avec une escalade thérapeutique en cas de non-contrôle ou de contrôle partiel de l'asthme. L'asthme sévère correspond aux paliers 4 et 5 :

- palier 4 : asthme nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose moyenne et de LABA (traitement de fond préférentiel) ;
- palier 5 : asthme de palier 4 non contrôlé nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à forte dose et de LABA, avec au besoin l'adjonction d'un traitement biologique en fonction du phénotype de l'asthme.

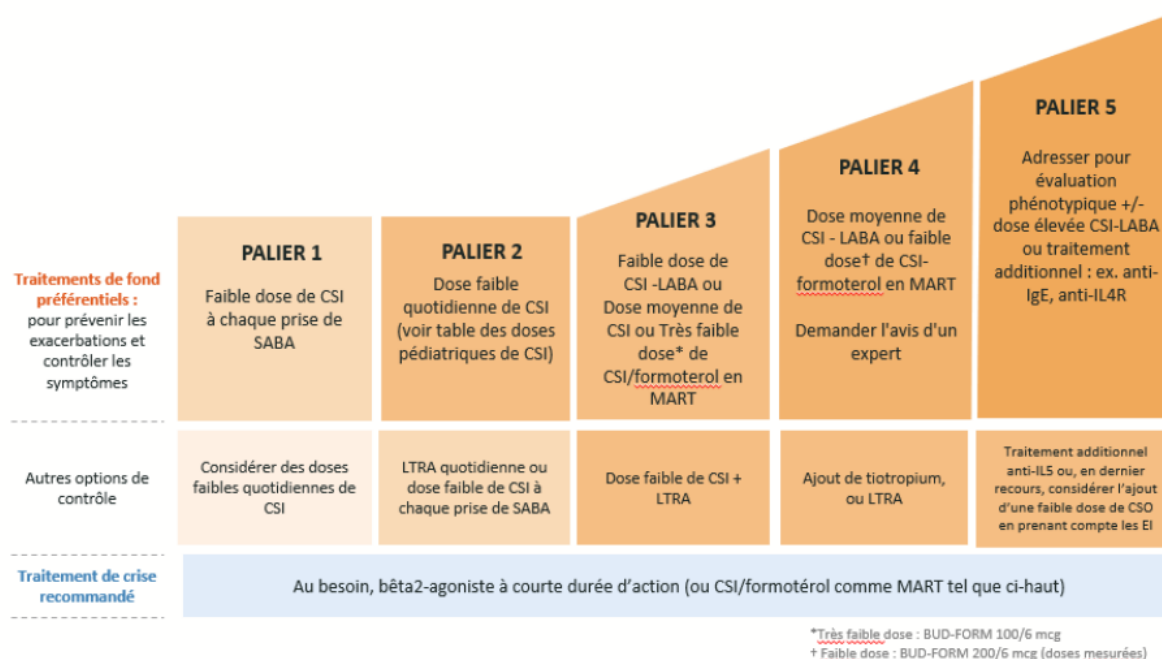
L'escalade thérapeutique de l'asthme sévère chez l'enfant de plus de 6 ans fait appel en dernier recours à la corticothérapie par voie orale et aux biothérapies. Cependant, en pédiatrie, la corticothérapie orale ne peut être utilisée que ponctuellement en cure courte compte-tenu du risque d'effets indésirables. Parmi les biothérapies, l'omalizumab (XOLAIR) dans l'asthme sévère allergique et le mépolizumab (NUCALA) dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles ont actuellement l'AMM chez l'enfant à partir de 6 ans en France.

La stratégie d'adaptation des traitements définie par le GINA 2021²⁴ pour l'enfant de 6 ans et plus est synthétisée dans la Figure 1.

²⁴ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2021.

Recommandations de la prise en charge de l'asthme chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans

D'après Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: updated 2021 (© 2021 Global Strategy Asthma Management and Prevention, all rights reserved. Use is by express license from the owner)



Recommandations chez les 6-11 ans.

CSI = corticostéroïdes inhalés ; IgE = immunoglobuline E ; IL-5(R) = (récepteur de l'interleukine 5 ; IL-4R = récepteur de l'interleukine 4 ; LABA = bêta2-agoniste de longue durée d'action (long-acting beta2 agonist) ; LTRA = antileucotriène (leukotriene receptor antagonist) ; CSO = corticostéroïdes oraux ; SABA = bêta2-agoniste de courte durée d'action (short-acting beta2 agonist) ; EI = effets indésirables ; MART, maintenance and reliever therapy.
D'après Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: updated 2021

Figure 1 - Recommandations GINA 2021 pour la prise en charge thérapeutique de l'asthme chez les enfants âgés de 6 ans et plus.

Place de DUPIXENT (dupilumab) dans la stratégie thérapeutique :

DUPIXENT (dupilumab) est une alternative thérapeutique chez les enfants âgés de 6 à 11 ans ayant un asthme sévère insuffisamment contrôlé par des CSI à dose élevée associés à un LABA. Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.

En l'absence de comparaison directe entre DUPIXENT (dupilumab) et les biothérapies indiquées chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans (NUCALA [mépilizumab] et XOLAIR [omalizumab]), la place de DUPIXENT (dupilumab) parmi les autres biothérapies disponibles dans l'asthme sévère reste à préciser.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► L'asthme sévère non contrôlé a un retentissement majeur sur la qualité de vie et est associé à un risque d'exacerbations sévères qui peuvent engager le pronostic vital.

- ▶ La spécialité DUPIXENT (dupilumab) entre dans le cadre d'un traitement de fond à visée symptomatique chez les enfants âgés de 6 à 11 ans ayant un asthme sévère non contrôlé avec une inflammation de type 2.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Cette spécialité est une option thérapeutique pour les enfants âgés de 6 à 11 ans ayant un asthme sévère insuffisamment contrôlé.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de l'asthme sévère ;
- du besoin médical partiellement couvert chez les patients atteints d'asthme sévère non contrôlé ;
- de la réponse partielle supplémentaire au besoin identifié en raison de :
 - l'impact supplémentaire attendu sur la morbidité malgré l'absence d'impact démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie ;
 - l'absence de démonstration d'un éventuel impact sur l'organisation des soins ;

DUPIXENT (dupilumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DUPIXENT (dupilumab) est important en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2 chez les enfants âgés de 6 à 11 ans qui sont insuffisamment contrôlés par des corticoïdes inhalés (CSI) à dose moyenne à élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, chez les enfants âgés de 6 à 11 ans qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose moyenne à élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme » et aux posologies de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de supériorité de DUPIXENT (dupilumab) par rapport au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle, chez les enfants âgés de 6 à 11 ans, sur le taux annualisé d'exacerbations sévères d'asthme à 52 semaines avec une réduction statistiquement significative de ce critère chez les patients du groupe dupilumab par rapport à ceux du groupe placebo dans la population avec inflammation de type 2 (RR=0,407 ; IC95% [0,274; 0,605], p < 0,0001), critère de jugement cliniquement pertinent avec une quantité d'effet modeste ;
- de la démonstration de la supériorité du dupilumab par rapport au placebo sur des critères de jugement secondaires hiérarchisés (variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-bronchodilatateur à 12 semaines, variation par rapport à l'inclusion du score ACQ-7-IA à 24 semaines, variation par rapport à l'inclusion de la fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) à 12 semaines) ;
- de son profil de tolérance acceptable ;
- du besoin médical partiellement couvert chez les enfants de 6 ans et plus ayant un asthme sévère non contrôlé malgré un traitement optimisé ;

mais au regard :

- de l'absence de donnée disponible au long cours (étude de 52 semaines) concernant l'évolution de l'asthme chez les enfants traités par dupilumab ;
- de l'absence de donnée robuste de qualité de vie ;

la Commission de la transparence considère que DUPIXENT (dupilumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au traitement standard par corticoïdes inhalés (CSI) à dose élevée associés à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA).

010.3 Population cible

En France, l'asthme touche plus de 4 millions de personnes. D'après les données de l'IRDES de 2006²⁵, chez les enfants âgés de 5 à 10 ans, 10 % des garçons et 6 % des filles seraient asthmatiques. D'après l'enquête nationale de santé en milieu scolaire 2003-2008²⁶, la prévalence de l'asthme actuel chez des enfants de CM2 était de l'ordre de 10 %. Après extrapolation à la population française des enfants âgés de 6 à 11 ans inclus (n= 4 500 000)²⁷, et malgré les limites de cette estimation, 450 000 enfants âgés de 6 à 11 ans seraient asthmatiques en 2022.

À partir des données issues de la cohorte suédoise BAMSE qui a inclus plus de 3 000 enfants nés entre 1994 et 1996 et suivis de leur naissance jusqu'à l'âge de 12 ans, **la proportion des enfants de 12 ans asthmatiques sévères au sein de la population d'asthmatique est estimée à 2,1 %²⁸**. La définition de l'asthme sévère reposait sur les recommandations internationales du GINA, c'est-à-dire un patient asthmatique nécessitant des doses élevées de corticostéroïdes inhalés et un deuxième traitement de fond.

En l'absence de données publiées sur la population française et en appliquant ce pourcentage aux 450 000 enfants asthmatiques de 6 à 11 ans, **9 450 enfants auraient un asthme sévère en France en 2022.**

Une inflammation de type 2 serait présente chez 80 % des enfants ayant un asthme sévère²⁹, ainsi au maximum 7 560 enfants auraient un asthme sévère associé à une inflammation de type 2 en France en 2022. D'après avis d'expert, la proportion d'enfants âgés de 6 à 11 ans ayant un asthme sévère avec inflammation de type 2 qui seraient éligibles à une biothérapie serait de 20 % à 25 %, soit au maximum 1 890 patients en France.

La population cible de DUPIXENT (dupilumab) est ainsi estimée au maximum à 1 890 enfants âgés de 6 à 11 ans.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Les conditionnements de 200 mg et 300 mg sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement chez les enfants âgés de 6 à 11 ans ayant un poids compris entre 15 et 30 kg.

²⁵ IRDES. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Janvier 2011.

²⁶ Delmas MC, Guignon N, Leynaert B, Com-Ruelle L, Annesi-Maesano I, Chardon O, Fuhrman C. Évolution de la prévalence de l'asthme chez l'enfant en France : enquêtes nationales de santé en milieu scolaire 2003-2008. Bull Epidemiol Hebd 2014;20:360-5.

²⁷ Données INSEE disponibles au 1^{er} janvier 2022.

²⁸ Nordlund, B., et al., Prevalence of severe childhood asthma according to the WHO. Respir Med, 2014. 108(8): p. 1234-7.

²⁹ European Medicines Agency. EPAR DUPIXENT du 27 janvier 2022.

Chez les enfants âgés de 6 à 11 ans pesant moins de 30 kg, la mise à disposition d'un conditionnement de 100 mg pourrait être utile pour l'administration du dupilumab à la posologie de 100 mg toutes les deux semaines.

▸ Autre recommandation

Médicament d'exception.

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 10/02/2022 Date d'examen et d'adoption : 01/06/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (Gregory Pariente Foundation)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> Boîte de 2 seringues (CIP : 3400930177709) <u>DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> Boîte de 1 seringue (CIP : 3400930116630)
Demandeur	SANOFI-AVENTIS France
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 26 septembre 2017 (AMM dans la dermatite atopique chez l'adulte pour le dosage à 300 mg) Extension d'indication dans l'asthme et nouveau dosage à 200 mg : 6 mai 2019 Extension d'indication dans la dermatite atopique chez l'adolescent : 1 ^{er} août 2019 Extension d'indication dans la polypose nasale : 24 octobre 2019 Extension d'indication dans la dermatite atopique de l'enfant : 25 novembre 2020 Extension d'indication dans l'asthme chez l'enfant de 6 à 11 ans : 4 avril 2022
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Plan de Gestion de Risques Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle Prescription initiale et renouvellement de la prescription limité aux spécialistes en dermatologie, médecine interne, pneumologie, allergologie ou pédiatrie Médicament d'exception
Code ATC	D11AH05

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

Annexe 1 – Efficacité et tolérance chez l'adulte et les adolescents de plus de 12 ans : rappel des études précédemment évaluées par la Commission

Données d'efficacité

L'évaluation de DUPIXENT (dupilumab) dans traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2 chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus a reposé sur trois études cliniques présentées dans l'avis d'inscription du 11 décembre 2019³⁰. Le résumé des résultats de ces études est rappelé ci-après :

« L'efficacité du dupilumab a été évaluée au travers de 3 études randomisées en double aveugle *versus* placebo :

- 1 étude de phase IIb, randomisée en double aveugle *versus* placebo de détermination de dose chez des patients présentant un asthme modéré à sévère non contrôlé (DRI12544) ayant inclus 776 patients ;
- 2 études de phase III, randomisées, en double aveugle *versus* placebo :
 - o chez des adultes et adolescents souffrant d'asthme modéré à sévère non contrôlé malgré un traitement par dose moyenne ou élevée de CSI associé à un autre traitement de fond de l'asthme (QUEST) ayant inclus 1 902 patients ;
 - o chez des adultes et adolescents souffrant d'asthme sévère corticodépendant (VENTURE) ayant inclus 210 patients.

Compte tenu de l'indication du dupilumab limitée aux patients ayant un asthme sévère avec une inflammation de type 2 (éosinophilie \geq 150 cellules/ μ l et/ou FeNO \geq 20 ppb), des analyses complémentaires post hoc ont été réalisées dans chaque étude afin d'évaluer l'efficacité du dupilumab dans cette population.

► **Résultats d'efficacité chez les patients non corticodépendants**

Dans la population en ITT :

Chez les patients non corticodépendants, avec le dupilumab 200 mg toutes les 2 semaines, les résultats des études DRI12544 et QUEST ont été :

- un risque d'exacerbations sévères *versus* placebo, variable selon les études, de :
 - o 70 % (RR=0,300 ; IC95% [0,159 ; 0,565]), soit 0,628 exacerbation évitée en moyenne par an et par patient sur 24 semaines (données exploratoires sur un critère secondaire de DRI12544),
 - o 47,7% (RR=0,523 ; IC95% [0,413 ; 0,662] ; $p < 0,0001$), soit 0,415 exacerbation évitée en moyenne par an et par patient sur 52 semaines (co-critère principal de QUEST),
- une amélioration de la fonction respiratoire avec une différence du VEMS pré-bronchodilatateur *versus* placebo à la 12^{ème} semaine de :
 - o +200 ml (IC95% [0,11 ; 0,28] ; $p < 0,0001$) (critère principal de DRI12544)
 - o +140 ml (IC95% [0,08 ; 0,19] ; $p < 0,0001$) (co-critère principal de QUEST).
- des différences suggérées entre le dupilumab et le placebo, fournies à titre informatif, en faveur du dupilumab sur le contrôle de l'asthme (-0,35 dans l'étude DRI12544 et -0,35 dans l'étude QUEST), ainsi que sur la qualité de vie (+0,31 dans l'étude DRI12544 +0,20 dans l'étude QUEST).

Dans la population de l'AMM (analyses en sous-groupe post hoc représentant 44,5% des patients de l'étude DRI12544 et 42,8 % des patients de l'étude QUEST) :

Chez les patients non corticodépendants, avec le dupilumab 200mg toutes les 2 semaines, les études DRI12544 et QUEST suggèrent :

³⁰ HAS - Avis de la Commission de la Transparence relatif à DUPIXENT en date du 11 décembre 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3135568/fr/dupixent-dupilumab

- une baisse du risque d'exacerbations sévères versus placebo, différente selon les études, de :
 - 72,7% (RR=0,273 ; IC95% [0,116 ; 0,641]) sur 24 semaines dans l'étude DRI12544, soit 1,1 exacerbation évitée en moyenne par an et par patient ;
 - 52,5% (RR=0,475 ; IC95% [0,343 ; 0,657]) sur 52 semaines dans l'étude QUEST, soit 0,591 exacerbation évitée en moyenne par an et par patient ;
- une augmentation variable selon les études de la fonction respiratoire avec une différence du VEMS pré-bronchodilatateur versus placebo à la 12ème semaine de :
 - +270 ml dans l'étude DRI12544 ;
 - +140 ml dans l'étude QUEST.

► Résultats d'efficacité chez les patients corticodépendants

Dans la population en ITT :

- une réduction moyenne de la dose de CSO (critère principal) de 70,1% dans le groupe dupilumab par rapport à 41,8% dans le groupe placebo (différence de 28,2% ; IC95% : [15,81 ; 40,67] ; $p < 0,0001$;
- un pourcentage de patients atteignant une réduction $\geq 50\%$ de la dose de CSO (critère secondaire hiérarchisé), de 81% dans le groupe dupilumab par rapport à 53,3% dans le groupe placebo (OR=3,98 ; IC95% : [2,06 ; 7,67] ; $p < 0,0001$;
- un pourcentage de patients atteignant une dose de CSO < 5 mg/j (critère secondaire hiérarchisé), de 72,9% dans le groupe dupilumab par rapport à 37,4% dans le groupe placebo (OR=4,48 ; IC95% : [2,39 ; 8,39] ; $p < 0,0001$;
- un pourcentage de patients ne nécessitant plus de traitement de de CSO (critère secondaire hiérarchisé), de 52,8% dans le groupe dupilumab par rapport à 29,2% dans le groupe placebo (OR=2,74 ; IC95% : [1,47 ; 5,10] ; $p = 0,0015$).

Après rupture de l'analyse hiérarchisée, les résultats suggèrent sur des critères secondaires :

- un taux annualisé d'exacerbations sévères de 0,649 dans le groupe dupilumab et de 1,597 dans le groupe placebo ;
- une valeur du VEMS pré-bronchodilatateur de 220 mL dans le groupe dupilumab et de 10 mL dans le groupe placebo.

Dans la population de l'AMM (analyses en sous-groupe post hoc représentant 75,7 % des patients de l'étude VENTURE) :

Avec le dupilumab 300 mg toutes les 2 semaines, l'analyse complémentaire de l'étude VENTURE suggère :

- une différence de réduction de 31,4% de la dose CSO dans le groupe dupilumab (71%) versus placebo (39,6%), (IC95% : [17,44 ; 45,41]) ;
- 70% de patients ayant atteint une dose de CSO < 5 mg/j dans le groupe dupilumab versus 34% dans le groupe placebo (OR=4,59 ; IC95% : [2,22 ; 9,50]) ;
- 81% des patients atteignant une réduction d'au moins 50% de dose de CSO dans le groupe dupilumab versus 48% dans le groupe placebo ;
- 51% de patients ne nécessitant plus de traitement de CSO dans le groupe dupilumab versus 24% dans le groupe placebo.

Sur des critères secondaires, les résultats suggèrent :

- un pourcentage de patients ne nécessitant plus de traitement de CSO à S24 de 51% dans le groupe dupilumab et de 24% dans le groupe placebo ;
- un taux annualisé d'exacerbations sévères à S24 de 0,553 dans le groupe dupilumab et de 1,415 dans le groupe placebo ;
- un VEMS pré-bronchodilatateur à S24 de +260 mL dans le groupe dupilumab et de -10 mL dans le groupe placebo.

Les résultats observés dans les populations de l'AMM sont similaires à ceux de la population en ITT. »

Données de tolérance

Le résumé des données de tolérance de DUPIXENT (dupilumab) des études cliniques DRI12544, QUEST et VENTURE dans le traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2 chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus évaluées dans l'avis d'inscription du 11 décembre 2019 est rappelé ci-après :

« Le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable dans les groupes dupilumab a varié selon les études entre 44 % et 87 %. Les EI les plus fréquents ont notamment été : érythème et œdème au site d'injection, infections des voies aériennes supérieures. Le pourcentage de patients ayant rapporté un EIG a été de 5,1% à 8,2% selon les études.

Les résultats de tolérance des études cliniques DRI12544, QUEST et VENTURE ont montré un profil de tolérance acceptable en termes d'incidence d'EIG et d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement.

Les résultats de l'étude TRAVERSE confirment le profil de tolérance du dupilumab 300 mg chez les patients atteints d'asthme sévère non contrôlé malgré un traitement de fond associant une dose moyenne à élevée de CSI et 1 ou 2 traitements de contrôle de l'asthme et/ou chez les patients corticodépendants.

Une hyperéosinophilie a été retrouvée chez moins de 2 % des patients traités par le dupilumab. Par ailleurs, aucune relation entre la formation d'anticorps anti-médicament et la diminution de l'efficacité du dupilumab ou la survenue d'EI n'a été mise en évidence.

Ce profil de tolérance n'a pas donné lieu à l'instauration d'un plan de réduction du risque dans le plan de gestion de risques du dupilumab. »