

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**  
**AVIS**  
**11 DECEMBRE 2019**

***dupilumab***

**DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli**

**DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie**

**Nouvelle indication**

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans le 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 du monoxyde d'azote expiré élevée, 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.

► **Quel progrès ?**

Un progrès thérapeutique mais de faible ampleur dans la prise en charge.

## ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'objectif principal de la prise en charge pharmacologique de l'asthme chez les adultes et les adolescents réside dans le maintien durable d'un contrôle de la maladie, incluant la réduction des symptômes, la prévention des exacerbations, l'amélioration de la fonction respiratoire, la réduction des limitations dans la vie quotidienne et la limitation des effets indésirables dus aux traitements pharmacologiques.

Le GINA définit cinq stades de traitement, l'asthme sévère correspondant au stade 4 (maladie nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à doses modérées ou fortes et de LABA, éventuellement complété par d'autre(s) bronchodilatateur(s) ou anti-inflammatoire(s) et au stade 5 (maladie de stade 4 non contrôlée nécessitant en traitement de fond, l'adjonction de corticostéroïdes par voie orale ou injectable ou d'un anticorps monoclonal anti-IgE [omalizumab] en cas d'asthme allergique ou anti-IL5 [benralizumab, mépolizumab, reslizumab] en cas d'asthme à éosinophiles ou anti-IL4 [dupilumab] en cas d'asthme associé à une inflammation de type 2).

### **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**

DUPIXENT (dupilumab) est une nouvelle alternative thérapeutique chez les patients atteints d'un asthme sévère. 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 et les biothérapies (CINQAERO, FASENRA, NUCALA, XOLAIR), la place de DUPIXENT parmi les autres biothérapies disponibles dans l'asthme sévère reste à préciser.

Motif de l'examen	Inscription des présentations à 200 mg Extension d'indication pour la présentation à 300 mg
Indications concernées	<p>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 du monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée (voir rubrique 5.1), chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.</p> <p>La rubrique 5.1 du RCP précise que « les recommandations thérapeutiques de l'asthme définissent l'inflammation de type 2 comme une éosinophilie <math>\geq 150</math> cellules/<math>\mu</math>l et/ou FeNO <math>\geq 20</math> ppb »</p>
SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• de la démonstration dans la population en ITT (population plus large que celle de l'AMM) de trois études versus placebo, d'une réduction versus placebo, des exacerbations d'asthme chez des patients ayant un asthme sévère non cortico-dépendant et des doses quotidiennes de corticoïdes oraux chez des patients nécessitant une corticothérapie orale en continu,</li> <li>• des résultats disponibles dans la population de l'AMM issues d'analyses post hoc qui sont similaires à ceux de la population en ITT plus large ;</li> <li>• de l'absence de démonstration d'une supériorité versus placebo pour la qualité de vie et le contrôle de l'asthme ;</li> <li>• du besoin médical partiellement couvert chez les patients ayant un asthme sévère non contrôlé et les risques associés aux exacerbations ;</li> </ul> <p>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.</p>
ISP	DUPIXENT n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	DUPIXENT (dupilumab) est une nouvelle alternative thérapeutique chez les patients atteints d'un asthme sévère.
Population cible	46 000 patients
Recommandations	<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"> <li>- 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) ;</li> <li>- 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.</li> </ul>

## 01 CONTEXTE

---

La commission de la Transparence examine la demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités pour les spécialités DUPIXENT 200 et 300 mg :

- l'extension d'indication de la spécialité DUPIXENT 300 mg dans le traitement de fond de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction du 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.

Pour rappel, DUPIXENT 300 mg a déjà l'AMM dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Il a été évalué par la Commission de la transparence dans cette indication le 11 juillet 2018. La Commission lui a octroyé un service médical rendu important uniquement dans le traitement des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. De plus, elle a considéré qu'il apportait une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge de ces patients.

- l'inscription de la spécialité DUPIXENT 200 mg dans sa seule indication du traitement de fond de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction du 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 « 4.2 Posologie » du RCP précise :

« La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte et l'adolescent (âgé de 12 ans et plus) est :

- asthme sévère traité par des corticostéroïdes oraux ou asthme sévère associé à une dermatite atopique modérée à sévère ou associé à une polypose naso-sinusienne sévère chez l'adulte : une dose initiale de 600 mg (soit 2 injections de 300 mg), suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.
- autres situations, une dose initiale de 400 mg (soit 2 injections de 200 mg), suivie d'une dose de 200 mg administrée toutes les deux semaines en injection sous-cutanée ».

DUPIXENT 200 mg est donc destiné aux patients non cortico-dépendants (corticoïdes administrés par voie orale) et DUPIXENT 300 mg aux patients cortico-dépendants.

Pour rappel, 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 impliquées dans la cascade inflammatoire.

L'AMM a été octroyée sur la base de données post hoc après analyse des résultats par l'EMA des études pivots dans des populations selon le niveau d'éosinophilie et de fraction du monoxyde d'azote expiré.

## 02 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 02.1 Indications thérapeutiques

« Asthme :

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

### Dermatite atopique (uniquement pour le dosage à 300 mg) :

Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. »

## 02.2 Posologie

« Le traitement doit être initié par un professionnel de santé expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles le dupilumab est indiqué (voir rubrique 4.1).

### Posologie

#### Dermatite atopique

##### Adultes

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

##### Adolescents

Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans est détaillé dans le tableau 1.

Tableau 1: Schéma posologique du dupilumab pour administration sous-cutanée chez les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique

Poids corporel du patient	Dose initiale	Doses suivantes (toutes les deux semaines)
Moins de 60 kg	400 mg (deux injections de 200 mg)	200 mg
60 kg et plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg

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

L'arrêt du traitement devra être envisagé chez les patients qui ne présentent aucune réponse après 16 semaines de traitement contre la dermatite atopique. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 16 semaines. Si le traitement par le dupilumab a dû être interrompu, il est possible de réintroduire le traitement avec à nouveau des chances de succès.

### Asthme

La dose recommandée de dupilumab chez l'adultes et l'adolescent (âgé de 12 ans et plus) est :

- asthme sévère traité par des corticostéroïdes oraux ou asthme sévère associé à une dermatite atopique modérée à sévère ou associé à une polypose naso-sinusienne sévère chez l'adulte: une dose initiale de 600 mg (soit 2 injections de 300 mg), suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.
- autres situations, une dose initiale de 400 mg (soit 2 injections de 200 mg), suivie d'une dose de 200 mg administrée toutes les deux semaines en injection sous-cutanée.

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

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

### Polypose naso-sinusienne

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

Dupilumab est destiné à un traitement au long cours. L'interruption du traitement doit être envisagée en cas d'absence de réponse après 24 semaines de traitement. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 24 semaines.

### Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci sera administrée le plus tôt possible. Le schéma d'administration habituel sera ensuite repris.

### Populations spéciales

#### *Patients âgés (≥ 65 ans)*

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

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

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Poids corporel*

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction du poids corporel pour les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'asthme et chez les patients adultes atteints de dermatite atopique ou de PNS (voir rubrique 5.2).

Pour les patients âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique, la dose recommandée toutes les 2 semaines est de 200 mg (< 60 kg) ou de 300 mg (≥ 60 kg).

#### *Patients pédiatriques*

La sécurité et l'efficacité du dupilumab chez les enfants atteints de dermatite atopique âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible.

La sécurité et l'efficacité du dupilumab n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans présentant un asthme sévère (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible.

La polypose naso-sinusienne n'apparaît habituellement pas chez les enfants.

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans le traitement de la polypose naso-sinusienne chez les enfants âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

#### Voie sous-cutanée

Le dupilumab est administré par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen, excepté dans la zone de 5 cm autour du nombril. Si l'injection est effectuée par une tierce personne, elle peut être faite dans la partie supérieure du bras.

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

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

Si le professionnel de santé juge que cela est approprié, le patient peut s'auto-injecter le dupilumab ou un soignant peut le lui administrer. Une formation adéquate des patients et/ou des soignants sur la préparation et l'administration du dupilumab avant l'utilisation devra être assurée, conformément aux instructions d'utilisation dans la notice.»

### L'asthme sévère :

Selon l'ERS/ATS<sup>1</sup> et la SPLF<sup>2</sup>, 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 GINA<sup>3</sup> (c'est-à-dire une association de corticostéroïdes inhalés à forte dose et de bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action +/- un autre traitement de fond) sur les 12 mois précédents
- ou des corticostéroïdes *per os* plus de 50 % des 12 mois précédents et qui demeure non contrôlé malgré ce traitement ou 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 > 1,5, ACT < 20 ;
- des exacerbations fréquentes sévères : au moins deux cures de corticostéroïdes systémiques (d'au moins 3 jours chacune) au cours de l'année précédente ;
- des exacerbations graves : au moins une hospitalisation, 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 théorique.

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.

### Les phénotypes asthmatiques :

Dans sa publication de 2006, Wenzel<sup>4</sup> propose de regrouper les phénotypes d'asthme en trois principaux groupes<sup>4</sup>

- selon la clinique : en fonction de la sévérité, de la propension aux exacerbations, du degré d'obstruction bronchique, de la résistance au traitement, de l'âge de début de la maladie ;
- selon les facteurs déclenchants : par l'aspirine ou les AINS, par des allergènes environnementaux, par des irritants ou des allergènes professionnels, par les menstruations, par l'exercice physique ;
- selon les mécanismes inflammatoires mis en jeu : éosinophilique, neutrophilique, ou pauci-granulocytaire.

Le rôle des éosinophiles dans l'inflammation des voies aériennes chez les patients asthmatiques est démontré<sup>5,6,7</sup>. La présence d'éosinophiles dans l'expectoration, dans les fluides bronchiques par une bronchoscopie ou dans le sang, permet de définir un « phénotype éosinophilique ».

Il n'existe pas de seuil déterminé de polynucléaires éosinophiles sanguins qui définisse en soi un asthme à éosinophiles.

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Global initiative for asthma : <https://ginasthma.org/>

<sup>4</sup> Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006;368, 804-813.

<sup>5</sup> Schleich et al. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm Med*. 2013 ;13:11

<sup>6</sup> Schleich FN et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2014;44:97-108

<sup>7</sup> Louis R et al. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:9-16

---

Une étude a montré qu'un seuil d'éosinophiles sanguins  $\geq 270/\mu\text{l}$  a une sensibilité de 78 % et une spécificité de 91 % et une valeur prédictive positive de 79 % pour détecter une inflammation éosinophilique significative des voies aériennes (taux d'éosinophiles  $\geq 3\%$  dans l'expectoration)<sup>8</sup>.

### Le besoin médical :

L'asthme sévère est responsable d'un handicap important pour le patient, d'un retentissement majeur sur la qualité de vie, de complications parfois sévères de la corticothérapie.

La stratégie thérapeutique de l'asthme repose sur une escalade des moyens thérapeutiques pour obtenir le contrôle de la maladie qui fait notamment appel en dernier recours à la corticothérapie par voie orale et aux biothérapies.

Trois biothérapies sont disponibles en France :

- l'omalizumab (XOLAIR<sup>9</sup>), un anticorps anti-IgE indiqué dans l'asthme allergique persistant sévère chez les patients ayant un asthme dont la dépendance aux IgE a été établie sur des critères probants
- deux anticorps anti-IL5 indiqués dans le traitement de l'asthme à éosinophiles,
  - o le mepolizumab (NUCALA<sup>10</sup>) administré par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines
  - o le benralizumab (FASENRA<sup>11</sup>) administré par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines.

Le reslizumab (CINQAERO<sup>12</sup>), anticorps anti-IL5, administré en perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines est très peu disponible en France.

Un enjeu important du développement des traitements dans l'asthme sévère est de pouvoir disposer d'alternative efficace sur le contrôle de l'asthme tout en diminuant la nécessité du recours aux corticoïdes oraux à l'origine de comorbidités et d'effets indésirables invalidants (troubles digestifs, endocriniens, neuropsychiques, ostéoporose, troubles cardiovasculaires...).

**Le besoin médical est donc partiellement couvert. Il persiste un besoin médical chez les patients atteints d'un asthme sévère non contrôlé à disposer de traitements permettant un contrôle de la maladie et en particulier un moindre recours aux corticoïdes oraux.**

## 04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

Les comparateurs cliniquement pertinents de DUPIXENT sont les thérapeutiques utilisées chez les patients souffrant d'un asthme sévère.

Les biothérapies disponibles actuellement en France ne ciblent pas exactement les mêmes populations de patients asthmatiques que DUPIXENT (dupilumab), même si ces populations se recouvrent partiellement :

1. Pour les patients souffrant d'un asthme allergique persistant sévère : XOLAIR (omalizumab), anticorps monoclonal anti-IgE.
2. Pour les patients souffrant d'un asthme sévère à éosinophiles, anticorps monoclonaux anti-IL-5 : FASENRA (benralizumab), NUCALA (mepolizumab). CINQAERO (reslizumab) est très peu disponible à ce jour en France.

---

<sup>8</sup> Wagener AH et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. Thorax 2015;70(2):115-20

<sup>9</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2983547/fr/xolair](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983547/fr/xolair)

<sup>10</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2984067/fr/nucala](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984067/fr/nucala)

<sup>11</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2983112/fr/fasenra](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983112/fr/fasenra)

<sup>12</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2983485/fr/cinqaero](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983485/fr/cinqaero)



NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
CINQAERO (reslizumab) <i>Teva Santé</i>	Non	CINQAERO est indiqué chez l'adulte en traitement additionnel de l'asthme éosinophilique sévère insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au traitement continu de fond.	19 juillet 2017 Inscription	Important**	ASMR IV, comme NUCALA, dans la prise en charge de l'asthme à éosinophiles sévère insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au traitement continu de fond	Oui (disponibilité très réduite)
FASENRA (benralizumab) <i>AstraZeneca</i>	Non	FASENRA est indiqué chez l'adulte en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des $\beta$ -agonistes de longue durée d'action	5 septembre 2018 Inscription	Important**	ASMR IV, comme NUCALA et CINQAERO, dans la prise en charge de l'asthme sévère à éosinophiles insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au traitement continu de fond.	Oui
NUCALA (mepolizumab) <i>Glaxo Smith Kline</i>	Non	NUCALA est indiqué chez l'adulte, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.	22 juin 2016 Inscription	Important**	ASMR IV dans la prise en charge de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.	Oui
XOLAIR (omalizumab) <i>Novartis Pharma</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.	6 juin 2012 Renouvellement et réévaluation	Important	ASMR IV dans la prise en charge habituelle des patients asthmatiques allergiques sévères mal contrôlés par une corticothérapie inhalée à forte dose plus un $\beta$ 2-agoniste de longue durée d'action.	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

\*\* uniquement chez les adultes ayant un taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 300$  cellules/ $\mu$ l dans les 12 derniers mois (NUCALA et FASENRA) ou  $\geq 400$  cellules/ $\mu$ l sous corticostéroïde à l'instauration du traitement (CINQAERO) ET au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral ( $\geq 3$  jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

## ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de DUPIXENT sont les médicaments cités dans le tableau.**

## 05 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Indication	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Etats-Unis	Oui	Traitement d'entretien de l'asthme modéré à sévère à phénotype éosinophilique ou dépendant des corticostéroïdes par voie orale, chez les patients âgés de 12 ans et plus	Oui	Population de l'AMM
Royaume-Uni	Oui	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 du monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée (voir rubrique 5.1), chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.	Evaluation en cours	
Allemagne	Oui		Evaluation en cours	
Pays-Bas	Oui		Oui	Population de l'AMM
Belgique	Oui		Evaluation en cours	
Espagne	Oui		Evaluation en cours	
Italie	Oui		Evaluation en cours	

## 06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis (motif)</b>	11 juillet 2018 Inscription
<b>Indication</b>	« DUPIXENT est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. »
<b>SMR (libellé)</b>	- Important dans le traitement des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. - Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en échec des traitements topiques et naïfs de traitements systémiques en l'absence de données comparatives robustes versus ciclosporine par voie orale.
<b>ASMR (libellé)</b>	ASMR III dans la stratégie de prise en charge des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance du dupilumab ont été évaluées au cours des études cliniques suivantes :

- 1 étude de phase IIb, l'étude DRI12544, dont l'objectif principal a été d'évaluer l'efficacité de différentes doses du dupilumab chez des patients ayant un asthme modéré à sévère non contrôlé, pendant une période de traitement de 24 semaines ;
- 2 études de phase III :
  - o l'étude QUEST dont l'objectif principal a été d'évaluer le dupilumab versus placebo chez des patients ayant un asthme modéré à sévère non contrôlé, pendant une période de traitement de 52 semaines ;
  - o l'étude VENTURE dont l'objectif principal a été d'évaluer le dupilumab versus placebo chez des patients souffrant d'asthme cortico-dépendant, pendant une période de traitement de 24 semaines.
- 1 étude de suivi en ouvert, l'étude TRAVERSE dont l'objectif principal a été d'évaluer la tolérance du dupilumab chez les patients ayant participé aux études DRI12544, QUEST et VENTURE pendant une période de traitement de 48 à 96 semaines.

### 07.1 Efficacité

#### 7.1.1 Etude de phase IIb DRI12544<sup>13</sup>

##### 7.1.1.1 Méthodologie de l'étude DRI12544

Référence	Etude DRI12544
<b>Objectif principal</b>	Evaluer l'efficacité de différentes doses du dupilumab chez des patients présentant un asthme modéré à sévère non contrôlé
<b>Type d'étude</b>	Etude de phase 2b, de supériorité, multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, en groupes parallèles
<b>Date, durée</b>	Date de recrutement du 1er patient : 10/06/2013 Date de la fin de l'étude : 08/04/2015 Durée de l'étude : 43 semaines au total pour chaque patient. L'étude était divisée en 3 périodes : 14 à 21 jours de sélection ; Puis 24 semaines de traitement ; Et 16 semaines de suivi sans traitement.
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	174 centres dans 16 pays (Afrique du Sud, Argentine, Australie, Chili, Corée du Sud, Espagne, Etats-Unis, France [11 centres, 26 patients], Italie, Japon, Mexique, Pologne, Russie, Nouvelle-Zélande, Turquie et Ukraine).
<b>Critères d'inclusion</b>	Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants : <ul style="list-style-type: none"><li>- Adultes, présentant un diagnostic d'asthme <math>\geq</math> 12 mois, selon les recommandations GINA 2009</li><li>- Traitement en cours avec une dose moyenne ou forte de CSI (propionate de fluticasone <math>\geq</math> 250 <math>\mu</math>g 2 fois par jour) ou une dose quotidienne correspondante de CSI en association avec un second traitement de fond (LABA), à une dose stable au moins un mois avant la visite 1</li><li>- VEMS pré-bronchodilatateur <math>&gt;</math> 40% et <math>\leq</math> 80% de la valeur théorique</li><li>- Score Asthma Control Questionnaire (ACQ)-5 <math>\geq</math> 1,5 réversibilité aux bronchodilatateurs <math>\geq</math> 12% et <math>\geq</math> 200 ml du VEMS après administration de 200 ou 400 <math>\mu</math>g (2 à 4 inhalations) d'albuterol/salbutamol à la visite 1. Le score ACQ varie de 0 (asthme totalement contrôlé) à 6 (asthme non contrôlé). Une variation de 0,5 est considérée comme cliniquement significative.</li><li>- Au moins un traitement avec des corticostéroïdes systémiques (oral ou parentéral) ou une hospitalisation ou une visite aux urgences pour une aggravation de l'asthme de cours de l'année précédant la visite 1.</li></ul>

<sup>13</sup> Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta$ 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388(10039):31-44

<b>Critères de non inclusion</b>	<p>Les principaux critères de non inclusion étaient les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou autres maladies pulmonaires qui pourraient altérer la fonction pulmonaire</li> <li>- Tabagisme ou arrêt du tabagisme dans les 6 mois précédant la visite 1</li> <li>- Traitement par anti-IgE (omalizumab) dans les 130 jours précédant la visite 1 ou par traitement biologique dans les 6 mois précédant la visite 1 ;</li> <li>- Traitement par corticoïdes (oral ou injectable) (&gt;10 mg/j de prednisone oral ou équivalent) dans les 28 jours précédant la visite de sélection et à tout moment pendant la période de sélection.</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>Le schéma de l'étude est divisé en trois phases principales :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Période de sélection :</b> Sélection Visite 1 (J-21 à J-14).</li> <li><b>Période de traitement randomisé :</b> Randomisation (J+1) jusqu'à la fin du traitement (Semaine 24). Cette phase inclut les visites 11, 12, 13, 14, 15 et 16.</li> <li><b>Période de suivi :</b> Commence à la fin du traitement (Semaine 24) et se termine à la fin de l'étude (Semaine 40).</li> </ul> <p>Le traitement de fond est noté comme CSI/LABA. Les protocoles de traitement sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dupilumab 200 mg Q2W avec une dose de charge de 400 mg</li> <li>dupilumab 300 mg Q2W avec une dose de charge de 600 mg</li> <li>dupilumab 200 mg Q4W avec une dose de charge de 400 mg</li> <li>dupilumab 300 mg Q4W avec une dose de charge de 400 mg</li> </ul>
<b>Traitements</b>	<p>Les patients sélectionnés étaient randomisés avec un ratio 1 : 1 : 1 : 1 : 1 pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dupilumab 200 mg (toutes les 2 semaines) avec une dose de charge de 400 mg ;</li> <li>- dupilumab 300 mg Q2W avec une dose de charge de 600 mg ;</li> <li>- dupilumab 200 mg Q4W (toutes les 4 semaines) avec une dose de charge de 400 mg ;</li> <li>- dupilumab 300 mg Q4W avec une dose de charge de 600 mg ;</li> <li>- placebo Q2W ou Q4W après une dose de charge de placebo.</li> </ul> <p>La randomisation était stratifiée selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le taux d'éosinophiles sanguins à la visite 1 (&lt;200 cellules/<math>\mu</math>l ; <math>\geq</math>200 et <math>\leq</math>299 cellules/<math>\mu</math>l ; <math>\geq</math> 300 cellules/<math>\mu</math>l) ;</li> <li>- Le pays.</li> </ul> <p>Les patients recevaient le traitement de l'étude tous les 14 <math>\pm</math> 3 jours pendant 24 semaines.</p> <p>Les patients continuaient leur traitement de fond (association d'une dose moyenne à élevée de CSI et d'un LABA (furoate de mometasone/formoterol, budesonide/formoterol, ou propionate de fluticasone/salmeterol)) pendant et jusqu'à la fin de la période de traitement.</p> <p>L'utilisation de salbutamol/albuterol ou levosalbutamol/levalbuterol inhalé était autorisée en traitement de secours.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation du VEMS à la 12<sup>e</sup> semaine par rapport à l'inclusion<sup>14</sup></li> </ul>
<b>Parmi les critères secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux annualisé d'exacerbations sévères<sup>15</sup> pendant la période de traitement ;</li> <li>- Variation des scores ACQ-5, Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) à S12 versus inclusion. Le score AQLQ varie de 1 à 7 (un score élevé indiquant une bonne qualité de vie. Une variation de 0,5 est considérée comme cliniquement significative.</li> <li>- Tolérance : événements indésirables survenus pendant le traitement.</li> </ul> <p>Un total de 20 critères de jugement secondaires a été évalué, dont 4 critères de tolérance.</p>

<sup>14</sup> Une variation du VEMS de 100 à 200 ml observée peut être considérée comme cliniquement pertinente

<sup>15</sup> Exacerbation sévère définie par une détérioration de l'asthme qui nécessite l'utilisation de corticostéroïdes systémiques  $\geq$  3 jours ou une hospitalisation ou une visite aux urgences en raison d'un asthme qui nécessite l'usage de corticoïde systémique. Ce critère a été défini de la même façon dans toutes les études présentées.

<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	<p>La détermination de la taille de l'échantillon était basée sur la variation du VEMS à la 12<sup>e</sup> semaine par rapport à l'inclusion chez les patients ayant un taux élevé d'éosinophiles (<math>\geq 300</math> cellules/<math>\mu</math>l) selon les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un écart-type de 0,35 basé sur les données de l'étude ACT11457<sup>16</sup> ;</li> <li>- Une différence moyenne de VEMS de 0,2 L entre le groupe dupilumab à la dose la plus élevée et le placebo par rapport à l'inclusion ;</li> <li>- Un niveau de significativité bilatéral de 5% ;</li> <li>- Un taux d'arrêt précoce du traitement attendu de 10% ;</li> <li>- Un pourcentage de patients HEos (éosinophiles <math>\geq 300</math> cellules/<math>\mu</math>l) attendu de 40%.</li> </ul> <p>Sur la base de ces hypothèses, 300 patients HEos (60 par groupes) étaient nécessaires pour détecter une différence moyenne de VEMS de 0,24 L avec une puissance de 94%. Sur la base d'un taux de recrutement de 40% de patients ayant une éosinophilie élevée (<math>\geq 300</math> cellules/<math>\mu</math>l), il était prévu de randomiser environ 750 patients pour atteindre l'objectif de 300 patients ayant une éosinophilie élevée (<math>\geq 300</math> cellules/<math>\mu</math>l).</p>
<b>Méthode d'analyse statistique</b>	<p>Un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) a été utilisé. Les variables à expliquer ont été les variations par rapport à l'inclusion des valeurs du VEMS jusqu'à la 12<sup>e</sup> semaine. Les covariables ont été : les groupes de traitement, le taux d'éosinophiles, la région, la visite, l'interaction traitement par visite, les valeurs du VEMS à l'inclusion, et l'interaction inclusion par visite.</p> <p>Les variations moyennes par rapport au placebo, ajustées par la méthode des moindres carrés avec leurs intervalles de confiance (IC) à 95 % et leurs valeurs p étaient fournies.</p> <p>Selon le protocole et le plan d'analyse statistique, la population ITT avec un taux d'éosinophiles &gt; 300 cellules/<math>\mu</math>l était la population d'analyse principale. Les critères d'efficacité devaient également être analysés selon la population ITT globale.</p> <p>Les analyses de tolérance étaient descriptives.</p>
<b>Populations d'analyse</b>	<p>A la demande de l'EMA et de la FDA, la population ITT (indépendamment du taux d'éosinophiles) a été considérée comme la population d'analyse principale.</p> <p>La population de tolérance était définie par l'ensemble des patients randomisés exposés aux traitements de l'étude indépendamment de la quantité de traitement administrée.</p>

CSI : corticostéroïde inhalé

LABA : bêta-2 agoniste de longue durée d'action

### 7.1.1.2 Résultats de l'étude DRI12544

#### ► Effectifs

Au total, 776 patients ont été randomisés (population ITT) :

- 618 patients dans les 4 groupes de dupilumab (150 dans le groupe dupilumab 200 mg Q2W, 157 dans le groupe dupilumab 300 mg Q2W, 154 dans le groupe dupilumab 200 mg Q4W ; 157 dans le groupe dupilumab 300 mg Q4W) ;
- 158 dans le groupe placebo.

La population randomisée et traitée comprenait 769 patients (population de tolérance) :

- 611 patients dans les 4 groupes de dose dupilumab (148 dans le groupe dupilumab 200 mg Q2W, 156 dans le groupe dupilumab 300 mg Q2W, 150 dans le groupe dupilumab 200 mg Q4W ; 157 dans le groupe dupilumab 300 mg Q4W) ;
- 158 dans le groupe placebo.

Parmi ces patients, 732 (94,3%) ont terminé la période de traitement de 12 semaines pour l'évaluation du critère principal (Cf. Figure 1).

<sup>16</sup> L'étude ACT11457 est une étude support de phase II qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du dupilumab 300 mg QW versus placebo en termes d'exacerbations chez des patients atteints d'asthme modéré à sévère à éosinophiles.

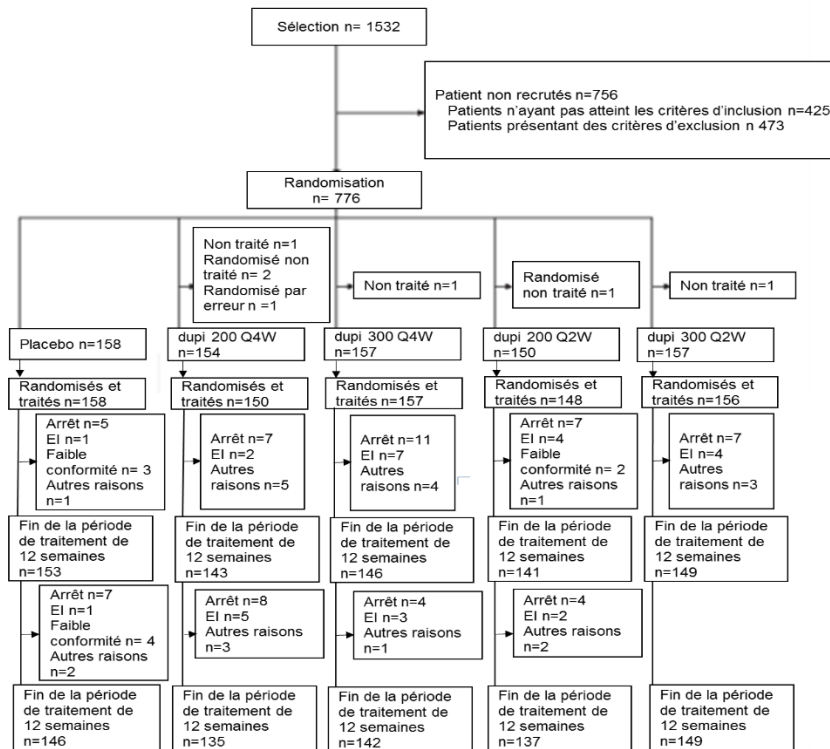


Figure 1 : Distribution des patients de l'étude DRI12544

### Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude DRI12544 à l'inclusion sont présentées dans le **Tableau 1**. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les 5 groupes de traitement.

Cette population, âgée en moyenne de 48,6 ans et composée à 63,1% de femmes, correspond à des patients souffrant d'asthme ayant eu en moyenne 2,17 exacerbations sévères l'année précédant l'inclusion, une fonction pulmonaire altérée (avec un VEMS moyen de 1,84 L) et des traitements inhalés à forte dose (51 % des patients avec des CSI à fortes doses).

L'inclusion des patients dans cette étude n'a pas été réalisée selon des biomarqueurs de l'inflammation de type 2, tels que le taux d'éosinophiles ou la FeNO. Néanmoins, l'EMA a analysé les résultats dans des populations selon le taux d'éosinophilie (< ou ≥ 150 cellules/μl) et la FeNO (< ou ≥ 25 ppb). Cette analyse n'était pas prévue au protocole. Au final, l'EMA a restreint l'indication de l'AMM du dupilumab aux patients présentant une inflammation de type 2 caractérisée par une élévation des éosinophiles sanguins et/ou une mesure importante du FeNO.

**Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude DRI12544 à l'inclusion**

	dupilumab 200 mg Q2W (N=150)	dupilumab 300 mg Q2W (N=157)	dupilumab 200 mg Q4W (N=154)	dupilumab 300 mg Q4W (N=157)	Placebo (N=158)	Population totale (N=776)
<b>Caractéristiques démographiques</b>						
<b>Age – années</b> moyenne ± ET	51,0 ± 13,4	47,5 ± 12,4	47,9 ± 13,1	47,9 ± 13,1	49,0 ± 12,7	48,6 ± 13,0
<b>Femmes-n (%)</b>	96 (64,0)	103 (65,6)	87 (56,5)	100 (63,7)	104 (65,8)	490 (63,1)
<b>Caractéristiques cliniques</b>						
<b>Age de début de l'asthme-années</b> moyenne±ET	27,14 ± 18,42	27,01 ± 17,48	24,12 ± 18,67	27,39 ± 19,10	27,02 ± 18,13	26,54 ± 18,36
<b>Doses de CSI/LABA</b> doses élevées de CSI – n (%)	75 (52,1)	79 (51,6)	70 (46,7)	83 (54,2)	77 (49,7)	384 (50,9)
doses modérées de CSI – n (%)	69 (47,9)	74 (48,4)	80 (53,3)	70 (45,8)	78 (50,3)	371 (49,1)
<b>Nombre d'exacerbations sévères l'année précédente</b> moyenne ± ET	1,85 ± 1,43	2,37 ± 2,29	2,26 ± 2,82	2,08 ± 1,61	2,27 ± 2,25	2,17 ± 2,14
<b>VEMS pré-bronchodilatateur-litres</b> - moyenne±ET	1,79 ± 0,52	1,85 ± 0,53	1,88 ± 0,54	1,86 ± 0,57	1,82 ± 0,55	1,84 ± 0,54
% de la valeur théorique du VEMS – moyenne ± ET	61,23 ± 11,00	60,76 ± 10,39	60,29 ± 11,18	60,65 ± 10,43	60,96 ± 10,72	60,77 ± 10,72
<b>Biomarqueurs</b>						
<b>Nombre d'éosinophiles sanguins-cellules/µl</b> moyenne ± ET médiane (min-max)	360 ± 350 250 (0-2700)	320 ± 250 260 (100-1800)	380 ± 760 260 (0-8800)	330 ± 270 270 (0-1900)	340 ± 300 260 (0-2100)	350 ± 430 260 (0-8800)
<b>Nombre de patients par taux d'éosinophiles (cellules/µl) - n (%)</b>						
<200	51 (34,0)	53 (33,8)	60 (39,0)	55 (35,0)	52 (32,9%)	271 (34,9)
≥200-<299	34 (22,7)	40 (25,5)	32 (20,8)	36 (22,9%)	38 (24,1)	180 (23,2)
≥300	65 (43,3)	64 (40,8)	62 (40,3)	66 (42,0%)	68 (43,0)	325 (41,9)
<b>FeNO-ppb</b> moyenne± ET	39,25±36,67 29,00	37,16 ± 29,86 29,00	42,03 ± 38,85 31,00	38,13 ± 35,11 24,00	38,95 ±34,79 28,00	39,10 ±35,09 28,00
Médiane (min-max)	(6,0-224,0)	(3,0-175,0)	(3,0-294,0)	(5,0-222,0)	(3,0-186,0)	(3,0-294,0)

ET : Ecart-type

### ► Résultats sur les critères d'efficacité dans la population ITT

Ces résultats sont présentés dans le Tableau 2 ci-après.

Seule la posologie du dupilumab 200 mg Q2W (toutes les 2 semaines) correspond à celle de l'AMM pour les patients non cortico-dépendants (selon le RCP).

Dans la population ITT, le dupilumab 200 mg Q2W a été supérieur au placebo en termes de VEMS pré-bronchodilatateur (critère de jugement principal) avec une amélioration de +310 ml observée dans le groupe dupilumab par rapport à l'inclusion et de +120ml dans le groupe placebo, soit une différence des moindres carrés de +200ml (p<0,0001).

Compte tenu de la multiplicité des tests et de l'absence de méthode de gestion du risque alpha, les résultats sur les critères secondaires sont considérés comme exploratoires. Ils suggèrent un taux annualisé d'exacerbations sévères inférieur comparativement aux patients du groupe placebo : 0,269 dans le groupe dupilumab 200 mg Q2W et 0,897 dans le groupe placebo. Ceci correspond à une réduction du risque d'exacerbations sévères de 70,0% dans le groupe dupilumab par rapport au groupe placebo. Le score ACQ-5 du contrôle des symptômes de l'asthme et le score AQLQ de la qualité de vie sont plus élevés dans le groupe dupilumab 200 mg Q2W que ceux dans le groupe placebo mais les différences sont en dessous du seuil de pertinence clinique (variation de 0,5 point).

**Tableau 2 : Résultats pour le critère principal et des critères secondaires de l'étude DRI12544**

	dupilumab 200 mg Q2W (N=150)	dupilumab 300 mg Q2W (N=157)	dupilumab 200 mg Q4W (N=154)	dupilumab 300 mg Q4W (N=157)	Placebo (N=158)
Variation du VEMS pré-bronchodilatateur (litres) à la 12 <sup>ème</sup> semaine versus inclusion	0,31	0,28	0,21	0,24	0,12
Différence moyenne des moindres carrés dupilumab versus placebo	0,20	0,16	0,10	0,12	
Taux annualisé d'exacerbations sévères	0,269	0,265	0,415	0,599	0,897
Risque relatif	0,300	0,295	0,463	0,668	
Variation par rapport à l'inclusion du score ACQ-5 à S24	-1,49	-1,45	-1,32	-1,34	-1,14
Différence moyenne des moindres carrés dupilumab versus placebo	-0,35	-0,31	-0,18	-0,20	
Variation par rapport à l'inclusion du score global AQLQ à S24	1,20	1,24	1,12	1,18	0,88
Différence moyenne des moindres carrés dupilumab versus placebo	0,31	0,36	0,23	0,30	

### ► Résultats sur les critères d'efficacité dans la population de l'AMM

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

Ces analyses conduites sur la population de l'indication de l'AMM ont été décidées après la levée de l'aveugle et ne peuvent donc être incluses dans une hiérarchie de gestion du risque de première espèce. Aucun ajustement de multiplicité des tests n'a été appliqué sur ces analyses ; les résultats sont donc présentés à titre informatif car de nature exploratoire.

Au total, 345/776 (44,5%) patients étaient non contrôlés malgré une dose élevée de CSI et présentaient un taux d'éosinophiles  $\geq 150$  cellules/ $\mu$ l ou une mesure de FeNO  $\geq 20$  ppb. Parmi ces patients :

- 67/150 (44,7%) appartenaient au groupe dupilumab 200 mg Q2W (toutes les 2 semaines) ;
- 69/157 (43,9%) appartenaient au groupe dupilumab 300 mg Q2W ;
- 63/154 (40,9%) appartenaient au groupe dupilumab 200 mg Q4W ;
- 74/157 (47,1%) appartenaient au groupe dupilumab 300 mg Q4W (toutes les 4 semaines) ;
- 72/158 (45,6%) appartenaient placebo.

Dans la population de l'indication de l'AMM, les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les 5 groupes de traitement et comparables à celles de la population ITT à l'exception de la dose de CSI/LABA qui était élevée pour tous les patients de l'analyse complémentaire de DRI12544.

Les résultats d'efficacité dans cette sous-population sont présentés dans le Tableau 3 ci-dessous et suggèrent :

- un VEMS pré-bronchodilatateur de +290 ml observé dans le groupe dupilumab par rapport à l'inclusion et de +20 ml dans le groupe placebo ;
- un taux d'exacerbations sévères de 0,410 dans le groupe dupilumab et de 1,503 dans le groupe placebo. Ceci correspond à une réduction du risque d'exacerbations sévères de 72,7% dans le groupe dupilumab par rapport au groupe placebo, soit 1,1 exacerbation évitée en moyenne par an et par patient dans le groupe dupilumab par rapport au groupe placebo ;
- un contrôle de l'asthme évalué par la variation du score ACQ-5 à S24 par rapport à l'inclusion avec un score de -1,50 dans le groupe dupilumab versus -1,02 dans le groupe placebo ;
- un score de la qualité de vie sur le score AQLQ de 1,07 pour le groupe dupilumab et de 0,75 dans le groupe placebo.



**Tableau 3 : Résultats sur les critères d'efficacité dans la population de l'AMM**

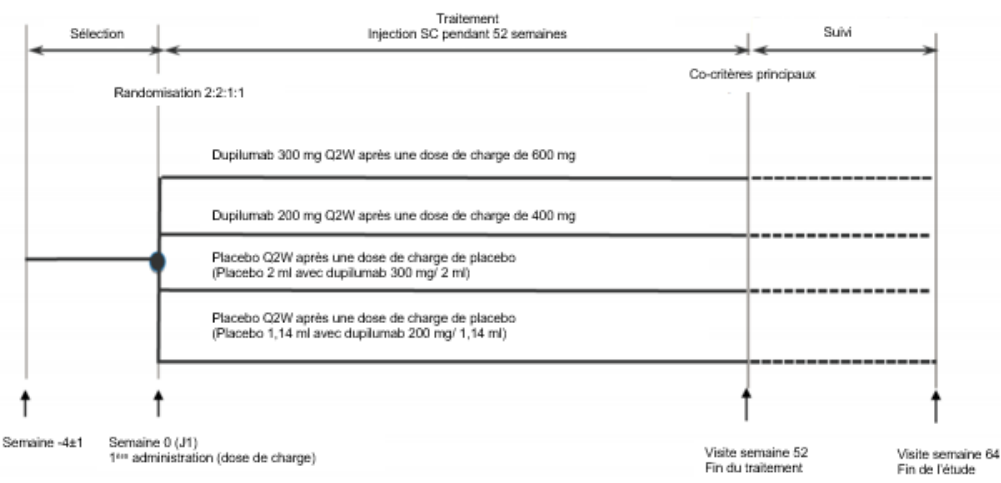
	dupilumab 200 mg Q2W (N=67)	Placebo (N=72)
Variation du VEMS (litres) pré-bronchodilatateur	0,29	0,02
Différence de moyenne des moindres carrés	0,27	
Taux annualisé d'exacerbations sévères sur 24 semaines	0,410	1,503
Risque relatif	0,273	
Variation du score ACQ-5	-1,50	-1,02
Différence de moyenne des moindres carrés	-0,48	
Variation du score AQLQ	1,07	0,75
Différence de moyenne des moindres carrés	0,32	

## 7.1.2 Etude de phase III QUEST – EFC13579<sup>17</sup>

### 7.1.2.1 Méthodologie de l'étude QUEST

Référence	Etude QUEST – EFC13579
<b>Objectif principal</b>	Evaluer l'efficacité du dupilumab administré par voie sous cutané pendant 52 semaines chez des patients atteints d'asthme modéré à sévère non contrôlé.
<b>Méthode</b>	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles.
<b>Date, durée</b>	Date de recrutement du 1 <sup>er</sup> patient : 27/04/2015 Durée de l'étude : 67 à 69 semaines au total pour chaque patient. L'étude était divisée en 3 périodes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 (±1) semaines de sélection ;</li> <li>- Puis 52 semaines de traitement ;</li> <li>- et 12 semaines de suivi sans traitement.</li> </ul>
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	331 centres dans 22 pays (Afrique du Sud, Allemagne, Argentine, Australie, Brésil, Canada, Chili, Colombie, Corée du Sud, Espagne, Etats-Unis, France [10 centres, 30 patients], Hongrie, Italie, Japon, Mexique, Pologne, Royaume-Uni, Russie, Taiwan, Turquie et Ukraine).
<b>Critères d'inclusion</b>	Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adultes et adolescents ≥ 12 ans, présentant un diagnostic d'asthme ≥ 12 mois, selon les recommandations GINA 2014. L'inclusion des patients n'a pas été basée sur les taux de biomarqueurs spécifiques de l'asthme de type 2 (taux d'éosinophiles, FeNO...);</li> <li>- Traitement en cours avec une dose moyenne ou forte de corticostéroïdes inhalés (CSI (propionate de fluticasone (≥ 250 µg 2 fois par jour) ou une dose quotidienne correspondante de CSI jusqu'à une dose maximale de 2 000 µg/j ou équivalent) en combinaison avec un second traitement de fond (LABA, LTRA) pendant au moins 3 mois avec une dose stable au moins un mois avant la visite 1. Un 3<sup>ème</sup> traitement complémentaire était autorisé ;</li> <li>- VEMS pré-bronchodilatateur ≤ 80% de la valeur théorique pour les adultes et ≤ 90% pour les adolescents ;</li> <li>- Score ACQ-5 ≥ 1,5 ;</li> <li>- Au moins un traitement avec des corticostéroïdes systémiques (oral ou parentéral) ou une hospitalisation ou une visite aux urgences pour une aggravation de l'asthme de cours de l'année précédente.</li> </ul>
<b>Critères de non inclusion</b>	Les principaux critères de non inclusion étaient les suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- BPCO ou autres maladies pulmonaires (fibrose pulmonaire idiopathique, syndrome de Churg-Strauss) qui pourrait altérer la fonction pulmonaire ;</li> <li>- Exacerbation d'asthme sévère (définie par une aggravation de l'asthme conduisant à un traitement d'urgence, une hospitalisation ou un traitement avec des corticostéroïdes systémiques) 1 mois avant la visite de sélection jusqu'à la visite d'inclusion ;</li> <li>- Tabagisme ou arrêt du tabagisme dans les 6 mois, ancien fumeur avec des antécédents de tabagisme &gt; 10 paquets-années.</li> </ul>

<sup>17</sup>Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2018;378(26):2486-2496

<p><b>Schéma de l'étude</b></p>														
<p><b>Traitements</b></p>	<p>Les patients sélectionnés étaient randomisés avec un ratio 2 : 2 : 1 : 1 pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dupilumab 200 mg Q2W (toutes les 2 semaines) avec une dose de charge de 400 mg à J1 ;</li> <li>- dupilumab 300 mg Q2W avec une dose de charge de 600 mg à J1 ;</li> <li>- placebo 200 mg Q2W</li> <li>- placebo 300 mg Q2W</li> </ul> <p>La randomisation était stratifiée selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'âge des patients (&lt; 18 ans, ≥ 18 ans) à l'inclusion ;</li> <li>- Le taux d'éosinophiles sanguins (&lt;300 cellules/μl, ≥ 300 cellules/μl) à l'inclusion ;</li> <li>- La dose de CSI (moyenne, élevée) ;</li> <li>- Le pays.</li> </ul> <p>Les patients continuaient leur traitement de fond constitué d'une dose moyenne à élevée de CSI associée à un deuxième traitement (LABA, antileucotriènes [LTRA], antagoniste muscarinique à longue durée d'action [LAMA], ...). Un 3<sup>ème</sup> traitement était autorisé. L'utilisation de bêta-agonistes de courte durée d'action était autorisée si nécessaire.</p>													
<p><b>Critère de jugement principal</b></p>	<table border="1" data-bbox="383 1176 1428 1444"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Co-critères principaux :</th> <th colspan="2">Ordre de l'analyse hiérarchique</th> </tr> <tr> <th colspan="2">dupilumab</th> </tr> <tr> <th>200 mg Q2W</th> <th>300 mg Q2W</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Taux annualisé d'exacerbations sévères sur 52 semaines de traitement</td> <td>3</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Variation en valeur absolue du VEMS pré-bronchodilatateur à la 12<sup>ème</sup> semaine versus inclusion</td> <td>4</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> <p>Une exacerbation était définie par l'aggravation de l'asthme incluant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'utilisation de corticostéroïdes systémiques ≥ 3 jours ;</li> <li>- Une hospitalisation ou une visite aux urgences en raison d'un asthme nécessitant des corticoïdes systémiques.</li> </ul>	Co-critères principaux :	Ordre de l'analyse hiérarchique		dupilumab		200 mg Q2W	300 mg Q2W	Taux annualisé d'exacerbations sévères sur 52 semaines de traitement	3	1	Variation en valeur absolue du VEMS pré-bronchodilatateur à la 12 <sup>ème</sup> semaine versus inclusion	4	2
Co-critères principaux :	Ordre de l'analyse hiérarchique													
	dupilumab													
	200 mg Q2W	300 mg Q2W												
Taux annualisé d'exacerbations sévères sur 52 semaines de traitement	3	1												
Variation en valeur absolue du VEMS pré-bronchodilatateur à la 12 <sup>ème</sup> semaine versus inclusion	4	2												
<p><b>Parmi les critères de jugement secondaires</b></p>	<p>Un total de 24 critères de jugement secondaires hiérarchisés a été retenu.</p> <table border="1" data-bbox="383 1646 1428 1960"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Critères secondaires sélectionnés pour l'analyse hiérarchique</th> <th colspan="2">Ordre de l'analyse hiérarchique</th> </tr> <tr> <th colspan="2">dupilumab</th> </tr> <tr> <th>200 mg Q2W</th> <th>300 mg Q2W</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Variation en pourcentage du VEMS pré-bronchodilatateur à la 12<sup>ème</sup> semaine versus inclusion</td> <td>11</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Taux annualisé d'exacerbations sévères sur 52 semaines de traitement dans le sous-groupe de patients avec un taux d'éosinophiles à l'inclusion ≥ 150 cellules/μl</td> <td>12</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table>	Critères secondaires sélectionnés pour l'analyse hiérarchique	Ordre de l'analyse hiérarchique		dupilumab		200 mg Q2W	300 mg Q2W	Variation en pourcentage du VEMS pré-bronchodilatateur à la 12 <sup>ème</sup> semaine versus inclusion	11	5	Taux annualisé d'exacerbations sévères sur 52 semaines de traitement dans le sous-groupe de patients avec un taux d'éosinophiles à l'inclusion ≥ 150 cellules/μl	12	6
Critères secondaires sélectionnés pour l'analyse hiérarchique	Ordre de l'analyse hiérarchique													
	dupilumab													
	200 mg Q2W	300 mg Q2W												
Variation en pourcentage du VEMS pré-bronchodilatateur à la 12 <sup>ème</sup> semaine versus inclusion	11	5												
Taux annualisé d'exacerbations sévères sur 52 semaines de traitement dans le sous-groupe de patients avec un taux d'éosinophiles à l'inclusion ≥ 150 cellules/μl	12	6												

Variation du VEMS pré-bronchodilatateur à la 12ème semaine dans le sous-groupe de patients avec un taux d'éosinophiles à l'inclusion $\geq 150$ cellules/ $\mu$ l	13	7
Taux annualisé d'exacerbations sévères sur 52 semaines de traitement dans le sous-groupe de patients avec un taux d'éosinophiles à l'inclusion $\geq 300$ cellules/ $\mu$ l	14	8
Variation du VEMS pré-bronchodilatateur à la 12ème semaine dans le sous-groupe de patients avec un taux d'éosinophiles à l'inclusion $\geq 300$ cellules/ $\mu$ l	15	9
Taux annualisé d'exacerbations sévères sur 52 semaines de traitement dans le sous-groupe de patients avec un taux d'éosinophiles à l'inclusion $< 300$ cellules/ $\mu$ l	16	10
Taux annualisé d'exacerbations sévères sur 52 semaines de traitement dans le sous-groupe de patients avec forte dose de CSI à l'inclusion	22	17
Variation du VEMS pré-bronchodilatateur à la 12ème semaine dans le sous-groupe de patients avec forte dose de CSI à l'inclusion	23	18
Variation par rapport à l'inclusion du score global AQLQ à S24	24	19
Variation par rapport à l'inclusion du score global AQLQ à S24 dans le sous-groupe de patients avec un taux d'éosinophiles à l'inclusion $\geq 300$ cellules/ $\mu$ l	25	20
Variation par rapport à l'inclusion du score ACQ-5 à S 24	26	21
Taux annualisé d'exacerbations sévères sur les 52 semaines de traitement conduisant à une hospitalisation ou une visite aux urgences	28	27
Variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-bronchodilatateur à la 12ème semaine dans le sous-groupe de patients avec un taux d'éosinophiles à l'inclusion $< 300$ cellules/ $\mu$ l	30	29

D'autres critères secondaires n'ont pas fait partie de l'analyse hiérarchique

**Calcul du nombre de sujets nécessaires**

La détermination de la taille de l'échantillon était basée sur la comparaison entre le groupe 300 mg Q2W et le groupe placebo correspondant, au regard des 2 co-critères principaux. Taux annualisé d'exacerbations sévères sur 52 semaines de traitement : en supposant que le nombre d'exacerbations sévères de l'asthme suit une distribution binomiale et un taux annualisé d'exacerbations sévères sous placebo de 0.6 avec un ratio de randomisation de 2:2:1:1, il était prévu de randomiser 1 638 patients (546 pour chaque dose de dupilumab et 273 pour chaque groupe placebo correspondant) pour détecter une réduction du risque relatif de 55% (taux annualisé attendu de 0,27 dans chaque groupe dupilumab) avec une puissance de 99% et un risque  $\alpha$  bilatéral de 0,05. En supposant que 42% des patients présentaient un taux d'éosinophiles  $\geq 300$  cellules/ $\mu$ l à l'inclusion, un nombre total de 690 patients (230 dans le groupe dupilumab 300 mg Q2W et 115 dans le groupe placebo correspondant) permettait une puissance de 91% pour détecter une réduction du risque relatif de 55% au sein de ce sous-groupe.

Variation en valeur absolue du VEMS pré-bronchodilatateur à la 12ème semaine versus inclusion : en supposant une déviation standard de 0,5 l, l'inclusion de 1 638 patients (546 pour chaque dose de dupilumab et 273 pour chaque groupe placebo correspondant) devait permettre de détecter une différence par rapport à l'inclusion de 0,15 l du VEMS pré-bronchodilatateur à la 12ème semaine avec une puissance de 98% pour l'ensemble des patients. Un total de 690 patients avec un taux d'éosinophiles  $\geq 300$  cellules/ $\mu$ l à l'inclusion devait permettre de détecter une différence de 0,18 l avec une puissance de 88%.

Le recrutement devait continuer jusqu'à ce qu'au moins 1 638 patients soient randomisés dont 690 avec un taux d'éosinophiles  $\geq 300$  cellules/ $\mu$ l, environ 819 patients avec une dose moyenne de CSI, et environ 84 adolescents.

<b>Méthode d'analyse statistique</b>	<p>Les analyses d'efficacité ont été conduites en intention de traiter (ITT).  Analyse statistique des co-critères principaux</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un modèle de régression binomiale négative a été utilisé pour l'analyse du taux annualisé d'exacerbations sévères. La variable réponse était le nombre total d'événements survenant pendant les 52 semaines ; les covariables étaient : le groupe de traitement, l'âge, la région, le taux d'éosinophiles à l'inclusion, la dose de CSI à l'inclusion et le nombre d'exacerbations sévères durant l'année précédant l'étude.</li> <li>- Un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) a été utilisé pour l'évaluation de la variation en valeur absolue du VEMS pré-bronchodilatateur.</li> </ul> <p>Analyse des critères secondaires hiérarchisés selon l'ordre prédéfini dans le tableau ci-dessus.</p>
<b>Populations d'analyse</b>	<p>La population d'analyse principale des critères d'efficacité était la population ITT, définie par l'ensemble des patients randomisés.  La population de tolérance était définie par l'ensemble des patients randomisés exposés aux traitements de l'étude indépendamment de la quantité de traitement administré.</p>

### 7.1.2.2 Résultats de l'étude QUEST

#### ► Effectifs

Au total, 1 902 patients ont été randomisés (population ITT). La population randomisée et traitée comprenait 1 897 patients (population de tolérance) dont 107 adolescents (âge ≥ 12 ans et < 18 ans).

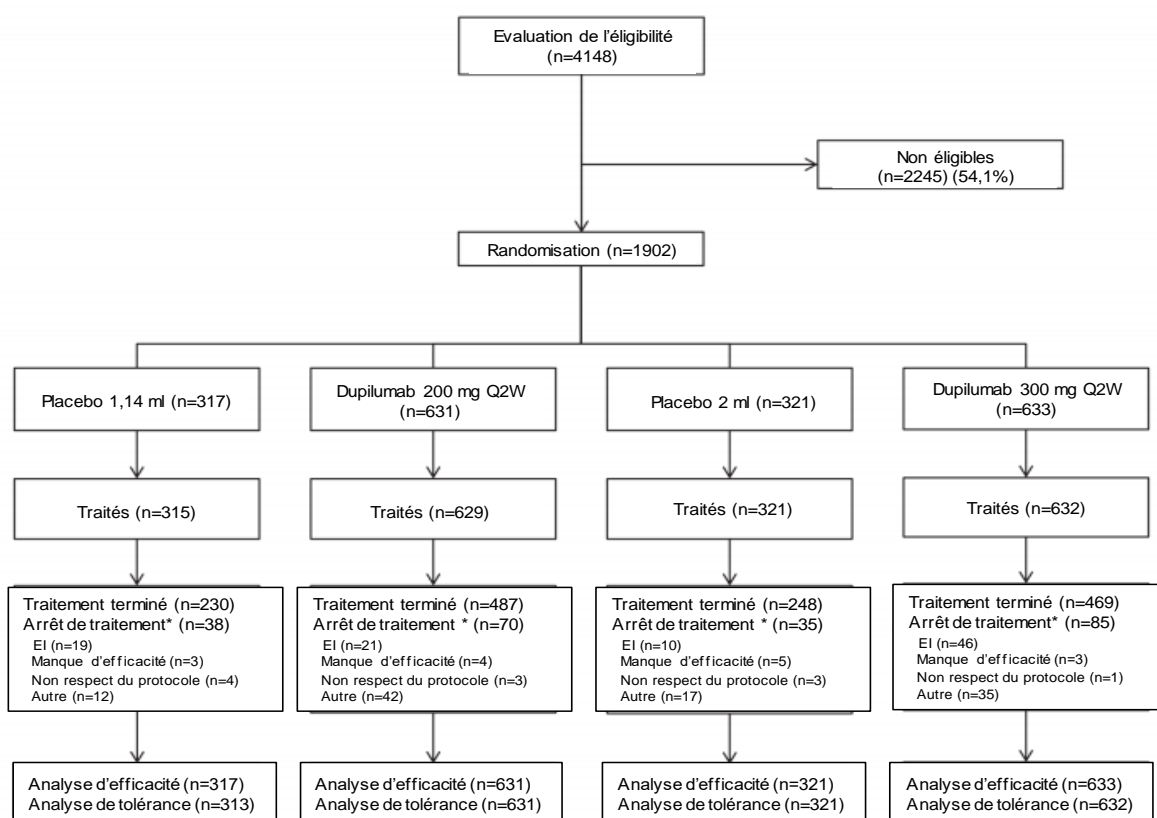


Figure 2 : Distribution des patients de l'étude QUEST

#### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude QUEST à l'inclusion sont présentées dans le Tableau 4 ci-après. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les 4 groupes de traitement.

Les patients étaient âgés en moyenne de 47,9 ans et la population était composée à 62,9% de femmes.

Cette population correspond à des patients souffrant d'asthme sévère mal contrôlé (évalué par l'ACQ), présentant environ 2 exacerbations sévères l'année précédente, une fonction pulmonaire altérée (évaluée par le VEMS) malgré des traitements inhalés à forte dose.

Ces patients ne recevaient pas de corticoïdes oraux (CSO), seule le groupe dupilumab 200 mg correspond à la posologie de l'AMM.

Comme pour l'étude précédente, l'inclusion des patients dans cette étude n'a pas été réalisée selon des biomarqueurs de l'inflammation de type 2, tels que le taux d'éosinophiles ou la FeNO. Il est rappelé que l'EMA a restreint l'indication de l'AMM du dupilumab à ces patients ayant une inflammation de type 2 caractérisée par une élévation des éosinophiles sanguins ( $\geq 150$  cellules/ $\mu\text{L}$ ) et/ou une mesure importante du FeNO (FeNO  $\geq 20$  ppb).

**Tableau 4 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude QUEST**

	dupilumab 200 mg (N=631)	Placebo du dupilumab 200 (N=317)	dupilumab 300 mg (N=633)	Placebo du dupilumab 300 (N=321)	Population totale (N=1 902)
<b>Caractéristiques démographiques</b>					
Age – années moyenne	47,9	48,2	47,7	48,2	47,9
Femmes-n (%)	387 (61,3)	198 (62,5)	394 (62,2)	218 (67,9)	1197 (62,9)
Adolescents-n (%)	34 (5,4)	21 (6,6)	34 (5,4)	18 (5,6)	107 (5,6)
<b>Caractéristiques cliniques</b>					
Age de début de l'asthme-années moyenne	27,1	27,2	26,6	27,4	27,0
Doses de CSI utilisés-n (%)					
doses élevées de CSI –n (%)	317 (50,2)	172 (54,3)	323 (51,0)	167 (52,0)	979 (51,5)
doses modérées de CSI –n (%)	310 (49,1)	144 (45,4)	303 (47,9)	151 (47,0)	908 (47,7)
Nombre d'exacerbations sévères l'année précédente moyenne $\pm$ ET	2,07 $\pm$ 2,66	2,07 $\pm$ 1,58	2,02 $\pm$ 1,86	2,31 $\pm$ 2,07	2,09 $\pm$ 2,15
VEMS pré-bronchodilatateur-litres Moyenne $\pm$ ET	1,78 $\pm$ 0,62	1,76 $\pm$ 0,61	1,78 $\pm$ 0,60	1,75 $\pm$ 0,57	1,78 $\pm$ 0,60
% de la valeur théorique du VEMS moyenne $\pm$ ET	58,38 $\pm$ 13,52	58,43 $\pm$ 13,22	58,51 $\pm$ 13,52	58,35 $\pm$ 13,87	58,43 $\pm$ 13,52
<b>Biomarqueurs</b>					
Nombre d'éosinophiles sanguins- cellules/ $\mu\text{l}$ moyenne $\pm$ ET	350 $\pm$ 350	370 $\pm$ 340	350 $\pm$ 370	390 $\pm$ 420	360 $\pm$ 370
Médiane (min-max)	250 (0 ; 3600)	270 (0 ; 2200)	250 (0 ; 4300)	270 (0 ; 3600)	260 (0 ; 4300)
Nombre de patients par taux d'éosinophiles (cellules/ $\mu\text{l}$ ) - n (%)					
<150	193 (30,6)	85 (26,8)	181 (28,6)	83 (25,9)	542 (28,5)
$\geq 150$ -<300	173 (27,5)	84 (26,5)	175 (27,6)	95 (29,7)	527 (27,7)
$\geq 300$	264 (41,9)	148 (46,7)	277 (43,8)	142 (44,4)	831 (43,7)
FeNO-ppb moyenne $\pm$ ET	34,45 $\pm$ 34,91	34,47 $\pm$ 28,54	34,01 $\pm$ 29,74	38,39 $\pm$ 38,00	34,97 $\pm$ 32,85
Médiane (min-max)	23,00 (3,0 ; 387,0)	26,00 (3,0 ; 197,0)	24,00 (4,0 ; 202,0)	27,00 (5,0 ; 351,0)	25,00 (3,0 ; 387,0)

#### ► Résultats sur les critères d'efficacité dans la population ITT

Les résultats relatifs aux co-critères principaux sont présentés dans le Tableau 5, la séquence hiérarchique ayant été respectée.

Les patients recevant du dupilumab 200 mg ont eu un taux annualisé d'exacerbations sévères inférieur comparativement aux patients du groupe placebo : 0,456 dans le groupe dupilumab et 0,871 dans le groupe placebo,  $p < 0,0001$ . Une amélioration de +320 ml du VEMS pré bronchodilatateur a été observée dans le groupe dupilumab 200 mg par rapport à l'inclusion et de +180ml dans le groupe placebo.

**Tableau 5 : Résultats des co-critères principaux– Procédure d'analyse hiérarchique**

	dupilumab 200 mg (N=631)	Placebo (N=317)	Différence dupilumab 200 versus placebo	dupilumab 300 mg (N=633)	Placebo (N=321)	Différence dupilumab 300 versus placebo
<b>Taux annualisé d'exacerbations sévères sur 52 semaines de traitement</b>						
Valeurs	0,456	0,871	0,523	0,524	0,970	0,540
IC <sub>95%</sub>			0,413 ; 0,662			0,430 ; 0,680
p			<0,0001			<0,0001
<b>Variation du VEMS pré-bronchodilatateur (litres) à la 12ème semaine versus inclusion</b>						
Valeurs	0,32	0,18	0,14	0,34	0,21	0,13
IC <sub>95%</sub>			0,08 ; 0,19			0,08 ; 0,18
p			<0,0001			<0,0001

Pour le critère de jugement relatif aux exacerbations sévères, les différences étaient exprimées en risque relatif. Pour l'autre critère de jugement principal, les différences étaient exprimées en différence moyenne des moindres carrés.

Compte tenu de l'arrêt de l'analyse hiérarchique avant l'analyse pour le groupe dupilumab 200 mg Q2W, aucune évaluation statistique n'a pu être réalisée dans ce groupe sur les critères secondaires. Après rupture de l'analyse hiérarchique, les critères sont considérés comme exploratoires, ils sont donc présentés à titre indicatif. Ils suggèrent :

- un taux annualisé d'exacerbations sévères sur 52 semaines chez les patients avec une éosinophilie  $\geq 150$  cellules/ $\mu$ l de 0,445 dans le groupe dupilumab 200 mg Q2W et de 1,007 dans le groupe placebo ;
- une variation du VEMS pré-bronchodilatateur à la 12ème semaine chez les patients avec une éosinophilie  $\geq 150$  cellules/ $\mu$ l de 0,36 L dans le groupe dupilumab 200 mg Q2W et de 0,18 l dans le groupe placebo.

#### ► Résultats sur les critères d'efficacité dans la population de l'AMM

Comme pour l'étude DRI12544, des analyses complémentaires ont été réalisées afin d'évaluer l'efficacité du dupilumab dans la population de l'indication de l'AMM.

Dans cette sous-population, les résultats, sans ajustement de multiplicité des tests, sont présentés ci-dessous à titre informatif car de nature exploratoire.

Au total, 814/1 902 (42,8%) patients étaient non contrôlés malgré une dose élevée de CSI et avaient un taux d'éosinophiles  $\geq 150$  cellules/ $\mu$ l ou une mesure de FeNO  $\geq 20$  ppb. Parmi ces patients :

- 258/631 (40,9%) appartenaient au groupe dupilumab 200 mg Q2W (toutes les 2 semaines) ;
- 144/317 (45,4%) appartenaient au groupe placebo 200 mg Q2W ;
- 269/633 (42,5%) appartenaient au groupe dupilumab 300 mg Q2W ;
- 143/321 (44,5%) appartenaient placebo au groupe 300 mg Q2W.

Dans la population de l'indication de l'AMM, les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les 4 groupes de traitement et comparables à celles de la population ITT à l'exception de la dose de CSI/LABA qui était élevée pour tous les patients de l'analyse complémentaire de QUEST.

Les résultats d'efficacité dans cette sous-population sont présentés dans le Tableau 6 ci-dessous. Ils suggèrent :

- un taux d'exacerbations sévères de 0,534 dans le groupe dupilumab versus 1,125 dans le groupe placebo. Ceci correspond à une réduction du risque d'exacerbations sévères de 52,5% dans le groupe dupilumab par rapport au groupe placebo, soit 0,591 exacerbation évitée en moyenne par an et par patient dans le groupe dupilumab par rapport au groupe placebo ;
- une amélioration de +330 ml du VEMS pré bronchodilatateur observée dans le groupe dupilumab par rapport à l'inclusion et de +180 ml dans le groupe placebo, soit une différence de moyenne des moindres carrés +140 ml par rapport au placebo. Cette différence est de faible pertinence clinique.

**Tableau 6 : Résultats sur les critères d'efficacité dans la population de l'AMM de l'étude QUEST**

	dupilumab 200 mg Q2W (N=258)	Placebo (N=144)
<b>Taux annualisé d'exacerbations sévères sur 52 semaines</b>		
Taux annualisé d'exacerbations sévères sur 52 semaines	0,534	1,125
Risque relatif	0,475	
<b>Variation du VEMS (litres) pré-bronchodilatateur</b>		
Variation du VEMS (litres) pré-bronchodilatateur	0,33	0,18
Différence de moyenne des moindres carrés	0,14	

### 7.1.3 Etude de phase III VENTURE – EFC13691<sup>18</sup>

#### 7.1.3.1 Méthodologie de l'étude VENTURE

Référence	Etude VENTURE – EFC13691
<b>Objectif principal</b>	Evaluer l'efficacité du dupilumab sur la réduction de la dose de CSO chez les patients souffrant d'asthme cortico-dépendant.
<b>Méthode</b>	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles.
<b>Date, durée</b>	Date de recrutement du 1 <sup>er</sup> patient : 15/10/2015 ; Durée de l'étude : l'étude était divisée en 3 périodes sur une durée totale de 44 à 46 semaines pour chaque patient : <ul style="list-style-type: none"> <li>- jusqu'à 10 semaines de sélection ;</li> <li>- puis 24 semaines de traitement ;</li> <li>- et 12 semaines de suivi sans traitement.</li> </ul>
<b>Cadre et de lieu de l'étude</b>	68 centres dans 17 pays (Argentine, Belgique, Brésil, Canada, Chili, Colombie, Espagne, Etats-Unis, Hongrie, Israël, Italie, Mexique, Pays-Bas, Pologne, Roumanie, Russie, et Ukraine).
<b>Critères d'inclusion</b>	Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- adultes et adolescents ≥ 12 ans, présentant un diagnostic d'asthme pendant ≥ 12 mois selon les recommandations GINA 2014 ;</li> <li>- asthme sévère et documenté, avec un traitement de fond par CSO prescrit dans les 6 mois précédant la visite 1 et une dose stable de CSO pendant 4 semaines avant la visite 1. Les patients devaient recevoir 5 à 35 mg/jour de prednisone/prednisolone ou équivalent ;</li> <li>- traitement en cours avec une dose élevée de CSI (&gt; 500 µg de la dose quotidienne de propionate de fluticasone ou équivalent) + 1 LABA ou LTRA pendant au moins 3 mois avec une dose stable de CSI pendant 1 mois ou plus avant la visite 1. Un 3<sup>ème</sup> traitement de fond de l'asthme était autorisé ;</li> <li>- VEMS pré-bronchodilatateur ≤ 80% de la valeur théorique pour les adultes et ≤ 90% pour les adolescents.</li> </ul>
<b>Critère de non inclusion</b>	Le principal critère de non inclusion était une exacerbation sévère, définie par une aggravation de l'asthme conduisant à un traitement d'urgence, une hospitalisation ou à un traitement par corticoïdes systémiques à une dose 2 fois supérieure à la dose normale pendant au moins 3 jours, dans les 4 semaines précédant la visite 1.

<sup>18</sup> Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. N Engl J Med. 2018 28;378(26):2475-2485.

<p><b>Schéma de l'étude</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Période de traitement</b></p> <p style="text-align: center;">Dupilumab 300 mg Q2W</p> <p style="text-align: center;">Post-traitement</p> <p style="text-align: center;">R</p> <p style="text-align: center;">Phase d'optimisation de dose de CSO</p> <p style="text-align: center;">Placebo Q2W</p> <p style="text-align: center;">Phase d'induction</p> <p style="text-align: center;">Phase de réduction de dose de CSO</p> <p style="text-align: center;">Phase de maintenance</p> <p style="text-align: center;">Semaines 8 à -3 (Visite 1)    Semaine 0 (Visite 3)    Semaine 4 (Visite 5)    Semaine 20 (Visite 10)    Semaine 24 (EOT, Visite 11)    Semaine 36 (EOS, Visite 14)</p> <p>EOS: End of study; EOT: End of treatment; Q2W: toutes les 2 semaines; R: Randomisation</p>
<p><b>Traitements</b></p>	<p>Les patients sélectionnés étaient randomisés avec un ratio 1 :1 pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dupilumab : 300 mg (2 ml) Q2W (toutes les 2 semaines) après une dose de charge de 600 mg ;</li> <li>- placebo.</li> </ul> <p>La randomisation était stratifiée selon la dose ajustée de CSO (<math>\leq 10</math> mg/j et <math>&gt;10</math> mg/j) et par pays.</p> <p>Pendant la période de sélection des patients, le traitement par CSO a été remplacé par des doses comparables de prednisone ou de prednisolone. Les doses de prednisone ou de prednisolone étaient abaissées si l'asthme des patients restait contrôlé (déterminé par une variation du score ACQ-5 jusqu'à ce qu'une dose optimale de CSO soit atteinte pendant un maximum de 10 semaines). Pendant la phase de réduction de doses de CSO, les réductions étaient prévues toutes les 4 semaines et la dernière réduction pouvait avoir lieu jusqu'à la semaine 20. Pendant la phase de maintenance, la dose de CSO ne pouvait plus être réduite ; cependant l'investigateur pouvait maintenir ou augmenter la dose de CSO selon le niveau de contrôle de l'asthme.</p> <p>Le traitement de fond était constitué d'un CSI + 1 ou 2 traitements de fond de l'asthme (LABA, LAMA, LTRA, méthylxanthine).</p>
<p><b>Critère de jugement principal</b></p>	<p>Pourcentage de réduction de la dose de CSO prescrit par l'investigateur, à S24 par rapport à l'inclusion, tout en maintenant le contrôle de l'asthme.</p>
<p><b>Parmi les critères de jugement secondaires</b></p>	<p>Les principaux critères secondaires inclus dans la procédure d'analyse hiérarchique ont été :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pourcentage de patients atteignant une réduction d'au moins 50% de la dose de CSO à S24 par rapport à inclusion tout en maintenant le contrôle de l'asthme ;</li> <li>- pourcentage de patients atteignant une dose de CSO <math>&lt; 5</math>mg/j à S24 par rapport à l'inclusion tout en maintenant le contrôle de l'asthme.</li> </ul> <p>Autres critères secondaires inclus dans la procédure d'analyse hiérarchique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pourcentage de patients atteignant la réduction maximale de CSO à S24 tout en maintenant le contrôle de l'asthme ;</li> <li>- réduction absolue de la dose de CSO à S24 par rapport à l'inclusion tout en maintenant le contrôle de l'asthme.</li> </ul> <p>Dix autres critères de jugement secondaires d'efficacité n'ont pas été inclus dans la procédure d'analyse hiérarchique.</p>
<p><b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b></p>	<p>Le calcul de la taille de l'échantillon était basé sur la comparaison entre le dupilumab 300 mg et le placebo au regard du critère de jugement principal et un des critères secondaires principaux (pourcentage de patients atteignant une réduction d'au moins 50% de la dose de CSO à S24 par rapport à inclusion tout en maintenant le contrôle de l'asthme).</p> <p>Pour la réduction de la dose CSO à S24, il était prévu, sur la base d'une déviation standard de 50%, de randomiser 90 patients par groupe pour détecter une différence entre les groupes de traitement de 27% avec une puissance de 94% et un risque <math>\alpha</math> bilatéral de 0,05.</p> <p>Pour le critère secondaire principal, le pourcentage de patients atteignant une réduction d'au moins 50% de la dose de CSO à S24, il était prévu avec la même taille d'échantillon de 90 patients randomisés dans chaque groupe, de détecter</p>



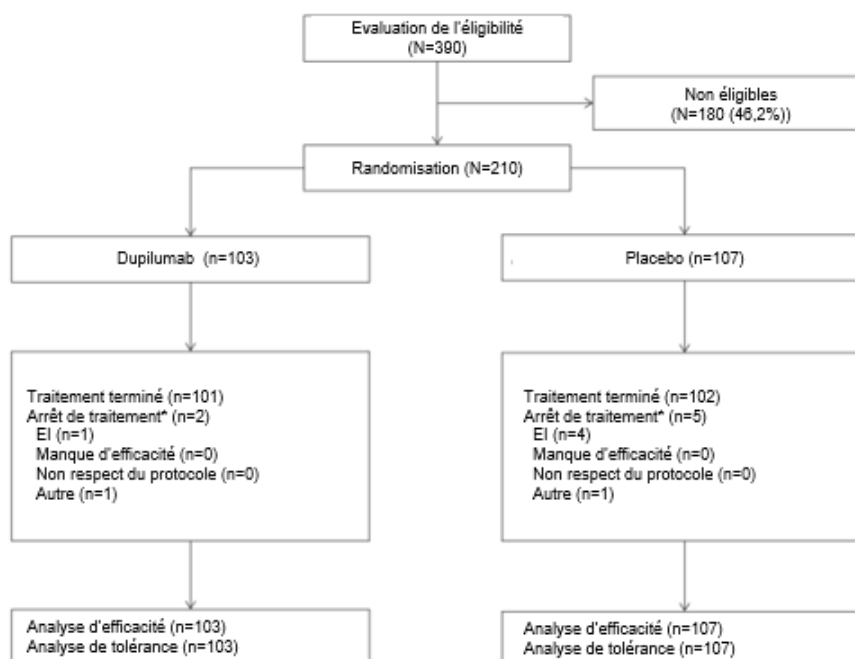
	avec une puissance de 81% et un risque $\alpha$ bilatéral de 0,05, une différence entre les groupes de traitement de 21% avec un taux de 33% attendu sous placebo.
<b>Méthode d'analyse statistique</b>	Une analyse de covariance a été utilisée pour l'analyse du critère principal d'efficacité (modèle ANCOVA). La variable réponse était le pourcentage de réduction de la dose de CSO à la S24. La différence entre les traitements était testée avec un risque $\alpha$ bilatéral de 0,05. Un modèle de régression logistique a été utilisé pour l'analyse des critères secondaires principaux. Les analyses de tolérance étaient descriptives.
<b>Populations d'analyse</b>	La population d'analyse principale des critères d'efficacité était la population ITT, définie par l'ensemble des patients randomisés. La population de tolérance était définie par l'ensemble des patients randomisés exposés aux traitements de l'étude indépendamment de la quantité de traitement administré.

### 7.1.3.2 Résultats de l'étude VENTURE

#### ► Effectifs

La population d'analyse de l'efficacité (population en ITT) était constituée de 210 patients : 103 patients dans le groupe dupilumab 300 mg et 107 patients dans le groupe placebo, comme la population de tolérance.

La distribution des patients de l'étude VENTURE est présentée dans la Figure 3.



\* : Arrêt de traitement pendant la période de traitement de 24 semaines.

**Figure 3 : Distribution des patients de l'étude VENTURE**

#### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude VENTURE à l'inclusion sont présentées dans le Tableau 7.

Les principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les 2 groupes de traitement.

Les patients étaient âgés en moyenne de 51,3 ans et la population était composée de 60,5% de femmes. Cette population correspond à des patients souffrant d'asthme sévère mal contrôlé, présentant environ 2 exacerbations sévères l'année précédente, une fonction pulmonaire altérée malgré des traitements inhalés à forte dose. La dose quotidienne de CSO est élevée.

La posologie étudiée correspond à celle de l'AMM pour les patients cortico-dépendants : 300 mg toutes les 2 semaines après une dose de charge de 600 mg.

Comme pour les études précédentes, l'inclusion des patients dans cette étude n'a pas été réalisée selon des biomarqueurs de l'inflammation de type 2, tels que le taux d'éosinophiles ou la FeNO. Il est rappelé que l'EMA a restreint l'indication de l'AMM du dupilumab à ces patients ayant une inflammation de type 2 caractérisée par une élévation des éosinophiles sanguins ( $\geq 150$  cellules/ $\mu\text{L}$ ) et/ou une mesure importante du FeNO (FeNO  $\geq 20$  ppb). L'étude n'a donc pas été réalisée dans la même population que celle définie par l'AMM.

**Tableau 7 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude VENTURE**

	dupilumab 300 mg (N=103)	placebo 2,00 ml (N=107)	population totale (N=210)
<b>Caractéristiques démographiques</b>			
Age – années moyenne	51,9	50,7	51,3
Nombre de patients < 18 ans-n	1	2	3
Femmes-n (%)	62 (60,2)	65 (60,7)	127 (60,5)
<b>Caractéristiques cliniques</b>			
Age de début de l'asthme - années moyenne	31,2	31,6	31,4
Nombre d'exacerbations sévères l'année précédente (année) moyenne $\pm$ ET	2,01 $\pm$ 2,08	2,17 $\pm$ 2,24	2,09 $\pm$ 2,16
Nécessitant une hospitalisation ou une visite aux urgences moyenne $\pm$ ET	1,04 $\pm$ 1,83	1,00 $\pm$ 1,40	1,02 $\pm$ 1,62
Dose de CSO quotidienne mg/j à la visite 1 moyenne $\pm$ ET	11,79 $\pm$ 6,40	11,83 $\pm$ 6,02	11,81 $\pm$ 6,20
Dose de CSO quotidienne optimale mg/j à l'inclusion moyenne $\pm$ ET	10,75 $\pm$ 5,90	11,75 $\pm$ 6,31	11,26 $\pm$ 6,12
$\leq 5$ mg /j moyenne $\pm$ ET	25 $\pm$ 24,3	18 $\pm$ 16,8	43 $\pm$ 20,5
VEEMS pré-bronchodilatateur-litres moyenne $\pm$ ET	1,53 $\pm$ 0,53	1,63 $\pm$ 0,61	1,58 $\pm$ 0,57
% de la valeur théorique moyenne $\pm$ ET	51,64 $\pm$ 15,28	52,69 $\pm$ 15,14	52,18 $\pm$ 15,18
<b>Biomarqueurs</b>			
Taux d'éosinophiles sanguins-cellules/ $\mu\text{L}$ moyenne $\pm$ ET médiane (min-max)	370 $\pm$ 320 280 (0-1800)	330 $\pm$ 300 240 (0-1500)	350 $\pm$ 310 260 (0-1800)
Nombre de patients par taux d'éosinophiles (cellules/ $\mu\text{L}$ ) - n (%)			
<150	22 (21,4)	38 (35,5)	60 (28,6)
$\geq 150$ -<300	33 (32,0)	28 (26,2)	61 (29,0)
$\geq 300$	48 (46,6)	41 (38,3)	89 (42,4)
FeNO-ppb moyenne $\pm$ ET médiane (min-max)	35,55 $\pm$ 28,34 28,00 (6,0-199,0)	39,62 $\pm$ 34,12 29,00 (2,0-195,0)	37,61 $\pm$ 31,38 28,5 (2,0-199,0)

#### ► Résultats sur les critères d'efficacité dans la population ITT

Les patients ayant reçu du dupilumab 300 mg ont eu un pourcentage moyen de réduction de dose de CSO à S24 (70,09%) plus important que dans le groupe placebo (41,85%), IC95% : [15,81-40,67],  $p < 0,0001$ . (Cf. Tableau 8.)

**Tableau 8 : Pourcentage de réduction de la dose de CSO à S24 par rapport à l'inclusion (critère principal)**

CSO (mg/j)	dupilumab 300 mg Q2W (N=103)	placebo (N=107)	Différence dupilumab versus placebo (IC <sub>95%</sub> )
<b>Pourcentage de réduction de la dose de CSO à S24 par rapport à l'inclusion</b>			
Moyenne $\pm$ ET	70,09 $\pm$ 4,90	41,85 $\pm$ 4,57	28,24 (IC <sub>95%</sub> : 15,81-40,67)
p			<0,0001

Les résultats de l'analyse hiérarchisée sur des critères secondaires ont montré :

- un pourcentage de patients atteignant une réduction  $\geq 50\%$  de la dose de CSO de 81% dans le groupe dupilumab et de 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 et de 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 par CSO de 52,8% dans le groupe dupilumab et de 29,2% dans le groupe placebo (OR=2,74 ; IC95% : [1,47 ; 5,10] ;  $p = 0,0015$ ).
- Les résultats de critères secondaires inclus dans la procédure d'analyse hiérarchique sont présentés dans le Tableau 9 ci-dessous :

**Tableau 9 : Résultats de critères secondaires de l'étude VENTURE**

	dupilumab 300 mg Q2W (N=103)	placebo (N=107)
<b>Patients atteignant une réduction <math>\geq 50\%</math> de la dose de CSO à S24 (critère secondaire principal)</b>		
Pourcentage	81,0%	53,3%
IC95%*	0,70 ; 0,87	0,40 ; 0,61
Odds ratio versus placebo (IC95%)	3,98 (2,06 ; 7,67)	
<b>Patients atteignant une dose de CSO <math>&lt; 5</math>mg/j à S24 (critère secondaire principal)</b>		
Pourcentage	72,9%	37,4%
IC95%*	0,58 ; 0,79	0,24 ; 0,44
Odds ratio versus placebo (IC95%)	4,48 (2,39 ; 8,39)	
<b>Pourcentage de patients ne nécessitant plus de traitement par CSO à S24</b>		
Pourcentage	52,8%	29,2%
IC95%*	0,36 ; 0,59	0,17 ; 0,35
Odds ratio versus placebo (IC95%)	2,74 (1,47 ; 5,10)	
<b>Réduction en valeur absolue de la dose de CSO à S24</b>		
Moyenne $\pm$ ET**	7,58 $\pm$ 0,58	4,77 $\pm$ 0,54
Différence moyenne vs. placebo (IC95%)	2,81 (1,33 ; 4,29)	

\* : Les différences étaient exprimées en Odds Ratio ; \*\* : Méthode des moindres carrés. La différence était exprimée en différence moyenne des moindres carrés.

Après rupture de l'analyse hiérarchique, les critères sont considérés comme exploratoires, ils sont donc présentés à titre indicatif. Ils suggèrent :

- un taux annualisé d'exacerbations sévères à 24 semaines de 0,649 dans le groupe dupilumab et de 1,597 dans le groupe placebo ;
- une variation du VEMS pré-bronchodilatateur à 24 semaines de 220 mL dans le groupe dupilumab et de 10 mL dans le groupe placebo.

Concernant la qualité de vie, la variation du score AQLQ à S24 a été de 0,89 $\pm$ 0,10 dans le groupe dupilumab 300 mg Q2W et de 0,54 $\pm$ 0,10 dans le groupe placebo, soit une différence de 0,35 (IC95%: 0,09 ; 0,62).

#### ► Résultats sur les critères d'efficacité dans la population de l'AMM

Comme dans les études précédentes, des analyses complémentaires ont évalué l'efficacité du dupilumab dans la population de l'AMM.

Ces analyses complémentaires post-hoc n'ont pas été incluses dans une hiérarchie de gestion du risque de première espèce. Aucun ajustement de multiplicité des tests n'a été appliqué sur ces analyses réalisées à titre informatif car de nature exploratoire.

Au total, 159/210 (75,7%) patients étaient non contrôlés malgré une dose élevée de CSI et présentaient un taux d'éosinophiles  $\geq 150$  cellules/ $\mu$ l ou une mesure de FeNO  $\geq 20$  ppb. Parmi ces patients :

- 80/103 (77,7%) appartenaient au groupe dupilumab 300 mg Q2W (toutes les 2 semaines) ;
- 79/107 (73,8%) appartenaient au groupe placebo.

Dans la population de l'AMM, les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les 2 groupes de traitement et comparables à celles de la population ITT.

Les résultats d'efficacité dans cette sous-population sont présentés dans le Tableau 10 ci-dessous.

Ils suggèrent :

- un pourcentage moyen de réduction de la dose de CSO à S24 plus important dans le groupe dupilumab (71%) versus placebo (39,6%), soit une différence de 31,4% versus placebo ;
- un pourcentage de patients atteignant une réduction d'au moins 50% de la dose de CSO à S24 plus important dans le groupe dupilumab (81%) par rapport au groupe placebo (48%) ;
- un pourcentage de patients atteignant une dose de CSO < 5 mg/j à S24 plus important dans le groupe dupilumab (70%) par rapport au groupe placebo (34%).

Par ailleurs, les résultats ont suggéré une amélioration de la qualité de vie à S24 par rapport à l'inclusion avec un score AQLQ de 0,98 dans le groupe dupilumab versus 0,57 dans le groupe placebo (différence de 0,41 (IC95% : [0,10, 0,72])).

**Tableau 10 : Résultats sur le critère principal et les 2 critères secondaires principaux dans la population de l'indication de l'AMM**

	dupilumab 300 mg Q2W (N=80)	placebo (N=79)
<b>Pourcentage de réduction de la dose de CSO à S24 par rapport à l'inclusion</b>		
Pourcentage	71,0%	39,6%
Différence de moyenne des moindres carrés (IC95%)	31,43 (17,44 ; 45,41)	
<b>Patients atteignant une réduction ≥ 50% de la dose de CSO à S24</b>		
Pourcentage	81%	48%
Odds ratio versus placebo (IC95%)	4,46 (2,06 ; 9,62)	
<b>Pourcentage de patients atteignant une dose de CSO &lt; 5mg/j à S24</b>		
Pourcentage	70%	34%
Odds ratio versus placebo (IC95%)	4,59 (2,22 ; 9,50)	

Sur d'autres 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.

## 07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études DRI12544, QUEST et VENTURE. Dans ces études, la qualité de vie a été évaluée à l'aide du score Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) par rapport à l'inclusion. Une variation de 0,5 point est considérée comme cliniquement significative. Le score varie de 1 (mauvaise qualité de vie) à 7 (bonne qualité de vie).

A titre informatif, dans la population de l'AMM, les résultats des études ont suggéré :

- dans l'étude DRI12544, aucune différence de la qualité de vie n'a été mise en évidence entre le dupilumab et le placebo ;
- dans l'étude VENTURE, une amélioration de la qualité de vie a été observée dans le groupe dupilumab (+0,98) par rapport au groupe placebo (+0,57), soit une différence de 0,41, en dessous du seuil de pertinence clinique.

Les résultats ne sont pas décrits dans l'étude QUEST en raison de la rupture de l'analyse hiérarchique avant l'évaluation du score AQLQ.

Au total, compte tenu de ces résultats et des mêmes réserves méthodologiques que pour l'analyse des résultats sur les autres critères de jugements dans la population de l'AMM, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces éléments.

## 07.3 Tolérance/Effets indésirables

### 7.3.1 Etude DRI12544

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) est présenté dans le Tableau 11.

**Tableau 11 : Nombre de patients ayant présenté au moins un événement indésirable**

	dupilumab 200 mg Q2W (N=148)	dupilumab 300 mg Q2W (N=156)	dupilumab 200 mg Q4W (N=150)	dupilumab 300 mg Q4W (N=157)	dupilumab (toutes doses combinées) (N=611)	placebo (N=158)
Patients ayant rapporté un EI, n (%)	119 (80,4%)	121 (77,6%)	113 (75,3%)	130 (82,8%)	483 (79,1%)	118 (74,7%)
Patients ayant rapporté un EIG, n (%)	10 (6,8%)	13 (8,3%)	6 (4,0%)	16 (10,2%)	45 (7,4%)	9 (5,7%)
Patients ayant rapporté un EI conduisant au décès, n (%)	0	0	0	2 (1,3%)	2 (0,3%)	0
Patients ayant rapporté un EI conduisant à un arrêt définitif du traitement, n (%)	6 (4,1%)	4 (2,6%)	7 (4,7%)	10 (6,4%)	27 (4,4%)	5 (3,2%)

EIG : événement indésirable grave

Les 2 EI suivants, érythème au site d'injection et grippe, ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo ( $\geq 5\%$  des patients dans le groupe dupilumab et avec une différence  $\geq 2\%$  par rapport au groupe placebo).

Les 4 EI suivants : infections des voies aériennes supérieures, céphalées, arthralgie et sinusite, ont été moins fréquemment rapportés dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo ( $\geq 5\%$  des patients dans le groupe placebo et avec une différence  $\geq 2\%$  par rapport au groupe dupilumab).

L'incidence des EI ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement a été supérieure dans les groupes dupilumab (toutes les doses combinées) 4,4% par rapport au groupe placebo : 3,2%. Les EI les plus fréquemment rapportés ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient :

- les réactions au site d'injection rapportées chez 5 patients dans les groupes dupilumab versus 0 patient dans le groupe placebo ;
- une augmentation du taux d'ALAT : 3 patients dans les groupes dupilumab versus 1 patient dans le groupe placebo.

L'incidence des événements indésirables graves (EIG) a été de 7,4% dans les groupes dupilumab (toutes les doses combinées) versus 5,7% dans le groupe placebo. Les EIG les plus fréquemment rapportés étaient des exacerbations sévères d'asthme nécessitant une hospitalisation chez 14 patients : 10 dans les groupes dupilumab versus 4 dans le groupe placebo).

Deux décès ont été rapportés dans les groupes dupilumab Q4W pendant la période de traitement. Aucun de ces décès n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude.

### 7.3.2 Etude QUEST

Le pourcentage de patients présentant au moins un EI est présenté dans le Tableau 12 ci-dessous.

**Tableau 12 : Nombre de patients ayant présenté au moins un événement indésirable**

	dupilumab 200 mg (N=631)	placebo (N=313)	dupilumab 300 mg (N=632)	placebo (N=321)	dupilumab (N=1 263)	placebo (N=634)
Patients ayant présenté un EI, n (%)	508 (80,5%)	257 (82,1%)	515 (81,5%)	270 (84,1%)	1 023 (81,0%)	527 (83,1%)
Patients ayant présenté un EIG, n (%)	49 (7,8%)	26 (8,3%)	55 (8,7%)	27 (8,4%)	104 (8,2%)	53 (8,4%)
Patients ayant présenté un EI conduisant au décès, n (%)	1 (0,2%)	3 (1,0%)	4 (0,6%)	0	5 (0,4%)	3 (0,5%)
Patients ayant présenté un EI conduisant à un arrêt définitif du traitement, n (%)	19 (3,0%)	19 (6,1%)	44 (7,0%)	10 (3,1%)	63 (5,0%)	29 (4,6%)

Les 2 EI suivants étaient plus fréquemment rapportés dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo ( $\geq 5\%$  des patients dans le groupe dupilumab et avec une différence  $\geq 2\%$  par rapport au groupe placebo) : érythème au site d'injection et œdème au site d'injection.

Les 4 EI suivants étaient moins fréquemment rapportés dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo ( $\geq 5\%$  des patients dans le groupe placebo et avec une différence  $\geq 2\%$  par rapport au groupe dupilumab) : sinusite, bronchite, grippe et infections des voies aériennes supérieures.

Les EI les plus fréquemment rapportés ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient tous observés chez des patients sous dupilumab, sous la forme d'un érythème au site d'injection : 4 patients (0,6%) et 10 patients (1,6%) dans les groupes dupilumab 200 mg Q2W et 300 mg QW versus 0 patient dans les groupes placebo.

Les EIG les plus fréquemment rapportés étaient des exacerbations sévères d'asthme nécessitant une hospitalisation : 11 patients (1,7%) et 6 patients (0,9%) dans les groupes dupilumab 200 mg Q2W et 300 mg Q2W respectivement versus 10 patients (3,2%) et 4 (1,2%) dans les groupes placebo correspondant.

Au total, 8 décès ont été rapportés pendant la période de traitement : 5 patients du groupe dupilumab (1 dans le groupe 200 mg Q2W et 4 dans le groupe 300 mg Q2W) et 3 patients du groupe placebo. Un décès a été rapporté dans le groupe dupilumab 300 mg Q2W après la période de traitement. Aucun de ces décès n'a été considéré comme lié au traitement.

### 7.3.3 Etude VENTURE

Le pourcentage de patients présentant au moins un EI est présenté dans le Tableau 13 ci-dessous.

**Tableau 13 : Nombre (%) de patients ayant présenté au moins un événement indésirable**

	dupilumab (N=103)	placebo (N=107)
Patients ayant présenté un EI, n (%)	64 (62,1%)	69 (64,5%)
Patients ayant présenté un EIG, n (%)	9 (8,7%)	6 (5,6%)
Patients ayant présenté un EI conduisant au décès, n (%)	0	0
Patients ayant présenté un EI conduisant à un arrêt définitif du traitement, n (%)	1 (1,0%)	4 (3,7%)

L'augmentation du taux d'éosinophiles, hyperéosinophilie et sinusite ont été les EI plus fréquemment rapportés dans le groupe dupilumab 300 mg que dans le groupe placebo ( $\geq 5\%$  des patients dans le groupe dupilumab 300 mg et avec une différence  $\geq 2\%$  par rapport au groupe placebo).

Les 2 EI suivants, infections virales des voies aériennes supérieures et grippe, ont été moins fréquemment rapportés dans le groupe dupilumab 300 mg que dans le groupe placebo ( $\geq 5\%$  des patients dans le groupe placebo et avec une différence  $\geq 2\%$  par rapport au groupe dupilumab 300 mg).

Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient les suivants :

- Arthralgie (rapporté par 1 patient du groupe dupilumab) ;
- Tumeur stromale gastro-intestinale, hyperéosinophilie, insuffisance surrénale et crise d'asthme (rapporté chacun par 1 patient du groupe placebo).

Les EIG les plus fréquemment rapportés étaient des exacerbations sévères d'asthme nécessitant une hospitalisation : 3 patients dans chaque groupe de traitement. Aucun décès n'a été rapporté dans cette étude.

### 7.3.4 Etude TRAVERSE

L'objectif principal de l'étude TRAVERSE était d'évaluer la tolérance du dupilumab chez les patients souffrant d'asthme sévère qui ont participé aux études cliniques DRI12544, PDY14192<sup>19</sup>, QUEST ou VENTURE.

Référence	Etude TRAVERSE – LTS12551 (non publiée)
<b>Objectif principal</b>	Evaluer la tolérance à long terme du dupilumab chez les patients atteints d'asthme sévère qui ont participé aux précédentes études cliniques DRI12544, PDY14192, QUEST ou VENTURE.
<b>Méthode</b>	Etude de suivi multicentrique, internationale en ouvert.
<b>Date, durée</b>	Date de recrutement du 1 <sup>er</sup> patient : 05/08/2014 Date du data cut-off : 29/07/2017 Durée de l'étude : l'étude était divisée en 3 périodes sur une durée totale de 111 semaines pour les patients recrutés avant l'amendement 4 et de 60 semaines pour les patients recrutés après. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Période de sélection de 3 semaines uniquement pour les patients de l'étude DRI12544 ;</li> <li>- Période de traitement en ouvert : 96 semaines pour les patients recrutés avant l'amendement 04 et 48 semaines pour les patients recrutés après ;</li> <li>- Période de suivi post-traitement : 12 semaines.</li> </ul>
<b>Cadre et de lieu de l'étude</b>	330 centres dans 26 pays (Afrique du Sud, Allemagne, Argentine, Australie, Belgique, Brésil, Canada, Chili, Colombie, Corée du Sud, Espagne, Etats-Unis, France [11 centres, 47 patients], Hongrie, Israël, Italie, Japon, Mexique, Pays-Bas, Pologne, Roumanie, Royaume-Uni, Russie, Taïwan, Turquie et Ukraine.
<b>Critères d'inclusion</b>	Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients atteints d'asthme ayant terminé la période de traitement des études cliniques suivantes : PDY14192, QUEST ou VENTURE ou ayant terminé la période de traitement et la période de suivi de l'étude DRI12544 ;</li> <li>- patients poursuivant un traitement de fond constitué de CSI à dose moyenne ou élevée, comme dans les études parentes auxquelles ils ont participé, associé à un 2<sup>ème</sup> traitement de fond de l'asthme (et/ou CSO pour les patients de l'étude VENTURE). Un 3<sup>ème</sup> traitement de fond de l'asthme était autorisé.</li> </ul>
<b>Critères de non inclusion</b>	Les principaux critères de non inclusion étaient les suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- BPCO ou autres maladies pulmonaires qui pourraient altérer la fonction pulmonaire ;</li> <li>- tabagisme ou arrêt du tabac dans les 6 mois précédant le recrutement.</li> </ul>

<sup>19</sup> L'étude PDY14192 est une étude exploratoire de phase 2a, randomisée en double aveugle, contrôlée vs placebo, en cours. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet du dupilumab 300 mg Q2W pendant 12 semaines sur l'inflammation des voies respiratoires de patients atteints d'asthme modéré à sévère non contrôlé

<b>Schéma de l'étude</b>	
<b>Traitements étudiés</b>	<p>dupilumab 300 mg Q2W (toutes les 2 semaines).  Une dose de charge de 600 mg était administrée au jour 1 aux patients de l'étude DRI12544.  Les traitements de fond étaient constitués de CSI associés à un 2<sup>ème</sup> traitement de fond de l'asthme. Un 3<sup>ème</sup> traitement de contrôlé était autorisé (LABA, LTRA, LAMA, méthylxanthines et CSO uniquement chez les patients de l'étude VENTURE).</p>
<b>Critère de jugement</b>	Tolérance : nombre et pourcentage de patients présentant un événement indésirable.

### ► Tolérance pour les patients provenant des études DRI12544 et QUEST

Le pourcentage de patients présentant au moins un EI est présenté dans le Tableau 14 ci-après.

**Tableau 14 : Nombre (%) de patients provenant des études DRI12544 et QUEST ayant présenté au moins un événement indésirable pendant l'étude TRAVERSE**

	DRI12544		QUEST		total (N=1 844)
	dupilumab / dupilumab (N=421)	placebo / dupilumab (N=111)	dupilumab / dupilumab (N=873)	placebo / dupilumab (N=439)	
Patients ayant présenté un EI, n (%)	369 (87,6%)	88 (79,3%)	387 (44,3%)	206 (46,9%)	1 050 (56,9%)
Patients ayant présenté un EIG, n (%)	42 (10,0%)	14 (12,6%)	29 (3,3%)	9 (2,1%)	94 (5,1%)
Patients ayant présenté un EI conduisant au décès, n (%)	3 (0,7%)	0	0	0	3 (0,2%)
Patients ayant présenté un EI conduisant à un arrêt définitif du traitement, n (%)	19 (4,5%)	3 (2,7%)	12 (1,4%)	5 (1,1%)	39 (2,1%)

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les infections, les affections respiratoires et gastro-intestinales.

L'incidence des EI conduisant à l'arrêt du traitement était supérieure dans les groupes dupilumab / dupilumab que dans les groupes placebo/dupilumab.

Les EIG les plus fréquemment rapportés (chez plus de 0,5% des patients) étaient :

- des exacerbations sévères d'asthme nécessitant une hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation :

- 2 (0,5%) dans le groupe dupilumab/dupilumab et 4 (3,6%) dans le groupe placebo/dupilumab pour les patients provenant de l'étude DRI12544 ;
- 4 (0,5%) dans le groupe dupilumab/dupilumab et 1 (0,2%) dans le groupe placebo/dupilumab pour les patients provenant de l'étude QUEST.

- une pneumonie :

- 4 (1,0%) dans le groupe dupilumab/dupilumab et 3 (2,7%) dans le groupe placebo/dupilumab pour les patients provenant de l'étude DRI12544 ;
- 3 (0,3%) dans le groupe dupilumab/dupilumab et 1 (0,2%) dans le groupe placebo/dupilumab pour les patients provenant de l'étude QUEST.

Au total, 3 décès ont été rapportés dans le groupe de patients dupilumab/dupilumab provenant de l'étude DRI12455 dont deux ont été considérés comme liés au dupilumab.



## ► Tolérance pour les patients provenant de l'étude VENTURE

Le pourcentage de patients présentant au moins un EI est présenté dans le Tableau 15 ci-dessous.

**Tableau 15 : Nombre (%) de patients provenant de l'étude VENTURE ayant présenté au moins un événement indésirable pendant l'étude TRAVERSE – Population de tolérance**

	dupilumab /dupilumab (N=67)	placebo /dupilumab (N=70)	total (N=137)
Patients ayant présenté un EI, n (%)	28 (41,8%)	30 (42,9%)	58 (42,3%)
Patients ayant présenté un EIG, n (%)	4 (6,0%)	4 (5,7%)	8 (5,8%)
Patients ayant présenté un EI conduisant au décès, n (%)	0	0	0
Patients ayant présenté un EI conduisant à un arrêt définitif du traitement, n (%)	3 (4,5%)	0	3 (2,2%)

Les EI les plus fréquemment rapportés ( $\geq 5$  %) étaient les infections virales des voies aériennes supérieures, les bronchites.

Au total, 8 (5,8%) patients ont rapporté au moins un EIG : 4 (6,0 %) dans le groupe dupilumab/dupilumab et 4 (5,7%) dans le groupe placebo/dupilumab. Les EIG n'étaient pas liés au traitement de l'étude à l'exception d'un cas de fibroadénome du sein survenu dans le groupe dupilumab/dupilumab.

## 07.4 Données d'utilisation<sup>20</sup>

Entre le 24 août 2017 et le 22 janvier 2018, 92 demandes d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominatives pour Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie ont été octroyées par l'ANSM. Cela n'a pas fait l'objet d'un protocole d'utilisation thérapeutique.

Au total, 64 patients ont reçu du dupilumab 300 mg (toutes les 2 semaines) après une dose de charge de 600 mg en association d'un traitement de fond de l'asthme.

La plupart des patients prenait un traitement quotidien à base de corticoïdes oraux (75,8%). La dose moyenne de CSI était de 1 200 µg par jour. Le taux médian d'exacerbations sévères au cours de l'année précédant l'inclusion des patients dans le programme d'ATU était de 4,00 (3,00 -7,00). Le nombre maximum d'éosinophiles sanguins était de 240 cellules/µl au cours des 12 mois précédents l'inclusion. La majorité des patients (83,9%) avait reçu précédemment de l'omalizumab et 16,7% des patients avaient reçu du mépolizumab.

Parmi l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une ATU nominative, 24 patients ont présenté chacun au moins un événement indésirable, correspondant à un total de 66 événements indésirables. Parmi les 66 EI, la classe de systèmes d'organes la plus fréquemment rapportée était « Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales » (n=10 EI). Les EIG ont concerné 10 patients dont 2 d'évolution fatale non liés au dupilumab.

## 07.5 Données du RCP

« L'effet indésirable le plus fréquent était un érythème au site d'injection. Une réaction anaphylactique a été signalée dans de très rares cas au cours des études conduites dans le cadre du programme de développement dans l'asthme (voir rubrique 4.4). »

<sup>20</sup> Dupin, C., Guilleminault, L., Bonniaud, P., et al. Dupilumab in Severe Asthma: A Real-Life Cohort in France. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2019;(199):A1267

## 07.6 Données issues du plan de gestion de risques (PGR)

Le PGR (version 2.2 datée du 8 avril 2019) a identifié les risques suivants :

- risque important : hypersensibilité systémique (incluant des effets associés d'immunogénicité)
- risque potentiel important : tumeur

Les informations manquantes concernent l'utilisation pédiatrique chez les patients présentant une dermatite atopique <18 ans et les patients présentant un asthme <12 ans, l'utilisation chez la femme enceinte, les événements apparentés à une conjonctivite et la tolérance à long terme.

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

## 07.7 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance du dupilumab ont été évaluées au travers de 3 études randomisées en double aveugle versus placebo et une étude de suivi de tolérance :

- 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 cortico-dépendant (VENTURE) ayant inclus 210 patients ;
- une étude de suivi (TRAVERSE), à long terme, en ouvert incluant les patients des études DRI12544, QUEST et VENTURE ayant suivi 1 981 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/ $\mu$ 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 cortico-dépendants

Dans la population en ITT :

Chez les patients non cortico-dépendants, 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<sup>ème</sup> 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 cortico-dépendants, avec le dupilumab 200mg toutes les 2 semaines, les études DRI12544 et QUEST suggèrent :

- 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 12<sup>ème</sup> semaine de :
  - +270 ml dans l'étude DRI12544 ;
  - +140 ml dans l'étude QUEST.

### ► Résultats d'efficacité chez les patients cortico-dépendants

Dans la population en ITT :

Chez les patients cortico-dépendants, avec le dupilumab 300 mg toutes les 2 semaines, l'étude VENTURE a montré :

- 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 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 < 5mg/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.

### ► Tolérance

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 cortico-dépendants.

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.

## ► Discussion

Chez les patients non cortico-dépendants, les résultats ont montré, dans la population en ITT, une faible amélioration de la fonction respiratoire avec une différence du VEMS pré-bronchodilatateur versus placebo (+140 ml et 200 ml). Ces différences sont peu cliniquement pertinentes. Une baisse du risque d'exacerbations sévères versus placebo a été montrée dans une étude (47,7%) et a été suggérée sur un critère secondaire non hiérarchisé dans une autre étude (70 %). Les différences observées sur le contrôle de l'asthme et la qualité de vie, critères secondaires non hiérarchisés, sont sous le seuil de pertinence clinique pour ces 2 critères.

Il est rappelé que l'EMA a restreint l'usage du dupilumab aux patients présentant une inflammation de type 2 caractérisée par une élévation des éosinophiles sanguins et/ou une mesure importante du FeNO. Des analyses complémentaires ont été réalisées par le laboratoire afin d'évaluer l'efficacité du dupilumab dans cette population.

Ces analyses conduites sur la population de l'indication de l'AMM ont été décidées après la levée de l'aveugle et ne peuvent donc être incluses dans une hiérarchie de gestion du risque de première espèce. Aucun ajustement de multiplicité des tests n'a été appliqué sur ces analyses ; les résultats ont donc été présentés uniquement à titre informatif car à caractère exploratoire. Ces résultats sont néanmoins similaires à ceux de la population en ITT.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats liés à des analyses complémentaires dans la population de l'AMM, il n'est pas attendu d'impact de DUPIXENT sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

En conséquence, DUPIXENT n'apporte pas de réponse au besoin médical mal couvert identifié chez les patients atteints d'asthme sévère non contrôlé.

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

L'objectif principal de la prise en charge pharmacologique de l'asthme chez les adultes et les adolescents réside 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.

Le GINA<sup>21</sup> définit cinq stades de traitement, l'asthme sévère correspondant aux stades 4 et 5 (voir Figure 4) :

- stade 4 : maladie nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à doses modérées ou fortes et de LABA, éventuellement complété par d'autre(s) bronchodilatateur(s) ou anti-inflammatoire(s) ;
- stade 5 : maladie de stade 4 non contrôlée nécessitant en traitement de fond, l'adjonction de corticostéroïdes par voie orale ou injectable ou d'un anticorps monoclonal anti-IgE (omalizumab) en cas d'asthme allergique ou anti-IL5 (benralizumab, mépolizumab, reslizumab) en cas d'asthme à éosinophiles ou anti-IL4 (dupilumab) en cas d'asthme associé à une inflammation de type 2.

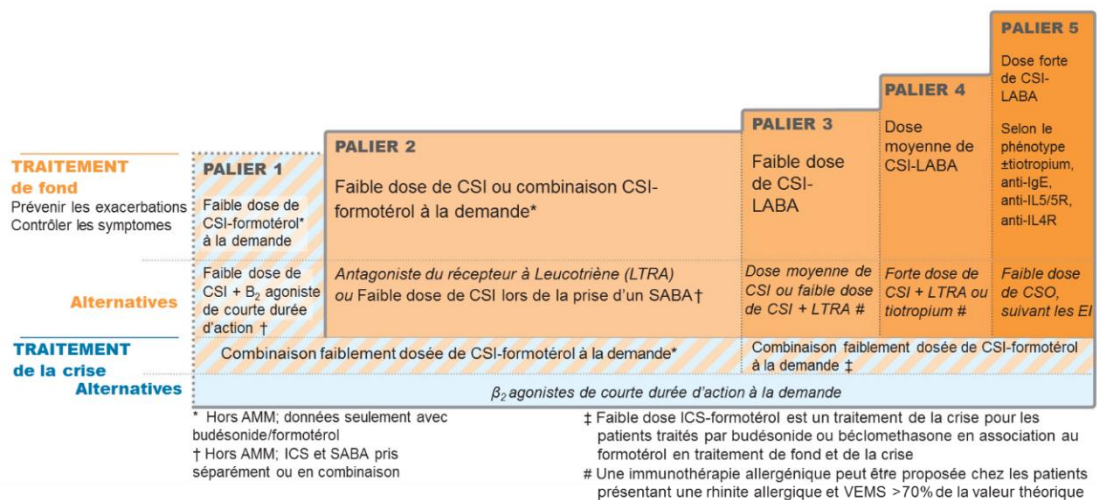


Figure 4 : stratégie d'adaptation du traitement de l'asthme chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans (d'après les recommandation du GINA)

**Place de DUPIXENT 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 :

- avec une inflammation de type 2 caractérisée par une élévation des taux d'éosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/µl et/ou de la mesure du 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.

<sup>21</sup> Global initiative for Asthma Management - Pocket guide for asthma management and prevention (for adults and children older than 5 years) Global initiative for asthma (GINA) 2019. Disponible sur : <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf>

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 09.1 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.
- ▶ DUPIXENT entre dans le cadre d'un traitement de fond à visée symptomatique chez les patients âgés de 12 ans et plus, souffrant d'asthme sévère non contrôlé avec une inflammation de type 2.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important en association de CSI à forte dose et un autre traitement de fond de l'asthme dans la population de l'indication de l'AMM à savoir, chez les adultes et adolescents de 12 ans et plus, souffrant d'asthme sévère insuffisamment contrôlé avec une inflammation de type 2 caractérisée par une élévation des éosinophiles sanguins  $\geq 150$  cellules/ $\mu\text{l}$  et/ou de la mesure du FeNO  $\geq 20$  ppb.
- ▶ Cette spécialité est une nouvelle option thérapeutique pour les patients souffrant d'asthme sévère.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de l'asthme sévère,
- de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert chez les patients atteints d'asthme sévère non contrôlé,
- de l'absence de réponse au besoin identifié en l'absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie des patients,
- de l'absence d'impact attendu sur l'organisation du système de soins,

DUPIXENT n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DUPIXENT est important dans l'indication « traitement de fond de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction du 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 Commission donne un avis favorable à l'inscription de DUPIXENT 200 mg 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 « traitement de fond de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction du 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. »**

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

## 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration dans la population en ITT (population plus large que celle de l'AMM) de trois études versus placebo, d'une réduction versus placebo, des exacerbations d'asthme chez des patients ayant un asthme sévère non cortico-dépendant et des doses quotidiennes de corticoïdes oraux chez des patients nécessitant une corticothérapie orale en continu,
- des résultats disponibles dans la population de l'AMM issues d'analyses post hoc qui sont similaires à ceux de la population en ITT plus large ;
- de l'absence de démonstration d'une supériorité versus placebo pour la qualité de vie et le contrôle de l'asthme ;
- du besoin médical partiellement couvert chez les patients ayant un asthme sévère non contrôlé et les risques associés aux exacerbations ;

**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.**

## 09.3 Population cible

La population cible de DUPIXENT correspond aux patients âgés de 12 ans et plus souffrant d'asthme sévère avec une inflammation de type 2, caractérisée par une élévation du taux d'éosinophiles sanguins ( $\geq 150$  cellules/ $\mu\text{l}$ ) et/ou de la mesure du FeNO ( $\geq 20$  ppb) (conformément à son RCP), non contrôlé malgré une dose élevée de corticothérapie associée à un autre traitement de fond.

Une étude réalisée à partir de l'Enquête Santé et Protection Sociale (ESPS) de 2006 par l'IRDES a estimé la prévalence de l'asthme dans la population générale comprise entre 5,0 % et 6,7 %, soit 2,9 à 3,8 millions d'adultes et adolescents asthmatiques. Dans cette même étude, 3,4 % avaient un asthme sévère (paliers de traitement 4 et 5 de la classification GINA) et avaient un asthme non contrôlé soit environ 99 000 à 129 000 patients. Dans une étude d'intervention<sup>22</sup>, il a été conclu que seuls 50 % des patients avaient effectivement un asthme réfractaire après recherche et prise en charge des facteurs évitables de non contrôle (mauvaise technique d'inhalation, un traitement de fond inadapté, manque d'observance, comorbidités ou facteurs de risque non pris en charge). En appliquant ce pourcentage, entre 50 et 65 000 adultes auraient un asthme sévère réfractaire en France.

Sur la population asthmatique de la cohorte française COBRA<sup>23</sup> (Cohorte prospective française clinico-biologique de patients adultes atteints d'asthme ou de BPCO), 69,8% des patients sévères (GINA 4 et 5) présentaient des éosinophiles sanguins  $\geq 150$  cellules/ $\mu\text{l}$ , soit par extrapolation, environ 46 000 patients.

**Au total, la population cible susceptible de bénéficier de DUPIXENT est estimée à 46 000 patients.**

<sup>22</sup> Heaney LG, Conway E, Kelly C, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax* 2003; 58: 561–566.

<sup>23</sup> Pretolani M, Soussan D, Poirier I, Thabut G, Aubier M, on behalf of the COBRA Study Group. Clinical and biological characteristics of the French COBRA cohort of adult subjects with asthma. *Eur Respir J* 2017;50:1700019

### ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### ► Demande de données

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 :

- 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.

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen : 6 novembre 2019 Date d'adoption : 20 novembre 2019 Date d'examen des observations du laboratoire : 11 décembre 2019
<b>Parties prenantes / expertise externe</b>	Gregory Pariente Foundation Association des Asthmatiques Sévères
<b>Présentations concernées</b>	<u>DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> Boîte de 2 seringues (CIP : 34009 301 777 0 9) <u>DUPIXENT 200 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> Boîte de 2 stylos (CIP : 34009 301 777 2 3) <u>DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> Boîte de 2 seringues (CIP : 34009 301 166 4 7)
<b>Demandeur</b>	Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	<u>Dosage à 200 mg :</u> Date : 6 mai 2019 (procédure centralisée) <u>Dosage à 300 mg :</u> Date : 26 septembre 2017 (procédure centralisée) Extension d'indication : 6 mai 2019
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Plan de Gestion des Risques ATU nominatives (24 août 2017 - 22 janvier 2018) Médicament soumis à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, médecine interne, pneumologie ou pédiatrie. Médicament d'exception
<b>Classification ATC</b>	D Médicaments dermatologiques D11 Autres préparations dermatologiques D11A Autres préparations dermatologiques D11AH Médicaments utilisés dans la dermatite, exclus corticostéroïdes D11AH05 dupilumab