

RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

ENQUETE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AUX SPECIALITES A BASE DE DUPILUMAB (Rapport d'enquête n°1)

SPECIALITES ®

DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie

DUPIXENT 200 mg, solution injectable en stylo prérempli

DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie

DUPIXENT 300 mg, solution injectable en stylo prérempli

DCI

dupilumab

LABORATOIRE(S)

Sanofi Winthrop Industrie

Référence de l'enquête	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités à base de dupilumab
Date d'ouverture de l'enquête	13/07/2023
CRPV rapporteur	CRPV de Brest
Nom de l'expert rapporteur *	██████████
Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV) nommés par l'ANSM	Non-applicable
CRPV relecteur	CRPV de Paris Cochin
Nom de l'expert relecteur *	██████████
CRPV coordonnateur (le cas échéant)	Non applicable
Nom de l'expert coordonnateur *	Non applicable
Nom du ou des laboratoires	Titulaire : Sanofi Winthrop Industrie Exploitant : Sanofi Aventis France
Date(s) du ou des rapports précédents +/- présentation en CSP Surveillance et Pharmacovigilance (Formation restreinte Expertise)	Non applicable Premier rapport d'enquête
Période couverte par le rapport	Du 22/01/2018 au 31/03/2024

*informations à occulter dans le rapport anonymisé (cf. annexe)

Anonymisation effectuée par NOM Signature (uniquement en cas d'anonymisation)

I. Table des matières

I. Table des matières	2
II. RESUME	6
III. Introduction	9
IV. Généralités sur le DUPIXENT® (dupilumab)	11
A. Données de pharmacodynamie	11
B. Données pharmacocinétiques	12
C. Population cible, indication(s) et posologie.....	13
D. Autorisations d'Accès Précoce relatives au DUPIXENT®.....	16
E. Avis de la HAS	16
F. Données du RCP américain du DUPIXENT®	22
G. Recommandations des sociétés savantes	23
H. Données sur le profil de sécurité des médicaments de la même classe pharmacologique ou ayant un mécanisme similaire.....	24
V. Contexte/Objectifs/Périmètres	26
VI. Méthodes	27
A. Données issues des bases de PV	27
B. Données du laboratoire :.....	27
C. Données de la littérature :	28
D. Autres (si applicable : utilisation, Eudravigilance, VigiBase, etc...):.....	28
VII. Résultats	28
A. Données d'exposition en France	28
B. Présentation générale des cas notifiés période du 22/01/2018 au 31/03/2024	29
C. Présentation qualitative des cas notifiés (laboratoire(s) et CRPV), période du 22/01/2018 au 31/03/2024.....	31
D. Résultats de la Détection Automatisée du Signal sur la BNPV	51
E. Analyse des décès	52
F. Analyse des cas marquants.....	56
G. Autres effets graves d'intérêt	93
H. Données au niveau mondial	99
1) Médicaments associés rapportés	106
2) Cas graves	107

3) Analyse de SMQ/HLT spécifiques en lien avec les signaux précédemment identifiés et analysés dans les précédents PSUSA :	107
a SMQ évènements emboliques et thrombotiques, veineux	108
b SMQ Hyperthyroïdie	109
c HLT Thyroïdites aiguës et chroniques	109
d PT érythème polymorphe	109
VIII. Analyse de disproportionnalité sur les données de VigiBase® relatives au Dupilumab	109
IX. Analyse des erreurs médicamenteuses	115
X. Analyse des cas et expositions grossesses/allaitements	118
XI. Analyse des effets indésirables en population pédiatrique	124
A. Données de la littérature	124
B. Données de VigiBase	125
XII. Discussion des résultats	126
XIII. Conclusions	133
XIV. Annexes	143

ABREVIATIONS

Abréviation	Signification
AAP	Autorisation d'Accès Précoce
ACG	Artérite à Cellule Géante
ADA	Antidrug antibody (anticorps anti-médicaments)
AEG	Altération de l'Etat Général
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANCA	Anticorps anticytoplasme des Polynucléaires Neutrophiles
ANSM	Agence National de Sécurité du médicament
AP	Années-patients
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATC	Classification Anatomical Therapeutic Chemical
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BK	Bacille de Koch (tuberculeux)
BNPV	Base Nationale de Pharmacovigilance Française
BPCO	Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
CCL	Chemokine (C-C motif) ligand 17
CCP	Peptide Cyclique Citrulliné
CHOP	Cyclophosphamide, Hydroxyadriamycine, vincristine, Prednisone
CMV	Cytomégalovirus
CRAT	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CRP	Protéine C réactive
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CSI	corticostéroïdes inhalés
CSP	Comité Scientifique Permanent
DA	Dermatite atopique
DAS	Détection Automatisée du signal
DCI	Dénomination Commune Internationale
DJD	Dose Journalière Définie
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DRESS	syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse
EASI	Eczema Area and Severity Index
EBV	Epstein Barr Virus
EI	Effet Indésirable
EIG	Effet Indésirable Grave
EPI-PHARE	Groupement d'Intérêt scientifique d'épidémiologie des produits de santé
EPITT	European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool

EURD	European Union References Dates
EVA	Echelle Visuelle Analogique (score d'évaluation de la douleur)
FCS	Fausse Couche Spontanée
FDA	Food and Drug Administration
FeNO	fraction expirée du monoxyde d'azote
GEPA	Granulomatose éosinophilique avec polyangéite
GERS	Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques
GGT	Gamma GT
HAS	Haute Autorité de Santé
HBA1C	Hémoglobine glycosylée
HLGT	High Level Group Term (classification MedDRA)
HLT	High Level Term (Terme de haut niveau de la classification MedDRA)
HR	Hazard Ratio
HSV	Herpès Simplex Virus
IC	Intervalle de confiance
IGA	Investigator Global Assessment
IgE	Immunoglobulines E
IL	interleukines
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IV	intraveineux
KPP	kératodermie palmoplantaire
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
LC	Lymphome cutané
LCR	Liquide Céphalorachidien
LCV	vascularite leucocytoclasique
LDH	lactate déshydrogénase
LLT	Low Level Term (terme de bas grade dans la classification MedDRA)
LMMC	leucémie myélomonocytaire chronique
LTC	Lymphome T cutané
LTh	Lymphocytes T Helper
MARCO	Application Margin Consolidated
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MGUS	Gammopathie monoclonale de signification indéterminée
NOS	No Other Specified
OeE	Œsophagite à éosinophiles
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
PBRER	Rapport Périodique d'évaluation du rapport bénéfice-risque
PCR	Polymerase Chaine Reaction
PGR	Plan de Gestion des risques
PICA	Territoire de l'artère cérébelleuse postérieure et inférieure
PK	Pharmacocinétique
PNS	Polypose nasosinusienne
PNS	Prurigo nodulaire

POC	pneumopathies organisées cryptogéniques
POC	Pneumonies Organisées
PPR	Pseudo Polyarthrite Rhizomélique
PSUR	Periodic Safety Update Reports
PSUSA	Periodic Safety Update reports Single Assessment procedures
PT	Preferred Term (Terme préférentiel)
PTI	Purpura Thrombopénique Immunologique
PV	Pharmacovigilance
Q2W	Quaque 2 Weeks (toutes les 2 semaines)
QW	Quaque Week (par semaine)
RCH	Rectocolite hémorragique
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RR	Rapport de Risque
SAI	sans autre information
SALT	Severity of Alopecia Tool
SAMU	Service d'Aide Médicale Urgente
SC	Sous-cutanée
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SEP	Sclérose en Plaques
SFORL	Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la face et du cou
SMQ	Standardized MedDRA Query (question MedDRA normalisée)
SMR	Service Médical Rendu
SMUR	Structures Mobiles d'Urgences et de Réanimation
SOC	System Organ Classe (Classes de Systèmes d'Organes)
SP2A	Société Pédiatrique de Pneumologie et Allergologie
SPFL	Société de Pneumologie de Langue Française
TAP	Thoraco-Abdomino-Pelvien
TARC	Thymus- and Activation-Regulated Chemokine
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation (implantation d'une valve aortique par voie percutanée)
TCR	T Cell receptor (récepteur des cellules T)
TDAH	Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
VHC, B, A	Virus de l'hépatite C, B, A
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VNI	Ventilation non invasive
VZV	Virus Varicelle-Zona

II. RESUME

1- Introduction

Le dupilumab est un anticorps monoclonal anti IL-4/IL-13, indiqué dans le traitement de la dermatite atopique, de l'asthme, de la rhinite chronique avec polypose nasosinusienne, du prurigo nodulaire, de l'oesophagite à éosinophile et, plus récemment, de la bronchopneumopathie chronique obstructive. L'ouverture de l'enquête de pharmacovigilance (PV) portant sur le profil de sécurité des spécialités à base de dupilumab a été décidée dans le cadre du Comité Scientifique Permanent (CSP) Pharmaco-surveillance et bon usage (formation restreinte signal) du 09/05/2023 suite à divers signalements d'effets indésirables

(Ei) évocateurs, non listés, concernant les spécialités DUPIXENT®, dont : épanchement pleural à éosinophiles (indication polypose nasale) ; pleuropéricardite (indication dermatose) ; événements thromboemboliques veineux, thrombose porte (indication dermatite atopique). De plus, de nouvelles revues cumulatives ou mises à jour de revues de certains signaux considérés par le laboratoire comme étant clos avaient été demandées pour le PSUSA à évaluer en 2023 (événements thrombo-emboliques veineux, hyperthyroïdies et thyroïdites auto-immunes suite aux commentaires de la France, cataractes, érythème polymorphe), ainsi que l'analyse d'un nouveau signal identifié par la FDA en tant que risque potentiel important (psoriasis de novo). Dans le cadre du PSUSA à évaluer en 2024, des analyses complémentaires par le laboratoire sont attendues pour les événements thrombo-emboliques veineux, hypothyroïdies/thyroïdites auto-immunes et psoriasis suite aux commentaires de la France ; les cataractes et érythèmes polymorphes notamment restent sous surveillance étroite. Sont également à surveiller parmi les cas marquants les événements thromboemboliques artériels, fibroxanthome atypique (indication dermatite atopique), réactions paradoxales eczémateuses généralisées ou localisées (indication asthme), arrêt du traitement lié à la douleur à l'injection (indication dermatite atopique). Les objectifs de cette enquête sont : [1] de confirmer les signaux potentiels adressés dans le cadre du PSUSA relatif au dupilumab et [2] de surveiller le profil de sécurité d'emploi du dupilumab.

2- Méthode

Ce premier rapport d'enquête a été réalisé à partir des cas d'effets indésirables suspectés avec le dupilumab enregistrés dans la base nationale de Pharmacovigilance et par le laboratoire sur la période du 22/01/2018 au 31/03/2024, des données de la base erreurs médicamenteuses du 22/01/2018 au 01/06/2019, des données du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), des PSURs, de la littérature et de la base mondiale de Pharmacovigilance (VigiBase). Les données d'exposition aux spécialités Dupixent® en France ont été fournies par le laboratoire et les données de ventes mensuelles de ces médicaments extraites du GERS par l'ANSM, sur la période de l'enquête.

3- Principaux résultats et discussion

Les nouveaux signaux identifiés sont les suivants : [1] signaux forts : myalgies (19 cas BNPV, IC025 = 0.4 sur VigiBase), granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) (6 cas BNPV, disproportionnalité VigiBase avec ROR 27,9), arthrites inflammatoires/séronégatives (5 cas BNPV, IC0.25 = 0.3 sur VigiBase) et affections tendineuses (3 cas BNPV, IC0.25 = 1.3 sur VigiBase) [2] signaux modérés : psoriasis (9 cas BNPV, IC0.25 = 0.4 sur VigiBase), avec un intérêt spécifique concernant les formes pédiatriques, rosacée (7 cas BNPV, IC0.25 = 2.4 sur VigiBase), affections lichénoïdes (4 cas BNPV, IC0.25 = 1.1 sur VigiBase) , eczémas paradoxaux (17 cas BNPV, disproportionnalité VigiBase difficilement interprétable aux vues de l'indication DA), prise de poids (12 cas BNPV, IC0.25 = 0.5 sur VigiBase), artérites à cellules géantes (4 cas BNPV, ROR 2.2 sur étude sur VigiBase), alopecie/pelade (4 cas BNPV, IC 0.25 = 2.1); [3] signaux faibles : affections sarcoïdiques (1 cas BNPV, 3 cas publiés, pas de disproportionnalité), céphalées (27 cas BNPV, DAS sur la BNPV), sclérites et épisclérites (2 cas BNPV respectivement, IC0.25 = 0.1 sur VigiBase). Parallèlement, certains effets ne constituant pas des signaux dans l'état actuel des données nous semblent à surveiller de façon attentive lors des prochains rapports d'enquête : pneumopathies organisées cryptogéniques (POC), infections herpétiques sévères (avec focus sur les populations pédiatriques), vascularites pulmonaires et rétinienne, hyperhidroses, diabète de novo, infections grippales, thrombopénies, scléroses en plaques, troubles anxieux et dépressifs, insuffisances cardiaques, lymphomes T cutanés (signal clos), colites inflammatoires, syndromes de Sjögren, lupus érythémateux disséminés, maladie d'Addison et cataracte (en population pédiatrique). Aucun risque spécifique n'a été identifié dans les populations pédiatriques (hormis le psoriasis, mis en évidence également chez l'adulte). La publication d'un cas d'encéphalite herpétique en population pédiatrique doit également amener à une vigilance concernant les cas d'infections herpétiques sévères chez l'enfant, sans constituer un signal dans l'état actuel des données. Aucun risque spécifique n'a été identifié chez les femmes enceintes et dans les populations gériatriques. Aucune erreur médicamenteuse n'ayant eu de conséquence préoccupante n'a été identifiée. Aucun lien direct ou indirect n'a pu être établi entre les décès notifiés et le traitement par dupilumab. Les données manquantes identifiées sont les suivantes : sécurité d'emploi chez les femmes enceintes, événements thrombo-emboliques artériels chez les plus de 65 ans, effets à long terme (en particulier concernant la survenue d'affections cancéreuses). Concernant les événements thrombo-emboliques artériels, des études complémentaires avec ajustement sur les facteurs de risques cardiovasculaires connus et stratification en

fonction de l'âge permettraient d'obtenir des données plus précises afin de mieux caractériser ces effets potentiels. Des études complémentaires seraient également nécessaires pour mieux caractériser ces patients présentant une aggravation de leur asthme sous dupilumab, afin d'identifier des facteurs de risque d'inefficacité. Concernant les autres points de vigilance, le fait que les sociétés savantes recommandent que le suivi de l'éosinophilie soit effectué, mais ses modalités laissées à l'appréciation des cliniciens, sont un point qui nécessiterait d'être clarifié. Des recommandations de suivi du taux d'éosinophiles et de réalisations d'examen complémentaires adaptés à la clinique pour rechercher d'éventuelles atteintes d'organes en lien avec cette éosinophilie semblent nécessaires.

4- Conclusions

L'enquête nationale relative au DUPIXENT® est donc à poursuivre, incluant la survenue de l'ensemble des événements indésirables graves et non graves notifiés, avec un focus sur les signaux potentiels et les effets d'intérêt détaillés dans la présente enquête.

Ces signaux sont les suivants :

- Signaux forts :
 - o Risque fort : granulomatose éosinophilique avec polyangéite (mentionné en 4.4) ; affections tendineuses ; arthrites inflammatoires/séronégatives
 - o Risque faible : myalgies
- Signaux modérés :
 - o Risque fort : prise de poids, artérites à cellules géantes
 - o Risque faible : psoriasis, rosacée, pelade/alopécie, affections lichénoïdes, eczéma paradoxaux
- Signaux faibles :
 - o Risque fort : sclérites, affections sarcoïdiques, artérites à cellules géantes
 - o Risque faible : épisclérites, céphalées.

Autres effets indésirables à surveiller : pneumopathies organisées cryptogéniques (POC), infections herpétiques sévères (avec focus sur les populations pédiatriques), vascularites pulmonaires et rétiniennes, hyperhidroses, diabète *de novo*, infections grippales, thrombopénies, scléroses en plaques, troubles anxieux et dépressifs, insuffisances cardiaques, lymphomes T cutanés (signal clos), colites inflammatoires, syndromes de Sjögren, lupus érythémateux disséminés, maladie d'Addison et cataracte (en population pédiatrique).

Concernant les autres points de vigilance identifiés dans le cadre de l'enquête :

- Les données manquantes identifiées sont les suivantes : sécurité d'emploi chez les femmes enceintes, événements thrombo-emboliques artériels chez les plus de 65 ans, effets à long terme (en particulier concernant la survenue d'affections cancéreuses), données sur le risque d'évènement thrombo-embolique artériel sous dupilumab en fonction de l'âge et des facteurs de risque cardiovasculaires, données concernant les facteurs de risque d'inefficacité du dupilumab chez les patients asthmatiques, recommandations de suivi du taux d'éosinophiles et de réalisations d'examen complémentaires adaptés à la clinique pour rechercher d'éventuelles atteintes d'organes en lien avec les hyperéosinophilies induites par le dupilumab.

Une analyse complète des données de disproportionnalité de la Vigibase, relatives au dupilumab, sera réalisée dans le prochain rapport d'enquête.

III. Introduction

	PRINCEPS	GENERIQUE/ HYBRIDES/ BIOSIMILAIRES, ... <i>Si concerné</i>
Nom commercial	DUPIXENT	<i>Non applicable</i>
DCI	dupilumab	
Classe ATC	Autres préparations dermatologiques, agents de la dermatite sauf corticostéroïdes, code ATC : D11AH05	
Excipient(s) à effet notable	Essentiellement sans sodium : acétate de sodium trihydraté 0,88 mg pour 0,67 ml de solution (DUPIXENT 100 mg, solution injectable en seringue préremplie) Ou 1,50 mg pour 1,14 ml de solution (DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie ou en stylo prérempli) 2,6 mg pour 2 ml de solution (DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie ou en stylo prérempli)	<i>Non applicable</i>
Forme pharmaceutique et dosage	DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie. DUPIXENT 200 mg, solution injectable en stylo prérempli. DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie. DUPIXENT 300 mg, solution injectable en stylo prérempli. DUPIXENT 100 mg, solution injectable en seringue préremplie. (non commercialisé en France)	<i>Non applicable</i>
Classe pharmacologique	Non classé ailleurs (inhibiteurs de la signalisation de l'interleukine-4 (IL-4) et l'interleukine-13 (IL-13))	<i>Non applicable</i>
Indication(s)	DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie ; DUPIXENT 200 mg, solution injectable en stylo prérempli : - Dermatite atopique - Asthme DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie ; DUPIXENT 300 mg, solution injectable en stylo prérempli : - Dermatite atopique - Asthme - Polypose naso-sinusienne - Prurigo nodulaire - Œsophagite à éosinophiles	<i>Non applicable</i>

Condition de prescription et de délivrance (France)	<p>DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie ; DUPIXENT 200 mg, solution injectable en stylo prérempli : - Liste I - Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie, en pneumologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en allergologie.</p> <p>DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie ; DUPIXENT 300 mg, solution injectable en stylo prérempli : - Liste I - Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie, en pneumologie, en médecine interne, en pédiatrie, en oto-rhino-laryngologie, en allergologie ou en hépato-gastro-entérologie.</p>	<p style="text-align: center;"><i>Non applicable</i></p>
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et corapporteur si procédure européenne)	<p>Procédure centralisée (CHMP Rapporteur DE, Co-rapporteur IE)</p>	<p style="text-align: center;"><i>Non applicable</i></p>
PSUR : EURD list,¹ (oui/non) Si oui : - Pays rapporteur - Prochaine DLP - fréquence de soumission	<p>PSUR : EURD list : oui - pays rapporteur : Finlande - prochaine DLP : 28-Mar-2024 - fréquence de soumission : annuelle en juin (dernière soumission le 6 juin)</p> <p>Dernier PSUSA relatif au dupilumab évalué au niveau européen : période du 29/03/2022 au 28/03/2023</p>	<p style="text-align: center;"><i>Non applicable</i></p>
Titulaire d'AMM / Exploitant	<p>Titulaire : Sanofi Winthrop Industrie Exploitant : Sanofi Aventis France</p>	<p style="text-align: center;"><i>Non applicable</i></p>
Date d'obtention de l'AMM	<p>- DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie 26 septembre 2017 : - DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie ; DUPIXENT 200 mg, solution injectable en stylo prérempli : 06 mai 2019 - DUPIXENT 300 mg, solution injectable en stylo prérempli : 25 juin 2020</p> <p>Date de dernier renouvellement (illimité) : 02 septembre 2022</p>	<p style="text-align: center;"><i>Non applicable</i></p>

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/periodic-safety-update-reports-psurs#submission-requirements-and-eu-reference-dates-the-eurd-list-11616>

Date de commercialisation en France	- DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie : 22/01/2018 - DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie : 07/04/2020 - DUPIXENT 200 mg, solution injectable en stylo prérempli ; DUPIXENT 300 mg, solution injectable en stylo prérempli : 23/11/2020	<i>Non applicable</i>
Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s) (AMM)	Austria Belgium Bulgaria Cyprus Czech Republic Germany Denmark Estonia Spain Finland France Greece Croatia Hungary Ireland Iceland Italy Lithuania Luxembourg Latvia Netherlands Norway Poland Portugal Romania Sweden Slovenia Slovakia United Kingdom - Northern Ireland	<i>Non applicable</i>

IV. Généralités sur le DUPIXENT® (dupilumab)

A. Données de pharmacodynamie

Le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'interleukine-4 et l'interleukine-13. Le dupilumab inhibe la signalisation de l'IL-4 via le récepteur de type I (IL-4R α / γ c), et la signalisation à la fois de l'IL-4 et l'IL-13 via le récepteur de type II (IL-4R α /IL-13R α). L'IL-4 et l'IL-13 sont des cytokines majeures des pathologies inflammatoires de type 2 telles que la dermatite atopique

et l'asthme. Le blocage de la voie de l'IL4/IL-13 avec le dupilumab diminue plusieurs médiateurs de l'inflammation de type 2.

Au cours des essais cliniques conduits dans la dermatite atopique, le traitement par le dupilumab a été associé à des diminutions des concentrations de biomarqueurs immunologiques de type 2 comparativement à l'inclusion dans l'étude, tels que la chimiokine thymique et régulée par activation (TARC/CCL17), les IgE sériques totales et les IgE sériques spécifiques d'un allergène. Une diminution du taux de lactate déshydrogénase (LDH), un biomarqueur associé à l'activité et à la gravité de la dermatite atopique (DA), a été observée avec le traitement par dupilumab chez les adultes et les adolescents atteints de dermatite atopique. Chez les patients adultes et adolescents asthmatiques, comparativement au placebo, le traitement par dupilumab a nettement diminué la fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) et les concentrations circulantes d'éotaxine-3, d'IgE totales, d'IgE spécifiques d'un allergène, de la TARC, et de la périostine, qui sont les biomarqueurs de l'inflammation de type 2 évalués dans les essais cliniques. Ces réductions de biomarqueurs inflammatoires de type 2 étaient comparables pour les schémas posologiques de 200 mg 1x/2 semaines et de 300 mg 1x/2 semaines. Chez les patients pédiatriques (âgés de 6 à 11 ans) asthmatiques, comparativement au placebo, le traitement par dupilumab a nettement diminué la FeNO et les concentrations circulantes d'IgE totales, des IgE spécifiques à un allergène, et de la TARC, qui sont les biomarqueurs de l'inflammation de type 2 évalués dans les essais cliniques. Ces marqueurs étaient quasiment non détectables après 2 semaines de traitement, sauf l'IgE, qui a diminué plus lentement. Ces effets étaient maintenus pendant toute la durée du traitement.

Les données d'efficacité du DUPIXENT® sont détaillées dans le RCP du produit.

B. Données pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du dupilumab est similaire chez les patients atteints de dermatite atopique et d'asthme.

Absorption Après l'injection sous-cutanée (SC) d'une dose unique de 75 à 600 mg de dupilumab chez les adultes, les temps médians écoulés jusqu'à la concentration sérique maximale (t_{max}) étaient de 3 à 7 jours. La biodisponibilité absolue du dupilumab après administration SC d'une dose est similaire entre les patients DA et les patients asthmatiques, variant de 61 % à 64 %, telle que déterminée par une analyse de pharmacocinétique (PK) de population. Les concentrations à l'état d'équilibre étaient atteintes à la semaine 16 après l'administration d'une première dose de 600 mg, puis de doses de 300 mg toutes les deux semaines. Dans les essais cliniques, la moyenne ± écart type (ET) des concentrations résiduelles à l'état d'équilibre variait de 69,2 ± 36,9 µg/mL à 80,2 ± 35,3 µg/mL pour une dose de 300 mg et de 29,2 ± 18,7 à 36,5 ± 22,2 µg/mL pour une dose de 200 mg administrée toutes les deux semaines chez les adultes.

Distribution Un volume de distribution pour le dupilumab d'environ 4,6 L a été estimé lors de l'analyse de PK de population, ce qui indique que le dupilumab est distribué principalement dans le système vasculaire, comme attendu en raison de sa structure de type IgG.

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

Élimination L'élimination du dupilumab se fait par l'intermédiaire de voies parallèles linéaires et non linéaires. À hautes concentrations, l'élimination du dupilumab se fait principalement par le biais d'une voie protéolytique non saturable, alors qu'aux faibles concentrations, l'élimination se fait surtout par liaison non linéaire saturable à la cible, le récepteur IL-4Rα. Après la dernière dose à l'état d'équilibre de 300 mg 1x/semaine, de 300 mg 1x/2 semaines, de 200 mg 1x/2 semaines, de 300 mg 1x/4 semaines ou de 200 mg 1x/4 semaines, les délais médians de diminution en-dessous de la limite inférieure de détection, déterminés par l'analyse de

PK de population, variaient de 9 à 13 semaines pour les adultes et les adolescents et étaient environ 1,5 fois et 2,5 fois plus longs chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans et de moins de 6 ans, respectivement.

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

Populations spéciales

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

Sujets âgés Sur les 1 472 patients atteints de dermatite atopique exposés au dupilumab dans une étude de phase 2 de recherche de dose ou des études de phase 3 contrôlées versus placebo, 67 patients au total étaient âgés de 65 ans ou plus. Bien qu'aucune différence en termes de sécurité ou d'efficacité n'ait été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes atteints de dermatite atopique, le nombre de patients âgés de 65 ans ou plus n'est pas suffisant pour déterminer si leur réponse est différente de celle des patients plus jeunes. Aucune corrélation entre l'âge et un impact cliniquement significatif sur l'exposition systémique du dupilumab n'a été observée au cours de l'analyse de PK de population. Cependant, l'analyse comprenait seulement 61 patients âgés de plus de 65 ans. Sur les 1 977 patients asthmatiques exposés au dupilumab, 240 patients au total avaient 65 ans ou plus et 39 patients étaient âgés de 75 ans ou plus. L'efficacité et la sécurité dans ce groupe d'âge étaient similaires à celles observées dans la population globale de l'étude.

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

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

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

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

Les données pharmacocinétiques concernant la population pédiatrique sont détaillées dans le RCP du produit.

C. Population cible, indication(s) et posologie

Population cible :

- Adultes et adolescents âgés de plus de 12 ans
- Enfants âgés de 6 mois à 11 ans

Indications :

- Dermatite atopique (DA) :
 - Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique.
 - Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 11 ans qui nécessite un traitement systémique.
- 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, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.
- 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, chez les enfants âgés de 6 à 11 ans qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose moyenne à élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.
- Polypose naso-sinusienne (PNS) :
 - Dupixent est indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlée par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie.
- Prurigo nodulaire (PN) :
 - Dupixent est indiqué dans le traitement du prurigo nodulaire (PN) modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
- Œsophagite à éosinophiles (OeE) :
 - Dupixent est indiqué dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles, chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements médicamenteux conventionnels.

Pour information, nouvelle indication dans la Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), autorisée depuis le 28/04/2024 : Dupixent® est indiqué chez les adultes en traitement de fond additionnel de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) caractérisée par un taux élevé d'éosinophiles sanguins, non contrôlée par l'association corticostéroïdes inhalés (CSI), bêta-2-agoniste à longue durée d'action (LABA) et antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA) ou par l'association LABA/LAMA seule si les CSI ne sont pas adaptés. Cette autorisation survenant après la date de clôture des données analysées dans le cadre de ce rapport, les cas issus de cette nouvelle indication ne sont pas analysés dans le cadre de ce rapport.

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 (âgés de 12 à 17 ans)

Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans est le suivant :

- Moins de 60 kg : 400 mg (deux injections de 200 mg) puis 200 mg toutes les 2 semaines
- 60 kg et plus : 600 mg (deux injections de 300 mg) puis 300 mg toutes les 2 semaines.

Enfants âgés de 6 à 11 ans

Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les enfants âgés de 6 à 11 ans est le suivant :

- De 15 kg à moins de 60 kg : 300 mg (une injection de 300 mg) au jour 1, puis 300 mg au jour 15, puis 300 mg toutes les 4 semaines (1x/4 semaines) *, à partir de 4 semaines après la dose du jour J15.
- 60 kg et plus : 600 mg (deux injections de 300 mg) puis 300 mg toutes les 2 semaines.

- *la dose peut être augmentée à 200 mg 1x/2 semaines chez les patients ayant un poids corporel de 15 kg à moins de 60 kg en fonction de l'évaluation du médecin.

Enfants âgés de 6 mois à 5 ans

Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les enfants âgés de 6 mois à 5 ans est le suivant :

- De 5 kg à moins de 15 kg : 200 mg (une injection de 200 mg) puis 200 mg toutes les 4 semaines.
- De 15 kg à moins de 30 kg : 300 mg (une injection de 300 mg) puis 300 mg toutes les 4 semaines.

Asthme

Adultes et adolescents

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

- Pour l'asthme sévère traité par des corticostéroïdes oraux ou pour l'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.
- Pour les 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.

Enfants âgés de 6 à 11 ans

Le schéma posologique recommandé du dupilumab chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans est le suivant :

- De 15 kg à moins de 30 kg : 100 mg toutes les deux semaines (1x/2 semaines) ou 300 mg toutes les quatre semaines (1x/4 semaines)
- De 30 kg à moins de 60 kg : 200 mg toutes les deux semaines (1x/2 semaines) ou 300 mg toutes les quatre semaines (1x/4 semaines)
- 60 kg ou plus : 200 mg toutes les deux semaines (1x/2 semaines)

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.

Prurigo nodulaire (PN)

La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte est une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines.

Œsophagite à éosinophiles (OeE)

La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus est de 300 mg administrée toutes les semaines (1x/semaine). Le dupilumab 300 mg 1x/semaine n'a pas été étudié chez les patients atteints d'œsophagite à éosinophiles (OeE) dont le poids corporel est inférieur à 40 kg.

Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)

La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte est de 300 mg, administrée toutes les deux semaines.

Le dupilumab est destiné à un traitement au long cours. Le traitement n'a pas été étudiée au-delà d'une durée de 52 semaines. L'interruption du traitement doit être envisagée chez les patients chez lesquels aucune réponse clinique n'est observée après 52 semaines de traitement.

D. Autorisations d'Accès Précoce relatives au DUPIXENT®

Indication	Période
Traitement du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique	9 novembre 2022 au 30 avril 2024
Traitement de la dermatite atopique sévère chez l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique	9 janvier 2023 au 13 décembre 2023

Ces deux AAP² ont donné lieu à des autorisations de mise sur le marché.

Une nouvelle AAP du DUPIXENT vient d'être autorisée en 2024 dans la BPCO (Indication: chez les adultes en traitement de fond additionnel de la BPCO associée à une inflammation de type 2, non contrôlée par une association corticostéroïdes inhalés (CSI), LABA et LAMA ou LABA/LAMA (Beta-2 mimétiques de longue et courte durée d'action) en cas de contre-indication aux CSI)

E. Avis de la HAS

L'ensemble des avis de la HAS relatifs au DUPIXENT® sont disponibles en intégralité sur le lien suivant : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983161/fr/dupixent-dupilumab

Concernant la Dermatite atopique :

Dernier Service Médical Rendu (SMR) :

28/02/2024 (réévaluation suite à étude post-inscription)

Le service médical rendu par DUPIXENT 300 mg (dupilumab), solution injectable reste **important** uniquement dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

Le service médical rendu par DUPIXENT 300 mg (dupilumab), solution injectable reste **insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations couvertes par l'AMM.

*19/04/2023 (extension d'indication dans le « traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique »)*³

Le service médical rendu par DUPIXENT 200 mg et 300 mg (dupilumab), solution injectable en seringue préremplie, est **important** dans l'indication de l'AMM.

² <https://ansm.sante.fr/documents/referentiel-des-specialites-en-acces-derogatoire?orderIndex=3&order=ASC> ; <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/dupixent#>

³ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3433401/fr/dupixent-dupilumab-dermatite-atopique-severe-de-l-enfant-age-de-6-mois-a-5-ans#smr

Dernières Amélioration du service médical rendu (ASMR) : 28/02/2024 et 19/04/2023

- ASMR III (Modéré)

Détail de l'argumentaire établissant l'ASMR du DUPIXENT® :

28/02/2024

La Commission maintient ses conclusions précédentes dans l'attente de la publication des prochaines recommandations françaises sur la prise en charge de la dermatite atopique :

Compte tenu :

- De la démonstration de la supériorité de DUPIXENT (dupilumab) par rapport au placebo en termes de réduction des symptômes (pourcentage de répondeurs EASI-75 après 16 semaines de traitement) avec une quantité d'effet supplémentaire importante et cliniquement pertinente,
- De la démonstration de l'amélioration de la qualité de vie observée après 16 semaines de traitement par rapport au placebo,
- Des résultats exploratoires à long terme suggérant le maintien des réponses cliniques (IGA 0 ou 1, EASI-75, EASI-90 et NRS prurit = 4) jusqu'à la semaine 204,
- Du profil de tolérance du dupilumab dans les études dans la dermatite atopique principalement marqué par des conjonctivites, des rhinopharyngites et des réactions au site d'injection ;

Mais :

- De l'absence de comparaison à la ciclosporine, traitement systémique de 1ère intention de référence dans la dermatite atopique ;

la Commission considère que DUPIXENT 300 mg (dupilumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (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.

19/04/2023

Compte tenu :

- De la démonstration de la supériorité du dupilumab par rapport au placebo, en association aux dermocorticoïdes, dans une étude de phase III de bonne qualité méthodologique, chez des enfants de 6 mois à 5 ans ayant une dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique, avec une quantité d'effets supplémentaires importante et cliniquement pertinente sur :
 - Les deux critères de jugement principaux hiérarchisés évalués après 16 semaines de traitement : pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 (27,7 % versus 3,9 %, $p < 0,0001$) et pourcentage de répondeurs EASI 75 (53,0 % versus 10,7 %, $p < 0,0001$),
 - Les critères de jugements secondaires hiérarchisés, comportant notamment le pourcentage de réponses EASI 90 (25,3 % versus 2,8 % ; $p < 0,0001$), le pourcentage de patients ayant une diminution du score de prurit maximal ≥ 4 (48,1 % versus 8,9 %, $p < 0,0001$), la variation moyenne de la douleur cutanée (EVA de 0 à 10 : -3,9 versus -0,6, $p < 0,0001$),
- De la mise en évidence d'une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la qualité du sommeil, de la qualité de vie des patients et de celle de leur famille (évaluées en tant que critères de jugement secondaires hiérarchisés) à la semaine 16 et,
- Des résultats similaires (exploratoires) observés dans le sous-groupe des enfants ayant une DA sévère (77 % de l'effectif) pour l'ensemble des critères de jugement,
- D'une efficacité et d'une tolérance similaires à ce qui a été observé chez l'enfant plus âgé, l'adolescent et l'adulte,
- Du besoin médical important considérant l'absence d'alternatives validées dans la prise en charge des enfants nécessitant un traitement systémique,

Malgré :

- Des incertitudes sur le maintien de l'efficacité au-delà de 16 semaines et le maintien du profil de tolérance à long terme,
- Des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance du dupilumab chez les enfants de 6 mois -1 an, qui étaient faiblement représentés dans l'étude (6 patients traités),

La Commission considère que DUPIXENT 200 mg et 300 mg (dupilumab), solution injectable en seringue préremplie apporte une **amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III)** dans la prise en charge actuelle de la dermatite sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique.

Concernant la DA sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique (avis de Commission de la Transparence de la HAS du 21/04/2021) :

- Place dans la stratégie thérapeutique : Chez l'enfant de 6 à 11 ans, DUPIXENT (dupilumab) est un traitement de deuxième intention à réserver aux formes sévères de dermatite en échec d'un traitement topique dermocorticoïde.

- SMR : important

- Intérêt de santé publique : il est attendu un impact supplémentaire de santé publique pour DUPIXENT dans sa nouvelle indication chez l'enfant de 6 à 11 ans.

- ASMR : Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du dupilumab par rapport au placebo chez des enfants de 6 à 11 ans ayant une dermatite atopique sévère nécessitant un traitement systémique, sur les deux co-critères de jugement principaux évalués après 16 semaines de traitement, à savoir le pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 et le pourcentage de répondeurs EASI 75, avec une quantité d'effet supplémentaire importante et cliniquement pertinente,

- de la mise en évidence d'une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la qualité de vie (évaluée en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé) versus placebo à la semaine 16 et,

- du besoin médical important considérant l'absence d'alternatives validées dans la prise en charge des enfants nécessitant un traitement systémique,

Malgré :

- des incertitudes sur le maintien de l'efficacité au-delà de 16 semaines et sur le profil de tolérance à long terme (exposition moyenne de 49 semaines dans l'étude OLE pour un suivi de 2 ans),

Les spécialités DUPIXENT 200 mg et 300 mg (dupilumab) apportent chez l'enfant de 6 à 11 ans, comme chez l'adulte et l'adolescent, une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de la dermatite atopique sévère qui nécessite un traitement systémique.

Concernant la DA sévère chez l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans (avis de Commission de la Transparence de la HAS du 19/04/2023) :

- Place dans la stratégie thérapeutique : DUPIXENT (dupilumab) est un traitement systémique de 1^{re} intention à réserver aux formes sévères de dermatite atopique en échec d'un traitement topique par dermocorticoïde, malgré l'optimisation du traitement par dermocorticoïde notamment par des mesures d'éducation thérapeutique en cas de corticophobie.

- SMR : important

- Intérêt de santé publique : ces spécialités sont susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

- ASMR : il s'agit d'un progrès thérapeutique dans la prise en charge, compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du dupilumab par rapport au placebo, en association aux dermocorticoïdes, dans une étude de phase III de bonne qualité méthodologique, chez des enfants de 6 mois à 5 ans ayant une dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique, avec une quantité d'effet supplémentaire importante et cliniquement pertinente sur :
 - les deux critères de jugement principaux hiérarchisés évalués après 16 semaines de traitement : pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 (27,7 % versus 3,9 %, $p < 0,0001$) et pourcentage de répondeurs EASI 75 (53,0 % versus 10,7 %, $p < 0,0001$)
 - les critères de jugements secondaires hiérarchisés, comportant notamment le pourcentage de réponses EASI 90 (25,3 % versus 2,8 % ; $p < 0,0001$), le pourcentage de patients ayant une diminution du score de prurit maximal ≥ 4 (48,1 % versus 8,9 %, $p < 0,0001$), la variation moyenne de la douleur cutanée (EVA de 0 à 10 : -3,9 versus -0,6, $p < 0,0001$),
- de la mise en évidence d'une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la qualité du sommeil, de la qualité de vie des patients et de celle de leur famille (évaluées en tant que critères de jugement secondaires hiérarchisés) à la semaine 16 et,
- des résultats similaires (exploratoires) observés dans le sous-groupe des enfants ayant une DA sévère (77 % de l'effectif) pour l'ensemble des critères de jugement,
- d'une efficacité et d'une tolérance similaires à ce qui a été observé chez l'enfant plus âgé, l'adolescent et l'adulte,
- du besoin médical important considérant l'absence d'alternatives validées dans la prise en charge des enfants nécessitant un traitement systémique,

Malgré :

- des incertitudes sur le maintien de l'efficacité au-delà de 16 semaines et le maintien du profil de tolérance à long terme,
- des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance du dupilumab chez les enfants de 6 mois-1 an, qui étaient faiblement représentés dans l'étude (6 patients traités),

La Commission considère que DUPIXENT 200 mg et 300 mg (dupilumab), solution injectable en seringue préremplie apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge actuelle de la dermatite sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique.

Demande de données : compte tenu des données actuellement limitées concernant l'efficacité et la tolérance à long terme du dupilumab, en particulier chez les enfants de moins de 2 ans, la Commission souhaite être destinataires des résultats définitifs de l'étude d'extension OLE et des données du registre PEDISTAT. Sur la base de ces résultats, attendus dans un délai maximal de 5 ans, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament dans l'indication de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique.

Concernant le prurigo nodulaire⁴ (avis de Commission de la Transparence de la HAS du 22/03/2023) :

- Place dans la stratégie thérapeutique : DUPIXENT 300 mg (dupilumab) est un traitement systémique de 1^{re} intention du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
- SMR important
- Intérêt de santé publique : cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
- ASMR : Il s'agit d'un progrès thérapeutique dans la prise en charge, compte tenu :
 - du besoin médical non couvert,

⁴ Accessible sur le lien suivant : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20147_DUPIXENT_PN_PIC_EI_AvisDef_CT20147.pdf

- de la démonstration dans deux études de phase III randomisées, en double aveugle, de la supériorité du dupilumab par rapport au placebo, avec une quantité d'effet importante et cliniquement pertinente sur :
 - Le pourcentage de patients ayant une réduction du score de prurit maximal WI-NRS ≥ 4 entre l'inclusion et la semaine 12 (étude LIBERTY-PN PRIME2) ou la semaine 24 (études LIBERTY-PN-PRIME et LIBERTY PN-PRIME2),
 - La variation du score de qualité de vie DLQI,
 - La variation du score de douleur Skin Pain-NRS et
 - La variation du score HADS évaluant l'anxiété et la dépression (uniquement dans LIBERTY-PN-PRIME),
- mais de l'absence de démonstration de la supériorité du dupilumab par rapport au placebo sur la qualité du sommeil, alors que celle-ci est fortement impactée par les symptômes du prurigo nodulaire,
- d'une tolérance comparable à celle observée dans les autres indications du dupilumab, marquée principalement par la survenue de rhinopharyngites, d'infections des voies aériennes supérieures, de troubles oculaires (conjonctivite, kératite, kératoconjonctivite) et de réactions au site d'injection,

La Commission considère que DUPIXENT 300 mg (dupilumab), solution injectable en seringue préremplie ou en stylo prérempli, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

Concernant l'asthme sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans (avis de Commission de la Transparence de la HAS du 01/06/2022) :

- Place dans la stratégie thérapeutique : DUPIXENT (dupilumab) est une alternative thérapeutique chez les enfants âgés de 6 à 11 ans ayant un asthme sévère insuffisamment contrôlé par des CSI à dose élevée associés à un LABA. Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre. En l'absence de comparaison directe entre DUPIXENT (dupilumab) et les biothérapies indiquées chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans (NUCALA [mépouzumab] et XOLAIR [omalizumab]), la place de DUPIXENT (dupilumab) parmi les autres biothérapies disponibles dans l'asthme sévère reste à préciser.
- SMR : important.
- Intérêt de santé publique : DUPIXENT (dupilumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
- ASMR : Compte tenu :
 - de la démonstration de supériorité de DUPIXENT (dupilumab) par rapport au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle, chez les enfants âgés de 6 à 11 ans, sur le taux annualisé d'exacerbations sévères d'asthme à 52 semaines, critère de jugement cliniquement pertinent avec une quantité d'effet modeste ;
 - de la démonstration de la supériorité du dupilumab par rapport au placebo sur des critères de jugement secondaires hiérarchisés (variation par rapport à l'inclusion du VEMS pré-bronchodilatateur à 12 semaines, variation par rapport à l'inclusion du score ACQ-7-IA à 24 semaines, variation par rapport à l'inclusion de la fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) à 12 semaines) ;
 - de son profil de tolérance acceptable ;
 - du besoin médical partiellement couvert chez les enfants de 6 ans et plus ayant un asthme sévère non contrôlé malgré un traitement optimisé ;
- Mais au regard :
 - de l'absence de donnée disponible au long cours (étude de 52 semaines) concernant l'évolution de l'asthme chez les enfants traités par dupilumab ;
 - de l'absence de donnée robuste de qualité de vie ;

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

Concernant la polypose nasale (avis de Commission de la Transparence de la HAS du 16/09/2020) :

- Place dans la stratégie thérapeutique : DUPIXENT (dupilumab) peut être utilisé, en tant que biothérapie, dans le respect du RCP, en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale pour les patients adultes ayant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et par la chirurgie. Il subsiste des incertitudes, faute d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du dupilumab au-delà d'un an dans les études cliniques disponibles.

- SMR : important

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

- ASMR : Compte tenu :

- de la démonstration, dans la population de l'AMM (traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une PNS sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie), de la supériorité du dupilumab par rapport au placebo, tous deux en association à une corticothérapie par voie nasale, en termes de réduction de l'extension de la polypose et de l'obstruction nasale, de récupération du sens olfactif, d'amélioration de la qualité de vie et de la réduction du recours aux corticostéroïdes systémiques (CSS) ou à la chirurgie ;

- de la pertinence clinique de ces critères d'évaluation et des résultats montrant une quantité d'effet importante par rapport à placebo ;

- du profil de tolérance acceptable du dupilumab dans la PNS similaire à celui dans les autres indications ;
Mais :

- des incertitudes sur la quantité d'effet réelle du médicament, dans la population pour laquelle la prise en charge est sollicitée qui correspond à un sous-groupe des deux études, en raison du caractère exploratoire de ces analyses non prévues au protocole et de l'absence de données après 1 an ;

- du besoin médical partiellement couvert de par l'existence des alternatives (nouvelles chirurgies chez certains patients) ;

La commission de la Transparence considère que DUPIXENT (dupilumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge de la polypose naso-sinusienne insuffisamment contrôlée par des corticostéroïdes systémiques et par la chirurgie.

Concernant la DA modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique (avis de Commission de la Transparence de la HAS du 11/03/2020) :

- Place dans la stratégie thérapeutique : DUPIXENT (dupilumab) est un traitement systémique à utiliser en deuxième intention dans les formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent en échec des traitements topiques.

- SMR : important

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

- ASMR : Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du dupilumab par rapport au placebo chez des adolescents ayant une dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique sur les deux co-critères de jugement principaux évalués après 16 semaines de traitement, à savoir

o le pourcentage de patients atteignant un score IGA 0 ou 1 avec réduction ≥ 2 points (24,4 % versus 2,4 %, $p < 0,0001$) et,

o le pourcentage de réponse EASI-75 (41,5 % versus 8,2 %, $p < 0,0001$), avec une quantité d'effet supplémentaire importante et cliniquement pertinente,

- de la mise en évidence d'une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie mais non cliniquement pertinente versus placebo,
- des incertitudes sur le maintien de l'efficacité au-delà de 16 semaines sur le profil de tolérance à long terme (exposition moyenne de 52 semaines dans l'étude) et,
- du nombre limité d'alternatives disponibles pour la prise en charge des adolescents nécessitant un traitement systémique, soit la ciclosporine uniquement à partir de 16 ans et des immunosuppresseurs utilisés hors AMM (à utiliser toutefois en traitement de courte durée en raison de leur toxicité),

Les spécialités DUPIXENT 200 mg et 300 mg (dupilumab) apportent une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 et plus qui nécessite un traitement systémique.

F. Données du RCP américain du DUPIXENT®

Les effets indésirables mentionnés dans le RCP américain⁵ et non mentionnés dans le RCP européen sont les suivants :

- « Autres infections herpétiques » : incidence indiquée > 1% pour la DA et >2% pour les œsophagites à éosinophiles et le prurigo nodulaire.
- « Douleur oropharyngée » : incidence indiquée > 1% pour l'asthme
- « Douleurs dentaires » : incidence indiquée > 1% pour la rhinite chronique avec PNS
- « Insomnie » : incidence indiquée > 1% pour la rhinite chronique avec PNS
- « Gastrite » : incidence indiquée > 1% pour la rhinite chronique avec PNS
- « Infections des voies respiratoires supérieures » : incidence indiquée >2% pour les œsophagites à éosinophiles
- « Rhinopharyngite » : incidence indiquée > 2% pour le prurigo nodulaire
- « Vertige » : incidence indiquée > 2% pour le prurigo nodulaire
- « Myalgie » : incidence indiquée > 2% pour le prurigo nodulaire
- « Diarrhées » : incidence indiquée > 2% pour le prurigo nodulaire

Concernant la rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi » :

- Une précaution relative aux arthralgies sous DUPIXENT® n'est pas indiquée dans le RCP européen : « La survenue ou l'aggravation de douleurs articulaires doit amener à une consultation médicale. Si les symptômes persistent ou s'aggravent, ils doivent amener à une évaluation rhumatologique et/ou un arrêt du DUPIXENT®. »

Sur les données d'études présentées dans le RCP américain du DUPIXENT® concernant certains effets et populations particulières :

Effets cardiovasculaires : Dans l'essai contre placebo d'une durée d'un an chez des sujets adultes et pédiatriques âgés de 12 ans et plus, atteints d'asthme (QUEST), des événements cardiovasculaires thromboemboliques (décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde non mortels et accidents vasculaires cérébraux non mortels) ont été signalés chez 1 (0,2 %) patient du groupe DUPIXENT 200 mg 2 fois par semaine, 4 (0,6 %) dans le groupe DUPIXENT 300 mg 2 fois par semaine et 2 (0,3 %) dans le groupe placebo. Dans l'essai contrôlé contre placebo d'une durée d'un an chez des sujets atteints de DA (CHRONOS), des événements thromboemboliques cardiovasculaires (décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde non mortels et accidents vasculaires cérébraux non mortels) ont été signalés dans 1 (0,9 %) des groupes DUPIXENT + TCS 300 mg Q2W, 0 (0,0 %) des groupes DUPIXENT + TCS 300 mg QW, et 1 (0,3 %) des groupes placebo + TCS. Dans l'essai contrôlé par placebo de 24 semaines mené chez des sujets atteints

⁵ Accessible sur le lien suivant

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761055s059lbl.pdf au sein du répertoire de la FDA <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

de rhinite chronique avec PNS (SINUS-24), des événements cardiovasculaires thromboemboliques (décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde non mortels et accidents vasculaires cérébraux non mortels) ont été signalés dans 1 cas (0,7 %) groupe DUPIXENT et 0 cas (0,0 %) groupe placebo. Dans l'essai contrôlé par placebo d'une durée d'un an chez des sujets atteints de rhinite chronique avec PNS (SINUS-52), aucun cas d'événement thromboembolique cardiovasculaire (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal et accident vasculaire cérébral non fatal) n'a été rapporté dans aucun des groupes de traitement. Dans l'essai de 24 semaines contre placebo chez des sujets atteints d'OeE (parties A et B), aucun événement thromboembolique cardiovasculaire (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal et accident vasculaire cérébral non fatal) n'a été signalé dans l'un ou l'autre des groupes de traitement.

- Le profil de sécurité en population pédiatrique est identique à celui des adultes.
- Il est signalé un **manque d'information concernant le profil de sécurité en population gériatrique** (> 65 ans).

G. Recommandations des sociétés savantes

A ce jour, il n'existe pas de recommandations de la Société Française de Dermatologie concernant la place du dupilumab dans la stratégie thérapeutique de la dermatite atopique.

Dans les recommandations européennes de 2022 (EuriGuiDerm) relatives à la prise en charge de la DA, le dupilumab est indiqué pour la prise en charge des DA sévères de l'adulte (fort niveau de preuve) (1).

La dernière conférence de consensus disponible dans la rubrique des recommandations du site de la Société Française de Dermatologie date de 2005 et est donc antérieure à la date de commercialisation du dupilumab.

Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes sous l'égide de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) et de la Société Pédiatrique de Pneumologie et Allergologie (SP2A) (2).

Il est précisé dans ces recommandations que le dupilumab est indiqué chez des patients ayant un asthme sévère avec au moins 2 exacerbations au cours des 12 derniers mois associé à un compte d'éosinophiles sanguins ≥ 0.5 G/L ou un FENO ≥ 20 ppb.

Les dernières recommandations de la Société Française d'ORL et de Chirurgie de la face et du cou (SFORL) et de l'Association Française de Rhinologie datent de 2023 (3). Le texte intégral est disponible sur le site de la société savante (4).

Ces recommandations rappellent la posologie d'administration du dupilumab dans la PNS. Il n'y a pas de discordance entre la posologie indiquée dans le RCP des spécialités à base de dupilumab et les présentes recommandations. Il est rappelé que la durée des traitements dans les essais cliniques est variable selon les études de 24 à 52 semaines avec une récurrence des symptômes à l'arrêt. En revanche, aucune donnée n'est à ce jour disponible sur la durée nécessaire du traitement chez les patients en vie réelle.

Les auteurs précisent qu'aucun facteur prédictif de la réponse au traitement par anticorps monoclonal n'a été identifié dans la PNS. Bien que le taux d'éosinophiles ait été rapporté comme un biomarqueur prédictif de la réponse thérapeutique dans l'asthme (5), les données publiées à ce jour ne permettent pas de valider cette hypothèse dans la PNS, notamment avec le dupilumab (6) ou le mépolizumab (7). Les auteurs estiment que les données disponibles sont insuffisantes pour pouvoir établir des recommandations sur le bilan pré-thérapeutique. Un dosage des éosinophiles et du taux d'IgE totales avant instauration d'un traitement par biothérapie semble néanmoins nécessaire (accord professionnel).

Deux essais cliniques randomisés en double aveugle contrôlés contre placebo évaluant l'efficacité et la tolérance du dupilumab dans la PNS ont été analysés dans ces recommandations (LIBERTY-SINUS-24,

LIBERTY-SINUS-52) (6). Une méta-analyse en réseau publiée en 2022 a comparé l'efficacité et la sécurité d'emploi du dupilumab, mépolizumab, benralimumab et omalizumab dans la rhinosinusite chronique avec polypose nasale (8). D'après les résultats de cette étude, le dupilumab présentait une plus grande efficacité sur la rhinosinusite chronique avec polypose nasale et la sévérité de la congestion nasale en comparaison des trois autres anticorps monoclonaux étudiés à 24 semaines du traitement et à la fin du suivi (> 48 semaines). Les auteurs de l'article concluent que le dupilumab présente la meilleure efficacité et le meilleur profil de sécurité pour le traitement de la rhinosinusite chronique avec polypose nasale.

Les auteurs des recommandations de la SFORL rappellent que trois biothérapies (l'omalizumab, le dupilumab et le mépolizumab) ont obtenu une AMM européenne pour la PNS seule (sans asthme associé). La commission de transparence de la HAS a émis un avis favorable au remboursement de DUPIXENT® dans une indication plus restrictive que celle de l'AMM européenne : en traitement additionnel aux traitements corticostéroïdes par voie nasale, PNS sévère insuffisamment contrôlée par la corticothérapie orale après échec de la chirurgie, ce qui rend la chirurgie indispensable en France avant de prescrire une biothérapie (Avis du 16 Juin 2020) (9).

Dans les essais cliniques cités dans les recommandations, le profil de sécurité du dupilumab est favorable (6). Les effets indésirables non graves les plus fréquents étaient la rhinopharyngite, l'épistaxis, les réactions cutanées aux points d'injections et les céphalées. Aucun événement indésirable grave n'a été décrit au cours de ces études. Les auteurs des recommandations rappellent néanmoins qu'une augmentation de l'éosinophilie sanguine peut être observée, mais aucune mention concernant la nécessité d'une surveillance n'apparaît dans le rapport de la HAS (10). Les présentes recommandations concluent qu'une surveillance biologique pendant les premiers mois peut être réalisée : la nécessité de réalisation de cette surveillance est laissée à l'appréciation du clinicien.

H. Données sur le profil de sécurité des médicaments de la même classe pharmacologique ou ayant un mécanisme similaire

L'anticorps monoclonal thérapeutique le plus proche du dupilumab en termes de structure et mode d'action est le tralokinumab (ADTRALZA®). C'est un anticorps IgG4 monoclonal entièrement humain, qui se lie de manière spécifique à la cytokine de type 2 interleukine-13 (IL-13) et inhibe son interaction avec les récepteurs de l'IL-13. Le tralokinumab neutralise l'activité biologique des IL-13 en bloquant leur interaction avec le complexe de récepteurs IL-13R α 1/IL-4R α . ADTRALZA® est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans qui nécessite un traitement systémique.

Les données présentées ci-dessous sont les données du RCP de l'ADTRALZA® 150 mg, solution injectable en seringue préremplie et l'ADTRALZA® 300 mg, solution injectable en stylo prérempli, issu de la base de données publique des médicaments (11).

La sécurité à long terme du tralokinumab a été évaluée dans deux études en monothérapie jusqu'à 52 semaines et dans une étude en association aux corticostéroïdes topiques jusqu'à 32 semaines. Le profil de sécurité du tralokinumab à 52 semaines et à 32 semaines, respectivement, correspondait au profil de sécurité observé jusqu'à la semaine 16.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des infections des voies respiratoires supérieures (23,4% ; principalement signalées comme des rhumes ordinaires), des réactions au site d'injection (7,2%), des conjonctivites (5,4%) et des conjonctivites allergiques (2,0%).

Tableau 1 - Effets indésirables rapportés en rubrique 4.8 du RCP de l'ADTRALZA.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent Fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures Conjonctivite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Éosinophilie

Affections oculaires	Fréquent Peu fréquent	Conjonctivite allergique Kératite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Réaction au site d'injection

Conjonctivite et événements liés

Une conjonctivite est survenue plus fréquemment chez les patients atteints de dermatite atopique traités par tralokinumab (5,4%) que chez ceux ayant reçu le placebo (1,9%), au cours de la période de traitement initiale de 16 semaines dans l'ensemble des 5 études. Une conjonctivite a été rapportée plus fréquemment chez les patients présentant une dermatite atopique sévère que chez les patients présentant une dermatite atopique modérée, à la fois dans le groupe de patients traités par tralokinumab (6,0% contre 3,3% ; période de traitement initiale) et dans le groupe de patients ayant reçu le placebo (2,2% contre 0,8% ; période de traitement initiale). La plupart des patients ont guéri ou étaient en cours de guérison pendant la période de traitement. Une kératite a été signalée chez 0,5% des patients traités par tralokinumab, au cours de la période de traitement initiale. Parmi ces cas, la moitié était classée comme kératoconjonctivites, toutes étaient non graves et de sévérité légère à modérée, et aucune n'a entraîné l'arrêt du traitement.

Éosinophilie

Des effets indésirables tels que des éosinophilies ont été signalés chez 1,3% des patients traités par tralokinumab et 0,3% des patients ayant reçu le placebo, au cours de la période de traitement initiale de 16 semaines dans l'ensemble des 5 études. Les patients traités par tralokinumab ont présenté une augmentation initiale moyenne de leur taux d'éosinophiles par rapport à l'inclusion, plus importante que les patients ayant reçu le placebo. Une éosinophilie ($\geq 5\ 000$ cellules/ μl) a été mesurée chez 1,2% des patients traités par tralokinumab et 0,3% des patients ayant reçu le placebo, au cours de la période de traitement initiale. Toutefois, cette augmentation chez les patients traités par tralokinumab était transitoire et le taux moyen d'éosinophiles est revenu à sa valeur à l'inclusion lors de la poursuite du traitement. Le profil de sécurité pour les patients présentant une éosinophilie était comparable au profil de sécurité de tous les patients.

Eczéma herpétiforme

Des cas d'eczéma herpétiforme ont été signalés chez 0,3% des patients traités par tralokinumab et 1,5% des patients du groupe placebo, au cours de la période de traitement initiale de 16 semaines dans l'ensemble des 5 études portant sur la dermatite atopique. Quelle que soit la durée de traitement dans ces 5 études, tous les événements d'eczéma herpétiforme signalés dans le groupe tralokinumab étaient non-graves, aucun n'était grave, et un seul événement chez un patient a conduit à l'arrêt définitif du traitement.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité avec le tralokinumab. Les réponses en anticorps anti-médicament (*Anti-drug-antibody*, ADA) n'ont pas eu d'impact sur l'exposition, la sécurité ou l'efficacité du tralokinumab. Dans les études ECZTRA 1, ECZTRA 2, ECZTRA 3 et dans l'étude sur la réponse vaccinale, l'incidence des ADA jusqu'à 16 semaines était de 1,4% chez les patients traités par tralokinumab et de 1,3% chez les patients ayant reçu le placebo ; des anticorps neutralisants ont été observés chez 0,1% des patients traités par tralokinumab et 0,2% des patients ayant reçu le placebo. Quelles que soient les durées des études, l'incidence des ADA chez les patients traités par tralokinumab était de 4,6% ; 0,9% des patients a présenté des ADA persistants et 1,0% des patients a présenté des anticorps neutralisants.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection (incluant douleur et rougeur) sont apparues plus fréquemment chez les patients ayant reçu le tralokinumab (7,2%) que ceux ayant reçu le placebo (3,0%) au cours de la période de traitement initiale de 16 semaines dans l'ensemble des 5 études. Quelle que soit la durée de traitement dans ces 5 études portant sur la dermatite atopique, la grande majorité (99%) des réactions au site d'injection étaient d'intensité légère à modérée, et peu de patients (< 1%) ont interrompu le traitement par tralokinumab. La plupart des réactions au site d'injection signalées étaient de courte durée et approximativement 76% d'entre elles se sont résolues après 1 à 5 jours.

Population pédiatrique

La sécurité du tralokinumab a été évaluée dans une étude chez 289 patients âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère (ECZTRA 6). Le profil de sécurité du tralokinumab chez ces patients suivis pendant la période de traitement initiale de 16 semaines et la période à long terme de 52 semaines était semblable au profil de sécurité constaté dans les études chez les adultes. Cependant, une fréquence plus faible de sujets avec des conjonctivites a été observée avec le tralokinumab chez les adolescents (1,0%) que chez les adultes (5,4%), et contrairement à chez l'adulte, la fréquence des conjonctivites allergiques était similaire pour le tralokinumab et le placebo chez les patients adolescents.

Lébrizumab (EBGLYSS) est également un anti-IL13 mais n'est pas encore commercialisé en France.

V. Contexte/Objectifs/Périmètres

L'ouverture de l'enquête de pharmacovigilance (PV) portant sur le profil de sécurité des spécialités à base de dupilumab a été décidée dans le cadre du Comité Scientifique Permanent (CSP) Pharmaco-surveillance et bon usage (formation restreinte signal) du 09/05/2023 suite à divers signalements d'effets indésirables (EI) évocateurs, non listés, concernant DUPIXENT®, dont : épanchement pleural à éosinophiles (indication polyposse nasale) ; pleuropéricardite (indication dermatose) ; événements thromboemboliques veineux, thrombose porte (indication dermatite atopique).

Dans le cadre du PSUSA relatif au dupilumab (période du 29/03/2022 au 28/03/2023 (rapporteur Finlande); rapport préliminaire le 25/08/2023 ; commentaires attendus avant le 27/09/2023), les signaux suivants ont été adressés :

- les **événements thromboemboliques veineux**, les cas d'**hyperthyroïdie** et de **thyroïdite auto-immune** (revues cumulatives), suite aux commentaires français du précédent PSUSA (couvrant la période du 29/03/2022 au 28/03/2023),
- **cataracte** en particulier dans les populations pédiatrique/adolescents/jeunes adultes ≤ 40 ans (mise à jour de la revue)
- **érythème polymorphe** (rapport d'évaluation final du signal clôturé par le laboratoire demandé)
- **psoriasis de novo** après l'initiation de dupilumab chez des patients sans antécédent de psoriasis (nouveau signal identifié par la FDA en tant que risque potentiel important)

Le risque de lymphome T cutané a été réévalué dans le cadre d'une procédure de suivi post-PSUSA (LEG-008) avec une mise à jour de la revue des données due au nombre substantiel de cas enregistrés post-commercialisation durant la période du précédent PSUSA (couvrant la période du 29/03/2022 au 28/03/2023). **Il a été conclu qu'aucun lien de causalité entre le traitement par dupilumab et le risque de lymphome T cutané ne pouvait être établi**, et qu'une surveillance étroite devait être poursuivie dans les PSUSA.

De plus, les effets indésirables suivants ayant fait l'objet de cas marquants durant la période du précédent PSUSA (couvrant la période du 29/03/2022 au 28/03/2023) sont également à surveiller dans le cadre du PSUSA couvrant la période du 29/03/2023 au 28/03/2024 : **événements thromboemboliques artériels**, **fibroxanthome atypique** (indication dermatite atopique), **réactions paradoxales eczémateuses généralisées ou localisées** (indication asthme), **arrêt du traitement lié à la douleur à l'injection** (indication dermatite atopique).

Les signaux « accident ischémique cérébral », « uvéite », « alopecie » et « résultat du test de force d'extraction de la protection de l'aiguille hors spécification » (ce dernier étant catégorisé en risque identifié non-important) ont été clos lors du PSUSA couvrant la période du 29/09/2020 au 28/03/2021.

A noter pour le PSUSA suivant couvrant la période du 29/03/2023 au 28/03/2024, le calendrier prévisionnel d'après le *PSUSA timetable* anticipé de l'EMA est le suivant : rapport préliminaire vers le 02/09/2024 et commentaires avant le 02/10/2024.

Objectifs de l'enquête nationale relative aux spécialités à base de dupilumab

Les objectifs de la présente enquête sont les suivants :

1. Confirmation des signaux potentiels, notamment ceux adressés via les cas marquants et/ou dans le cadre du PSUSA relatif au dupilumab
2. Surveillance du profil de sécurité d'emploi du dupilumab

VI. Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective analysant plusieurs types de données, détaillés ci-dessous.

A. Données issues des bases de PV

- Analyse des données de la Base Nationale de Pharmacovigilance Française (BNPV) :
 - La requête concerne les cas saisis dans la base entre le 22/01/2018 et le 31/03/2024.
 - Substance codée dans la BNPV, en imputabilité OMS « suspect » ou en « interaction » : dupilumab
 - Tout type d'effet indésirable
 - Cas graves et non graves
 - Etude de la Détection Automatisée du Signal (DAS) sur la BNPV, concernant toute la période couverte par ce rapport d'enquête.

Analyse des « cas marquants » selon les modalités définies par l'ANSM⁶. L'(Les) effet(s) indésirable(s) est (sont) identifié(s) par les CRPV à l'issue de l'analyse et de l'évaluation des déclarations reçues, peut (peuvent) constituer un signal potentiel » et est (sont) porté(s) à la connaissance de l'ANSM. Les « cas marquants » analysés sont ceux impliquant la substance « dupilumab » et transmis à l'ANSM durant la période couverte par ce rapport d'enquête.

- Données concernant les erreurs médicamenteuses relatives à l'usage des spécialités à base de dupilumab issues de la base Erreurs médicamenteuses de l'ANSM (période du 22/01/2018 au 01/06/2019) et de la BNPV.

B. Données du laboratoire :

- Cas français d'effets indésirables potentiellement en lien avec les spécialités à base de dupilumab reçus par le laboratoire titulaire exploitant durant toute la période couverte par ce rapport d'enquête :
 - Issus des notifications spontanées, dans le cadre de la surveillance post-AMM.
 - Certains cas d'intérêt issus des essais cliniques (à l'exclusion des études *versus* placebo) ont été intégrés dans l'analyse qualitative (il est alors précisé qu'il s'agit d'un cas issu des essais cliniques).
- Concernant les cas non graves, des données quantitatives ont été fournies par le laboratoire.
- Concernant les cas graves, des données quantitatives et qualitatives (fiches CIOMS, Council For International Organizations of Medical Sciences) ont été fournies par le laboratoire.
- Données françaises d'exposition au DUPIXENT®.

L'application Margin Consolidated (MARCO), interne au laboratoire, est utilisée pour rapporter les données sur les ventes après la mise sur le marché. L'application MARCO recueille des données mensuellement.

⁶ comme stipulé dans les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance en vigueur datées du 02/06/2022.

<https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance>

Méthodologie d'estimation de l'exposition post-commercialisation, fournie par l'exploitant :

- Les ventes totales ont été calculées en mg en multipliant les unités des formulations parentérales par leur concentration en mg/mL.

- [REDACTED]

C. Données de la littérature :

- Analyse des données de la littérature (*case report*, études, revues de la littérature et méta-analyses) :
 - Les études retenues pour cette analyse sont les études présentant des données de sécurité concernant l'emploi des spécialités à base de dupilumab, dans ses indications couvertes par l'AMM européenne.
 - Une revue des *case reports* relatifs aux effets indésirables inattendus des spécialités à base de dupilumab a également été réalisée par le CRPV rapporteur au préalable de la rédaction du rapport d'enquête. Les effets inattendus décrits ont été transcodés en langage MedDRA et présentés par System Organ Class (SOC).
 - Les bases de données de littérature scientifique interrogées sont Pubmed, Google scholar, Scopus et Cochrane.
 - Les mots clés utilisés étaient les suivants : *dupilumab (title), adverse event(s), adverse effect(s), adverse drug reaction(s), adverse drug event(s), adverse reaction(s), adverse symptom(s), induced.*

D. Autres (si applicable : utilisation, Eudravigilance, VigiBase, etc...):

- Analyse des données de pharmacovigilance mondiale à partir de la base mondiale de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé (VigiBase®), avec étude de la détection automatisée de signaux par analyses de disproportionnalité.
- Données de l'*European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool* (EPITT) fournies par l'ANSM. Il s'agit d'une base de données développée par l'*European Medical Agency* (EMA) pour promouvoir la communication des questions de pharmacovigilance et de gestion des risques entre l'Agence et les États membres.
- Données relatives au dupilumab issues de l'outil MetaPreg : actuellement, pas de données relatives au dupilumab sur METAPREG.
- Données de ventes extraites du GERS, fournies par le Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE.

VII. Résultats

A. Données d'exposition en France

La méthodologie de calcul des données d'exposition en France fournies par le laboratoire est détaillée dans la partie méthodes.

L'estimation de l'exposition au DUPIXENT® en France a été fournie par le laboratoire Sanofi Winthrop Industrie® à partir des données de vente entre le 1^{er} Janvier 2018 et le 31 Mars 2024. Les données de vente fournies par le laboratoire sont présentées en **Annexe 1**.

L'exposition cumulée après commercialisation des formulations parentérales de dupilumab en France pour la période demandée est estimée à 49 416 patients-années, sur la base des données de vente du dupilumab en France.

1. Taux de notification

Le taux de notification exprime le rapport du nombre de cas notifié sur l'exposition (en patients-année). Il a été calculé à partir de l'outil Epitools (12). Il est calculé à partir du nombre de cas rapporté aux données d'exposition fourni par le laboratoire (exemple : X cas notifiés pour 1000 patients-années).

Ce taux de notification en France est de 46,8876 cas pour 1000 patients-année (PA) [46,8791 ; 46,8962]

2. Données de vente en France transmises par EPI-PHARE

Les données de vente en France, et par secteur, sont présentées dans les tableaux ci-dessous, toutes spécialités confondues.

Tableau 2 - Synthèse des données de vente du DUPIXENT en France transmises par EPI-PHARE, extraites du GERS.

TOTAL 2018-2024	Nombre	%
Officine	████████	93,93%
Hôpital	██████	6,07%
Total	████████	

Tableau 3 - Synthèse des données de vente du DUPIXENT en France par année. Données transmises par EPI-PHARE, extraites du GERS. * Les données de vente pour 2024 ont été fournies par le laboratoire pour Janvier à Mars 2024.

Année	Ventes	% de ventes
2018	████████	2,84%
2019	████████	3,64%
2020	████████	5,99%
2021	████████	13,73%
2022	████████	24,50%
2023	████████	37,59%
2024*	████████	11,71%
TOTAL	████████	

B. Présentation générale des cas notifiés période du 22/01/2018 au 31/03/2024

Parmi les 5016 cas qui nous ont été transmis (654 cas provenant de la BNPV et 4362 cas provenant du laboratoire), 2699 ont été exclus de l'analyse (585 doublons et 2114 cas issus d'études cliniques). Parmi les 2317 cas analysés, il y a 437 cas (19%) graves dont 8 décès. Au total, on dénombre 6703 effets indésirables (EI) analysés, dont 989 effets graves. L'âge moyen de la population est de 42 ans \pm 21 ans, avec une prédominance féminine (sex ratio 0.85). Par ailleurs, on retrouve 294 cas pédiatriques (adolescents et enfants).

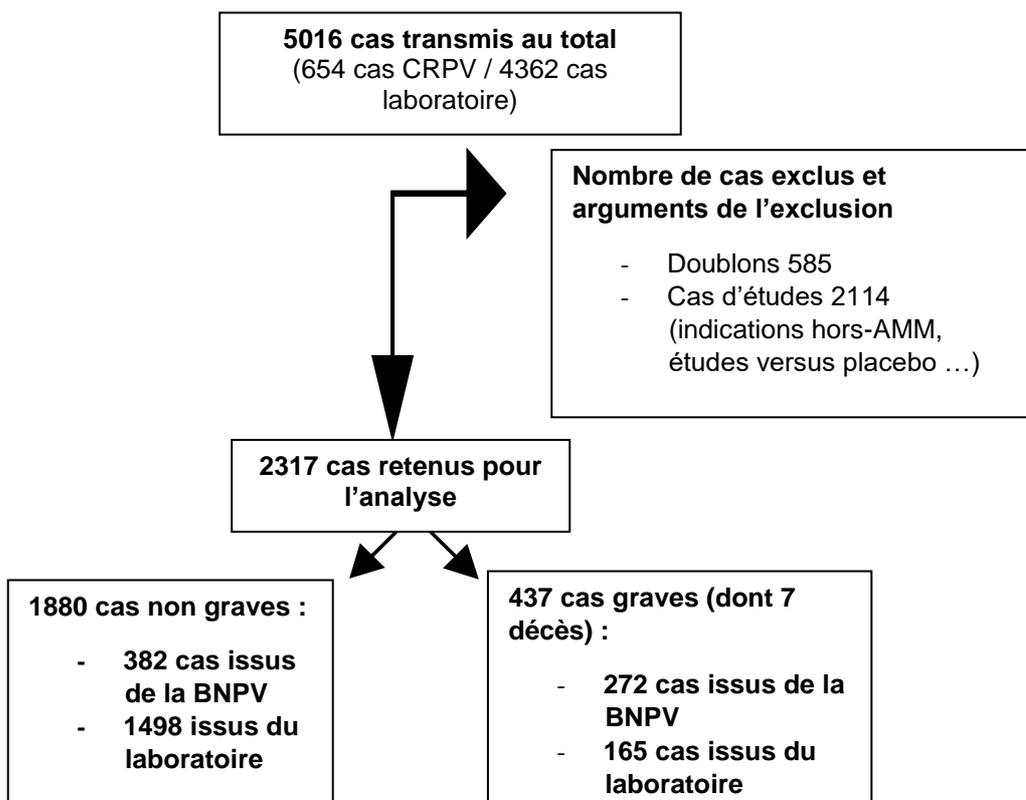
Tableau 4 - Tableau de synthèse des cas et effets indésirables analysés dans le cadre de l'enquête nationale relative au DUPIXENT.

	CRPV	Laboratoire(s)	TOTAL
Nombre de cas totaux reçus (%)	654	4362	5016
Nombre de cas exclus de l'analyse*	0	2699 ^a	2699
Nombre de doublons	0	585	585
Nombre de cas analysés*	654	1663	2317
Nombre de cas notifiés par les patients	60	121	181
~ dont cas médicalement confirmés	13	0	13
~ dont cas non médicalement confirmés	47	116	163
~ dont cas pour lesquels la donnée n'est pas disponible	0	5	5
• Nombre de cas graves	272 (42 %)	165 (10%)	437 (19%)
• Nombre de cas de décès	8 (0.9%)	1(0.06%)	8 (0.3%)
• Nombre d'EI	1158	5545	6703
• Nombre d'EI graves	437 (38%)	552 (10%)	989 (15%)
• Nombre d'EI inattendus graves	60 (5%)	197 (4%)	257 (4%)
Patients			
~ Age moyen \pm écart type n= nombre de patients pour lesquels la donnée est disponible [Min-Max]	46 ans \pm 20 ans (n = 632) [7 mois – 92 ans]	41 ans \pm 21 ans (n=1729) [20 jours – 101 ans]	42 ans \pm 21 ans (n=2361) [20 jours – 101 ans]
Nombre d'adolescents (12-17 ans)	20 (3%)	126 (8%)	146 (3%)
Nombre d'enfants âgés de 6 à 11 ans	22 (3%)	88 (5%)	110 (2%)
Nombre d'enfants âgés de 6 mois à 5 ans	14 (2%)	24 (1%)	38 (1%)
~ Sexe :	Masculin Féminin Inconnu	299 (46%) 354 (54 %) 1 (0.1 %)	746 (45%) 869 (52%) 48 (3%)
Sex-ratio	0,84	0.86	0.85

* Les données du laboratoire pour ces valeurs sont analysées après exclusion des doublons avec les cas issus des CRPV. Les données du laboratoire présentées dans ce tableau excluent les données issues des essais cliniques.

^aLes données issues des études et de la littérature ont été exclues de l'analyse. Certains de ces cas sont néanmoins discutés au cas par cas dans les commentaires relatifs à certains EI d'intérêt.

Logigramme de synthèse des cas et effets indésirables analysés dans le cadre de l'enquête nationale relative au DUPIXENT.



C. Présentation qualitative des cas notifiés (laboratoire(s) et CRPV), période du 22/01/2018 au 31/03/2024

a) Présentation des données

Les effets indésirables (EI) analysés sur la période de l'enquête sont listés par système d'Organe (SOC) dans le tableau ci-dessous (**Tab. 5**).

Tableau 5 - effets indésirables analysés listés par système d'Organe (SOC)

Système d'organe (SOC)	EI GRAVES (n = 989)				EI NON GRAVES (n = 5714)				TOTAL (n = 6703)	
	CRPV (n = 437)	Répartitio n en %	Laboratoire (n = 552)	Répartitio n en %	CRPV (n = 721)	Répartitio n en %	Laboratoire (n = 4993)	Répartitio n en %	Total (nombre d'EI)	Total (%)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	0	0,00%	8	1,45%	10	1,39%	2056	41,18%	2074	30,94 %
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	41	9,38%	57	10,33%	140	19,42%	932	18,67%	1170	17,45 %
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	66	15,10%	73	13,22%	126	17,48%	533	10,67%	798	11,91 %
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	44	10,07%	47	8,51%	86	11,93%	238	4,77%	415	6,19 %
Infections et infestations	40	9,15%	37	6,70%	73	10,12%	217	4,35%	367	5,48 %

Affections oculaires	44	10,07%	31	5,62%	65	9,02%	182	3,65%	322	4,80%
Affections du système nerveux	30	6,86%	54	9,78%	51	7,07%	153	3,06%	288	4,30%
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	34	7,78%	64	11,59%	13	1,80%	143	2,86%	254	3,79%
Investigations	6	1,37%	25	4,53%	19	2,64%	139	2,78%	189	2,82%
Affections gastro-intestinales	19	4,35%	18	3,26%	42	5,83%	102	2,04%	181	2,70%
Affections hématologiques et du système lymphatique	32	7,32%	16	2,90%	30	4,16%	75	1,50%	153	2,28%
Affections psychiatriques	10	2,29%	6	1,09%	21	2,91%	65	1,30%	102	1,52%
Affections vasculaires	10	2,29%	9	1,63%	9	1,25%	32	0,64%	60	0,90%
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et	18	4,12%	27	4,89%	1	0,14%	2	0,04%	48	0,72%
Affections du système immunitaire	11	2,52%	16	2,90%	3	0,42%	12	0,24%	42	0,63%
Problèmes de produit	0	0,00%	0	0,00%	3	0,42%	35	0,70%	38	0,57%
Affections cardiaques	10	2,29%	12	2,17%	3	0,42%	7	0,14%	32	0,48%
Affections des organes de reproduction et du sein	0	0,00%	3	0,54%	9	1,25%	15	0,30%	27	0,40%
Troubles du métabolisme et de la nutrition	6	1,37%	1	0,18%	5	0,69%	15	0,30%	27	0,40%
Caractéristiques socio-environnementales	0	0,00%	17	3,08%	0	0,00%	8	0,16%	25	0,37%
Affections de l'oreille et du labyrinthe	2	0,46%	5	0,91%	6	0,83%	9	0,18%	22	0,33%
Affections du rein et des voies urinaires	4	0,92%	6	1,09%	1	0,14%	9	0,18%	20	0,30%
Affections hépatobiliaires	2	0,46%	12	2,17%	4	0,55%	1	0,02%	19	0,28%
Actes médicaux et chirurgicaux	0	0,00%	2	0,36%	1	0,14%	9	0,18%	12	0,18%
Affections endocriniennes	2	0,46%	5	0,91%	0	0,00%	1	0,02%	8	0,12%
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	4	0,92%	1	0,18%	0	0,00%	1	0,02%	6	0,09%
Affections congénitales, familiales et génétiques	2	0,46%	0	0,00%	0	0,00%	2	0,04%	4	0,06%

La **figure 1** présente le pourcentage d'EI par SOC (données des CRPV et du laboratoire) par ordre croissant. Les SOC les plus représentés sont le SOC « Lésions, intoxications et complications d'intervention » (30,94%), « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » (17,45%), « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » (11,91%), « Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif » (6,19%) et « Infections et infestations » (5,48%).



Figure 1 – Graphique représentant le pourcentage d'effets indésirables par SOC.

b) Présentation des données de la BNPV

Le **tableau 6** présente le line-listing des PT par SOC, relatifs aux cas enregistrés dans la BNPV durant la période couverte par la présente enquête. Les EI des SOC les plus représentés (≥ 40 EI dans la BNPV) sont également présentés sous forme de figures dans le corps du rapport. Le détail des PT des SOC les moins représentés est joint en **Annexe 2**.

Tableau 6 - Effets indésirables (PT) par SOC des cas enregistrés dans la BNPV durant la période couverte par la présente enquête.

PT par SOC (EI et EIG issus de la BNPV)	EI non graves	EI graves	Total
Actes médicaux et chirurgicaux	1		1
Traitement interrompu	1		1
Affections cardiaques	3	10	13
Bradycardie sinusale	1		1
Cardiomyopathie		1	1
Fibrillation auriculaire		2	2
Insuffisance cardiaque		2	2
Myocardite à éosinophiles		1	1
Palpitations	2		2
Péricardite		1	1
Pleuropéricardite		2	2
Syndrome coronaire aigu		1	1
Affections congénitales, familiales et génétiques		2	2
Hypospadias		1	1
Tétralogie de Fallot		1	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	126	66	192
Acné	2		2
Alopécie	5		5
Alopécie diffuse	1		1
Altération de la couleur cutanée	1		1
Angioedème	2	1	3
Dépigmentation cutanée	1		1
Dermatite	1	2	3
Dermatite acnéiforme	1		1
Dermatite atopique	4	1	5
Dermatite psoriasiforme	3	4	7
Dermite bulleuse		1	1
Dermite périorale	1		1
Douleur de peau		1	1
Ecchymose	2		2
Eczéma	12	3	15
Eczéma dyshidrosique	1		1
Eczéma nummulaire		1	1
Éruption cutanée toxique	1	1	2
Érythème	8	3	11
Érythème annulaire	1		1
Érythème noueux	2		2
Érythrodysesthésie palmo-plantaire	1		1
Exfoliation cutanée		1	1
Hémorragie cutanée		1	1
Hyperhidrose	4	2	6
Hypertrichose	1		1
Ichtyose acquise		1	1
Kératodermie palmoplantaire		2	2
Kératose lichénoïde		1	1
Kyste dermique		1	1
Lentigo		1	1
Lésion de la peau	1		1

PT par SOC (EI et EIG issus de la BNPV) - suite	EI non graves	EI graves	Total
Lichen plan	1	3	4
Masse cutanée		1	1
Névrodermite	1		1
Odeur anormale de la peau	1		1
Onycholyse		1	1
Pelade	3	1	4
Pétéchies		1	1
Plaque cutanée	1		1
Prurit	11	5	16
Psoriasis	4	5	9
Psoriasis érythrodermique		1	1
Purpura	1		1
Rash	16	3	19
Rash avec exfoliation	1	1	2
Rash érythémateux	3	2	5
Rash maculopapuleux	4	1	5
Rash papuleux	4	3	7
Rash prurigineux	2	2	4
Rash vésiculeux	1		1
Réaction cutanée	1	1	2
Réaction de photosensibilité	2		2
Réaction médicamenteuse avec éosinophilie (DRESS)		1	1
Rosacée	2		2
Sécheresse cutanée	1		1
Urticaire	3	4	7
Urticaire chronique		1	1
Urticaire mécanique	1		1
Urticaire papuleuse	1		1
Vasculite cutanée	1		1
Vitiligo	4	1	5
Affections de l'oreille et du labyrinthe	6	2	8
Acouphène	2	1	3
Perte soudaine de l'audition		1	1
Vertige	4		4
Affections des organes de reproduction et du sein	9		9
Aménorrhée	1		1
Douleur mammaire	1		1
Dysérection	2		2
Dysménorrhée	1		1
Menstruation retardée	1		1
Saignement menstruel abondant	2		2
Sécheresse vulvovaginale	1		1
Affections du rein et des voies urinaires	1	4	5
Glomérulonéphrite		1	1
Insuffisance rénale		1	1
Insuffisance rénale aiguë		2	2
Pollakiurie	1		1
Affections du système immunitaire	3	11	14
Granulomatose éosinophilique avec polyangéite	1	5	6
Hypersensibilité	2		2

PT par SOC (EI et EIG issus de la BNPV) - suite	EI non graves	EI graves	Total
Maladie sérique		1	1
Réaction anaphylactique		3	3
Réaction de type maladie sérique		1	1
Sarcoïdose		1	1
Affections du système nerveux	51	30	81
Accident cérébrovasculaire		1	1
Accident ischémique cérébral		4	4
Accident vasculaire cérébelleux		1	1
Amnésie		1	1
Atteinte de la mémoire		1	1
Céphalée	24	3	27
Céphalée de tension	1		1
Dissection de l'artère vertébrobasilaire		1	1
Dysfonction motrice		1	1
Dysgueusie	1		1
Épilepsie		1	1
Hémorragie cérébrale		1	1
Hyperactivité psychomotrice	1		1
Migraine	3		3
Monoplégie		1	1
Neuropathie axonale		1	1
Neuropathie périphérique		1	1
Névralgie	2		2
Névralgie du trijumeau	1		1
Paresthésie	4	1	5
Perte de conscience	2		2
Perturbation de l'attention		3	3
Pression intracrânienne augmentée		1	1
Sciatique		1	1
Sclérose en plaques rémittente-récurrente		1	1
Sensation de brûlure	2	2	4
Sensation vertigineuse	4		4
Somnolence	2	1	3
Syndrome de Guillain-Barré		1	1
Syndrome myasthénique	1		1
Tremblement	2		2
Trouble amnésique		1	1
Trouble de la parole	1		1
Affections endocriniennes		2	2
Hyperthyroïdie		1	1
Thyroïdite auto-immune		1	1
Affections gastro-intestinales	42	19	61
Ascite		1	1
Chéilite	1		1
Colite		1	1
Colite éosinophilique		1	1
Colite microscopique		1	1
Colite ulcéreuse		1	1
Constipation	1		1
Diarrhée	7	1	8

PT par SOC (EI et EIG issus de la BNPV) - suite	EI non graves	EI graves	Total
Douleur abdominale	6	2	8
Douleur abdominale haute	1	1	2
Entérocolite hémorragique		1	1
Fibrose rétropéritonéale		1	1
Flatulence	1		1
Hémorragie rectale	1		1
Nausée	13	2	15
Oedème de la langue		1	1
Oedème de la lèvre	1		1
Pancréatite aiguë		1	1
Trouble de la motricité gastro-intestinale	1		1
Trouble gastro-intestinal	1		1
Ulcère aphteux	4		4
Varice oesophagienne		1	1
Vomissement	4	3	7
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales		4	4
Avortement spontané		3	3
Douleur de la ceinture pelvienne		1	1
Affections hématologiques et du système lymphatique	30	32	62
Éosinopénie		1	1
Éosinophilie	29	21	50
Hématome spontané		1	1
Lymphadénite		1	1
Lymphadénopathie	1	2	3
Lymphopénie		2	2
Thrombopénie		2	2
Thrombopénie immunitaire		2	2
Affections hépatobiliaires	4	2	6
Atteinte du foie mixte	1		1
Cholestase	1		1
Cytolyse hépatique	2		2
Hépatite auto-immune		1	1
Thrombose porte		1	1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	86	44	130
Affection rhumatismale	1	1	2
Ankylose articulaire	1		1
Arthralgie	46	18	64
Arthrite		3	3
Arthropathie		1	1
Arthrose	1		1
Atrophie musculaire		1	1
Bursite	1		1
Chondrite costale		1	1
Contractures musculaires	7		7
Dactylite		1	1
Diminution de la mobilité		1	1
Dorsalgie	2	1	3
Douleur d'un tendon	1		1
Douleur de la ceinture scapulaire	1		1
Douleur rachidienne		1	1

PT par SOC (EI et EIG issus de la BNPV) - suite	EI non graves	EI graves	Total
Extrémités douloureuses	1		1
Faiblesse musculaire	3		3
Fatigue musculaire	1		1
Gêne dans un membre	1	1	2
Myalgie	16	3	19
Ostéolyse		1	1
Polyarthrite		2	2
Pseudopolyarthrite rhizomélique		2	2
Réaction de type sclérodermique		1	1
Spondylarthrite ankylosante		1	1
Tendinite		1	1
Ténosynovite	2		2
Ténosynovite sténosante		1	1
Torticolis	1		1
Trismus		1	1
Trouble tendineux		1	1
Affections oculaires	65	44	109
Anévrisme rétinien		1	1
Augmentation de la sécrétion lacrymale	3		3
Baisse de l'acuité visuelle	2	3	5
Blépharite	12	10	22
Cataracte		1	1
Conjonctivite allergique	4	3	7
Conjonctivite non infectieuse	3	1	4
Dacryosténose acquise		1	1
Décollement de la rétine	1		1
Défauts visuels	1		1
Dipopie	1		1
Douleur oculaire	1		1
Épisclérite	1	1	2
Glaucome	1		1
Hyperhémie oculaire	3		3
Hypertonie oculaire	1		1
Iridocyclite		1	1
Irritation oculaire	1		1
Kératite	4	9	13
Kératite ponctuée		1	1
Kératite ulcéralive	1	1	2
Myasthénie oculaire	1		1
Neuropathie optique ischémique		1	1
Oedème palpébral	4		4
Photophobie		1	1
Prurit de l'oeil	1	1	2
Rosacée oculaire		1	1
Sclérite	1	1	2
Sécheresse oculaire	9	1	10
Sécrétions oculaires anormales	1		1
Trouble de la sécrétion lacrymale	1		1
Trouble de l'oeil	2		2
Uvéite		1	1

PT par SOC (EI et EIG issus de la BNPV) - suite	EI non graves	EI graves	Total
Vascularite rétinienne		1	1
Vision trouble	3	3	6
Xérophtalmie	2		2
Affections psychiatriques	21	10	31
Agression	2		2
Amorphe		1	1
Anxiété	2	1	3
Cauchemar	1		1
Claustrophobie		1	1
Délire de persécution		1	1
Dépression	1		1
Dépression majeure	1		1
Humeur dépressive	3	1	4
Humeur modifiée	1		1
Insomnie	3		3
Irritabilité		1	1
Nervosité	2	1	3
Trouble anxieux et dépressif mixte	2	1	3
Trouble de la libido	1		1
Trouble du comportement		1	1
Trouble du sommeil	2	1	3
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	13	34	47
Asthme	1	6	7
Bronchospasme		1	1
Dysphonie		1	1
Dyspnée	3	1	4
Embolie pulmonaire		3	3
Épanchement pleural		1	1
Épanchement pleural à éosinophiles		1	1
Épistaxis	3	1	4
Hypertension artérielle pulmonaire		1	1
Masse pulmonaire		1	1
Oedème de la muqueuse nasale	1		1
Pleurésie		1	1
Pneumonie organisée		3	3
Pneumopathie à éosinophiles		5	5
Pneumopathie interstitielle diffuse		1	1
Rhinite allergique	1		1
Sarcoïdose pulmonaire		2	2
Sibilances		1	1
Toux	4	1	5
Trouble pulmonaire		2	2
Vascularite pulmonaire		1	1
Affections vasculaires	9	10	19
Artérite à cellules géantes	1	3	4
Bouffée congestive	2		2
Bouffée de chaleur	3		3
Hématome		1	1
Hypertension		1	1
Hypotension	2	1	3

PT par SOC (EI et EIG issus de la BNPV) - suite	EI non graves	EI graves	Total
Instabilité hémodynamique		1	1
Thrombose de veine superficielle	1		1
Thrombose veineuse profonde		2	2
Vasculite		1	1
Infections et infestations	73	40	113
Abcès de la parotide		1	1
Abcès sous-cutané		1	1
Angine	1		1
Arthrite bactérienne		1	1
Bactériémie		1	1
Bactériémie à Escherichia		1	1
Bactériémie à staphylocoque		1	1
Candidose systémique		1	1
Colite à Campylobacter		1	1
Conjonctivite	51	18	69
Dermohypodermite	2		2
Discite intervertébrale	1		1
Eczéma herpétiforme		1	1
Encéphalite		1	1
Folliculite		1	1
Gingivite	1		1
Grippe		1	1
Herpès	3		3
Herpès buccal	4		4
Herpès génital	1		1
Infection cutanée	1		1
Infection de l'appareil respiratoire	1		1
Infection fongique	1		1
Infection liée à un dispositif		1	1
Méningoencéphalite virale		1	1
Myélite		1	1
Orgelet	1		1
Péricardite méningococcique		1	1
Pityriasis versicolor	1		1
Pneumonie		1	1
Pneumonie à Pneumocystis jirovecii		2	2
Pustule		1	1
Rash pustuleux	1	2	3
Rhinite	2		2
Zona	1		1
Investigations	19	6	25
Anticorps antinucléaires		1	1
Débit de filtration glomérulaire diminué	1		1
Enzyme hépatique augmentée	1		1
Éosinophiles augmentés	1		1
Poids augmenté	10	2	12
Poids diminué	2	1	3
Pression artérielle augmentée	1		1
Pression intraoculaire augmentée	2		2
Protéine C-réactive augmentée		2	2

PT par SOC (EI et EIG issus de la BNPV) - suite	EI non graves	EI graves	Total
Transaminases augmentées	1		1
Lésions, intoxications et complications d'interventions	10		10
Administration de produit interrompue	1		1
Administration d'une posologie incorrecte	1		1
Erreur d'administration du produit	1		1
Erreur dans l'approvisionnement en produit	1		1
Erreur de stockage de produit	1		1
Lésion de la paupière	1		1
Morsure par un arthropode	1		1
Réaction liée à l'injection	1		1
Réaction liée à la perfusion	1		1
Surdosage	1		1
Problèmes de produit	3		3
Problème d'approvisionnement en produit	2		2
Problème informatique du dispositif	1		1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	5	6	11
Appétit diminué		1	1
Décompensation diabétique métabolique		1	1
Diabète		1	1
Gain pondéral anormal	1		1
Goutte		1	1
Hypercarotinémie	1		1
Hyperglycémie		1	1
Intolérance à l'alcool	2		2
Polydipsie		1	1
Trouble de l'appétit	1		1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	140	41	181
Affection aggravée	15	11	26
Asthénie	25	1	26
Douleur articulaire au site d'injection	1		1
Douleur au site d'injection	13	2	15
Douleur maxillofaciale		1	1
Douleur thoracique	1		1
Érythème au site d'injection	6		6
Fatigue	8	2	10
Fièvre	5	5	10
Frissons	2	2	4
Gêne thoracique	2		2
Gonflement du visage	1	1	2
Gonflement périphérique	2		2
Hématome au site d'injection	4		4
Hémorragie au site d'injection		1	1
Hyperthermie	1		1
Induration	1		1
Inefficacité médicamenteuse	1		1
Inflammation au site d'injection	2		2
Malaise	5	1	6
Mort		1	1
Mort subite		1	1
Oedème	4		4

PT par SOC (EI et EIG issus de la BNPV) - suite	EI non graves	EI graves	Total
Oedème au site d'injection	5		5
Oedème de la face	1	2	3
Oedèmes périphériques	4	1	5
Pas d'événement indésirable	2		2
Pleurs		1	1
Prurit au site de perfusion	1		1
Prurit au site d'injection	1		1
Prurit au site d'instillation	1		1
Rash au site d'injection	3		3
Réaction au site d'injection	11	2	13
Réaction d'hypersensibilité au site d'injection		1	1
Réaction paradoxale au médicament	4	2	6
Récidive de la maladie	1	2	3
Syndrome grippal	2		2
Troubles de la démarche		1	1
Tuméfaction	1		1
Urticaire au site d'injection	2		2
Xérose	2		2
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et	1	18	19
Adénocarcinome du pancréas		1	1
Adénome surrénalien		1	1
Cancer de la peau		1	1
Carcinome du pancréas métastatique		1	1
Carcinome épidermoïde cutané		2	2
Carcinome épidermoïde laryngé		1	1
Fibroxanthome atypique		1	1
Lésion intracanalair proliférative du sein		1	1
Lymphome		1	1
Lymphome à cellules T cutané stade IV		1	1
Lymphome B		1	1
Lymphome cutané		2	2
Lymphome lymphocytaire à petites cellules B		1	1
Mélanome malin		1	1
Papillome cutané	1		1
Thrombocytémie essentielle		1	1
Tumeur testiculaire mixte à cellules germinales		1	1
Total	721	437	1158

Les PT détaillés des SOC les plus représentés dans la BNPV sont détaillés dans les figures ci-dessous (**Fig. 2 à 10**). Les PT des autres SOC sont présentés en **Annexe 2**.

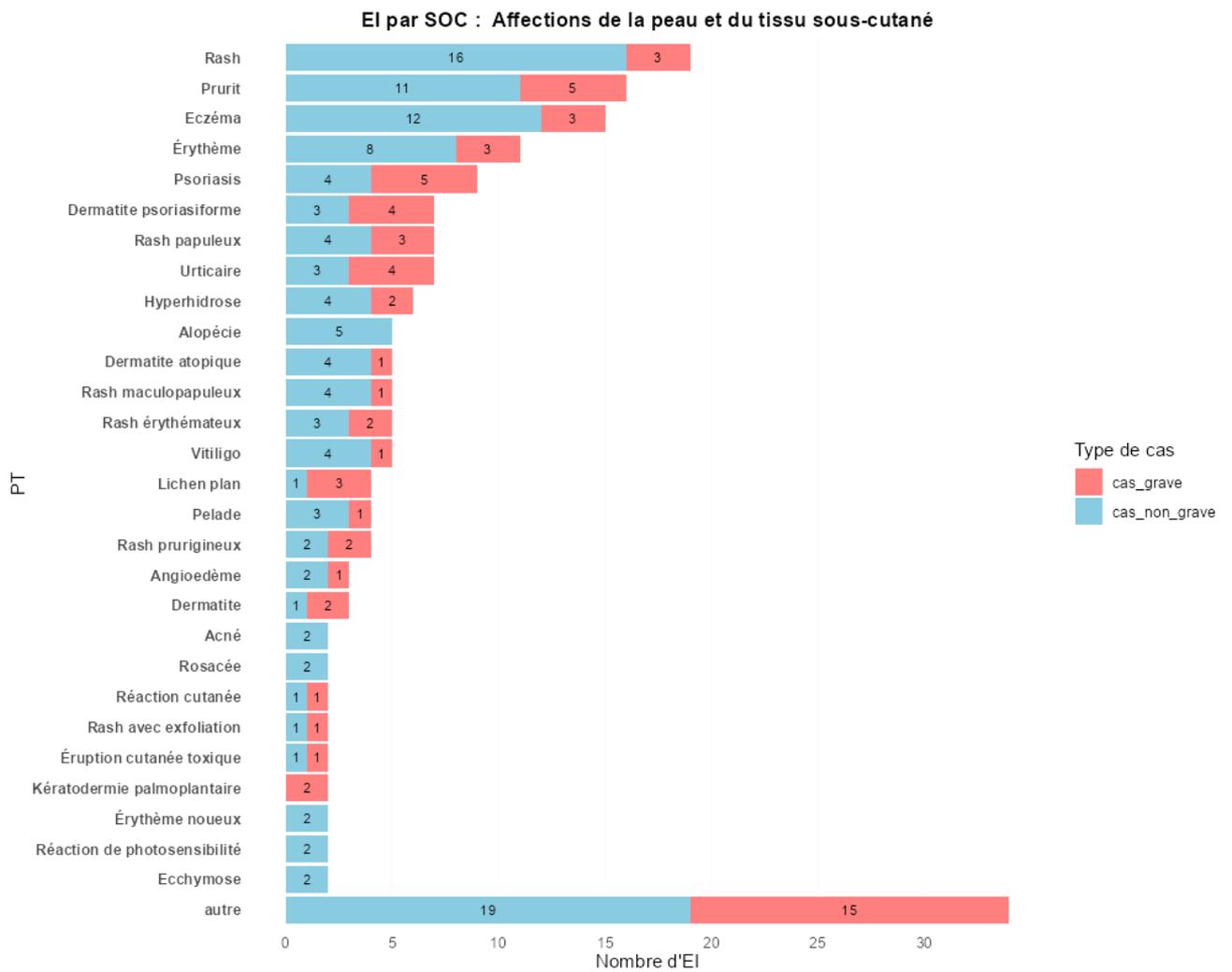


Figure 2 - Analyse des cas de la BNPV : PT du SOC Affections cutanées

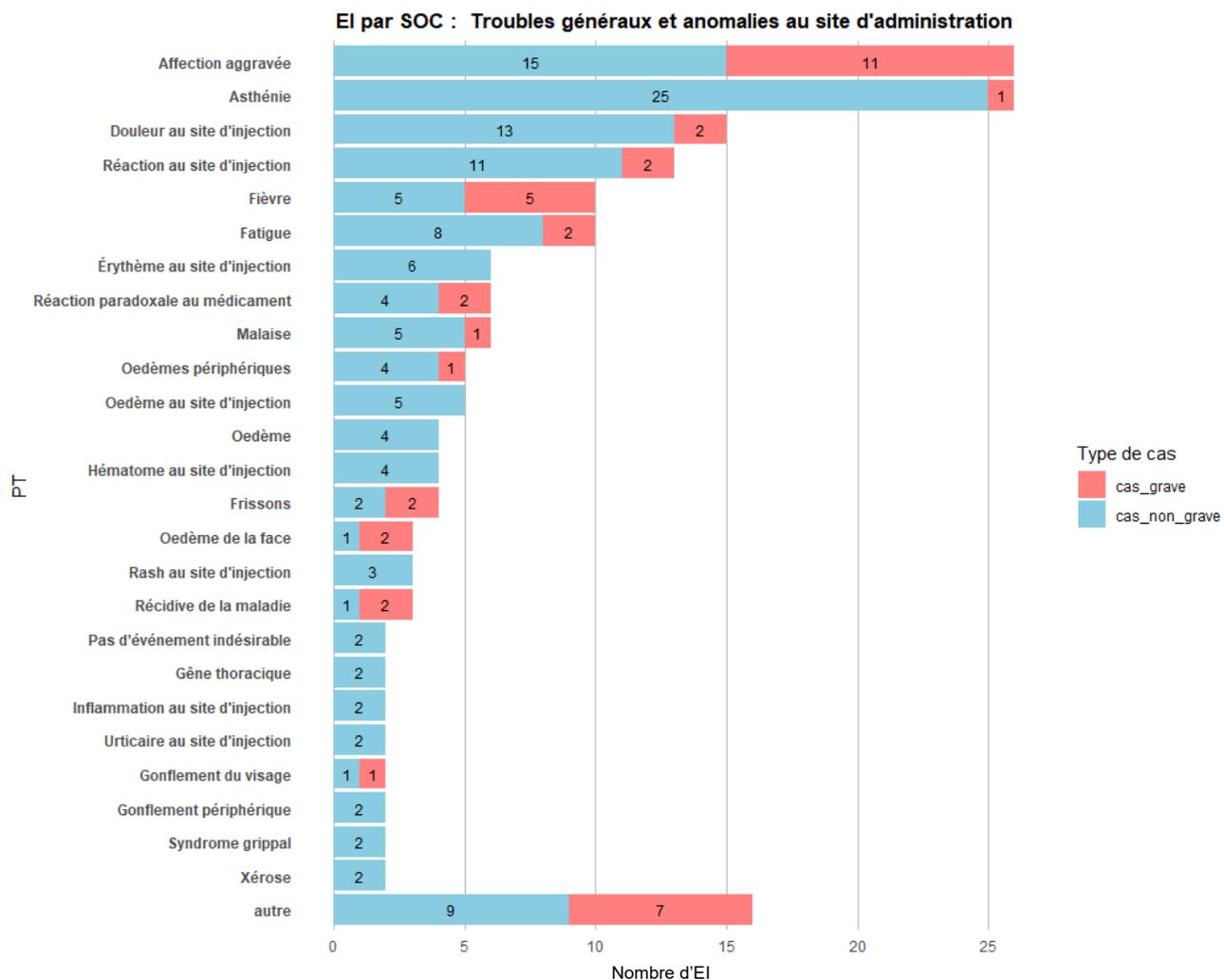


Figure 3 - Analyse des cas de la BNPV : PT du SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration.

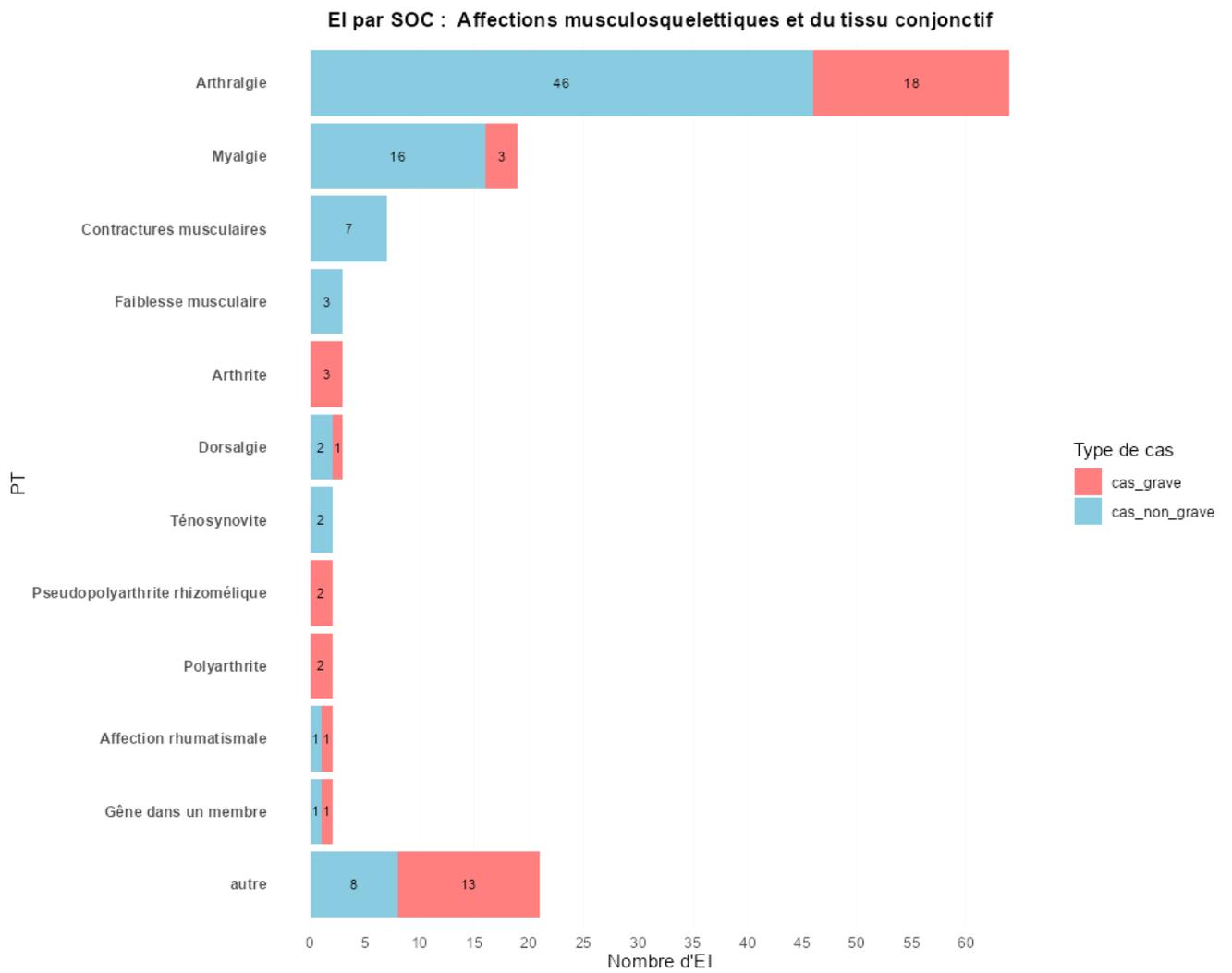


Figure 4 - Analyse des cas de la BNPV : PT du SOC Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif.

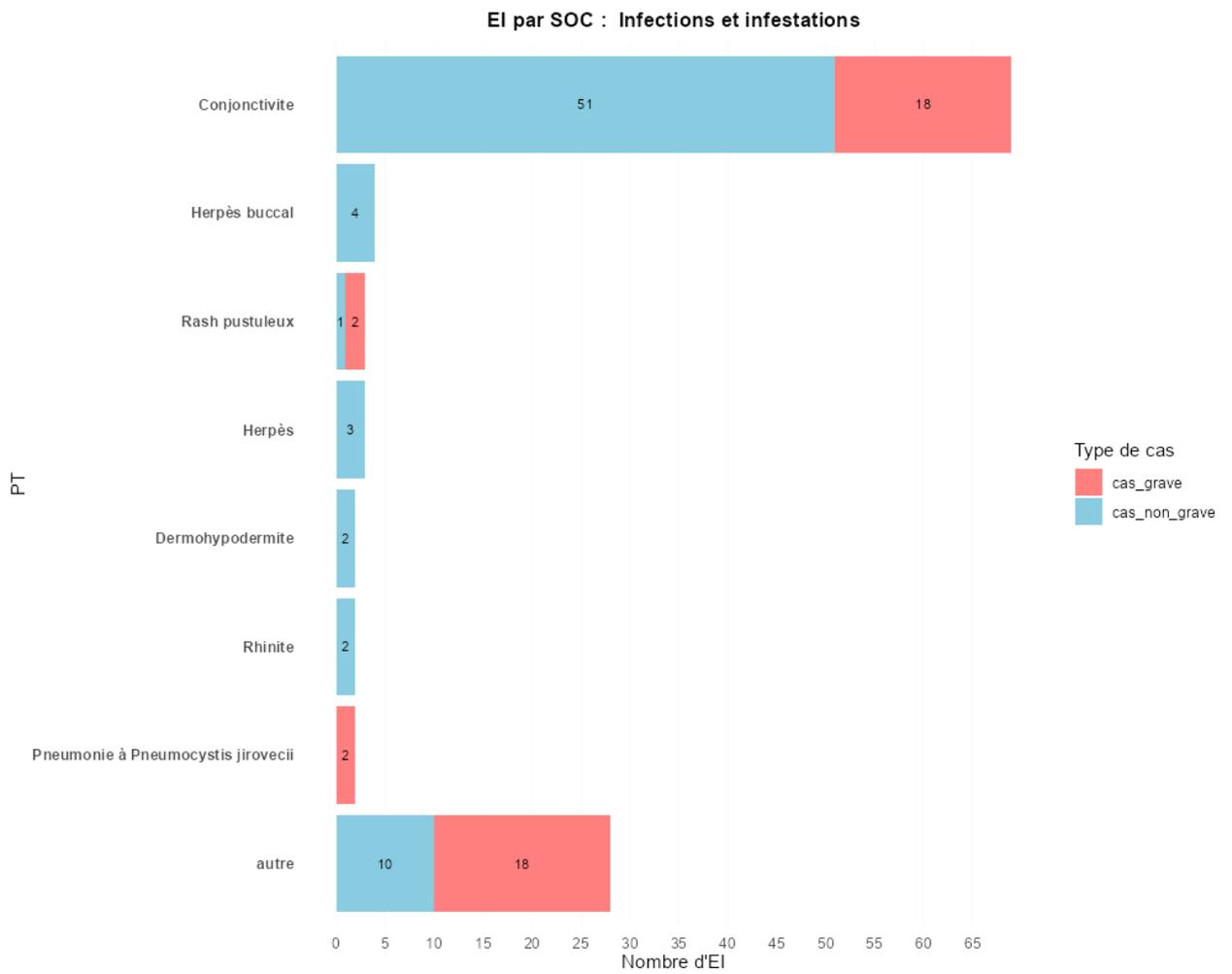


Figure 5 - Analyse des cas de la BNPV : PT du SOC Infections et infestations.

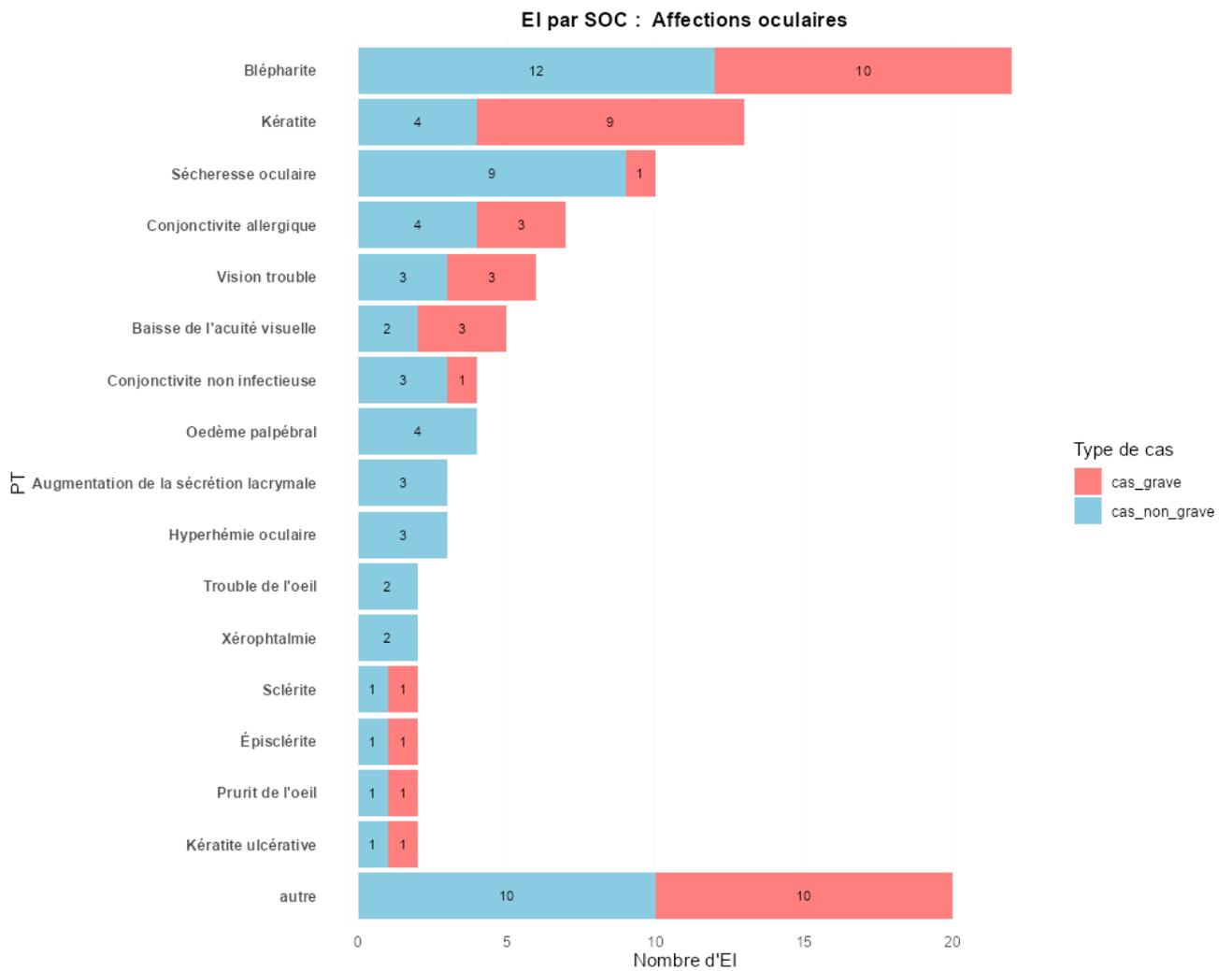


Figure 6 - Analyse des cas de la BNPV : PT du SOC Affections oculaires

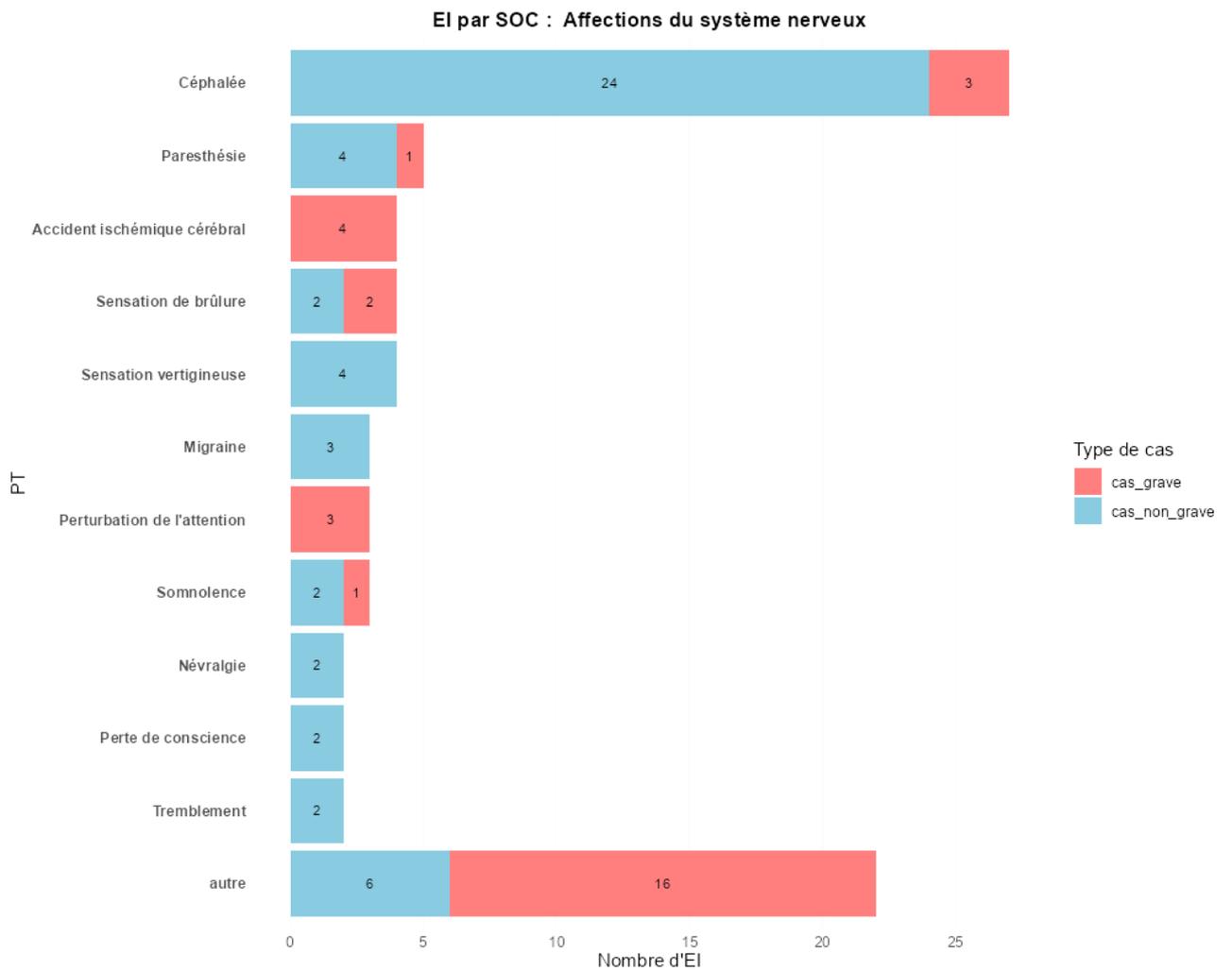


Figure 7 - Analyse des cas de la BNPV : PT du SOC Affections du système nerveux.

El par SOC : Affections hématologiques et du système lymphatique

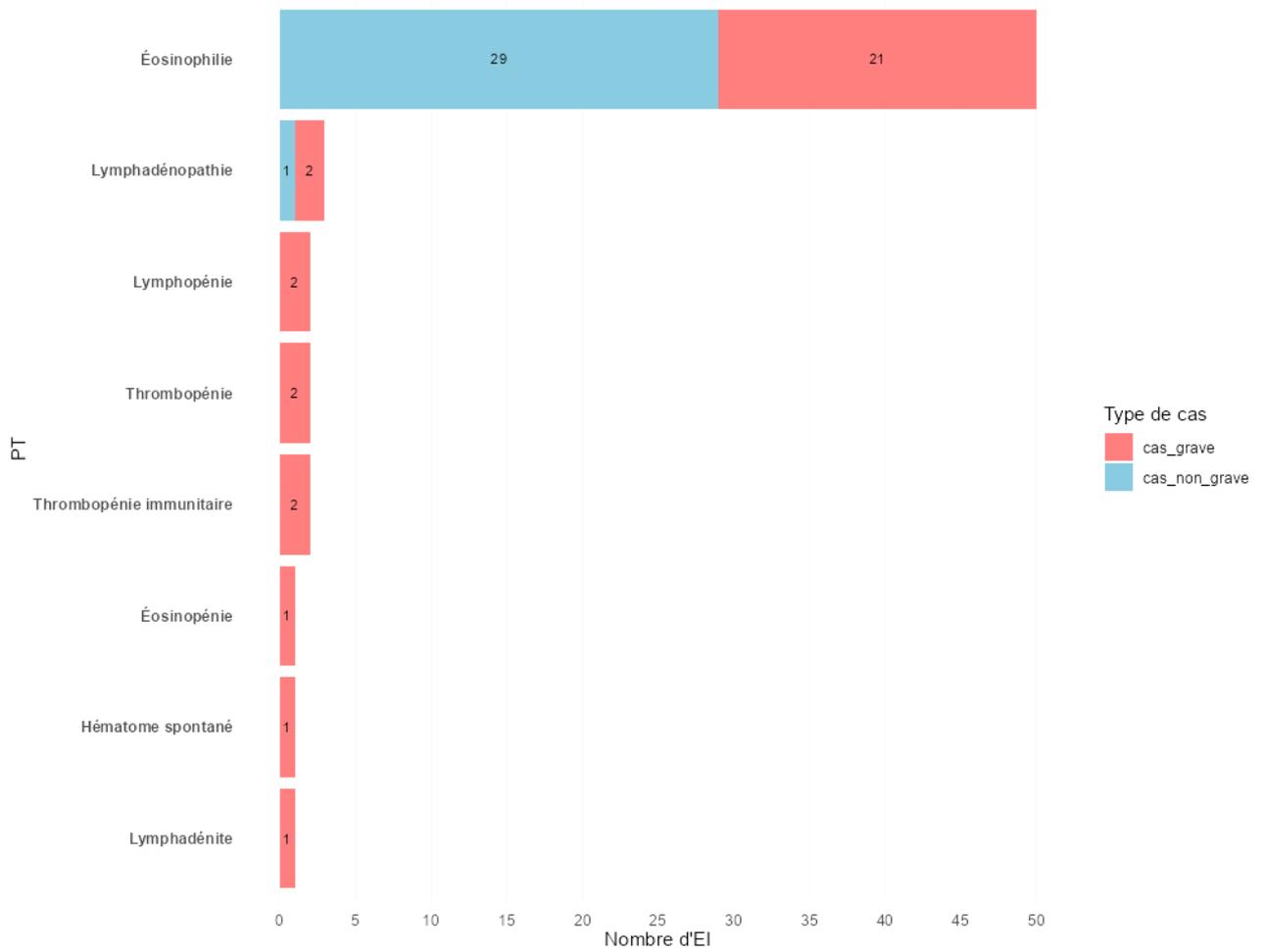


Figure 8 - Analyse des cas de la BNPV : PT du SOC Affections hématologiques et du système lymphatique.

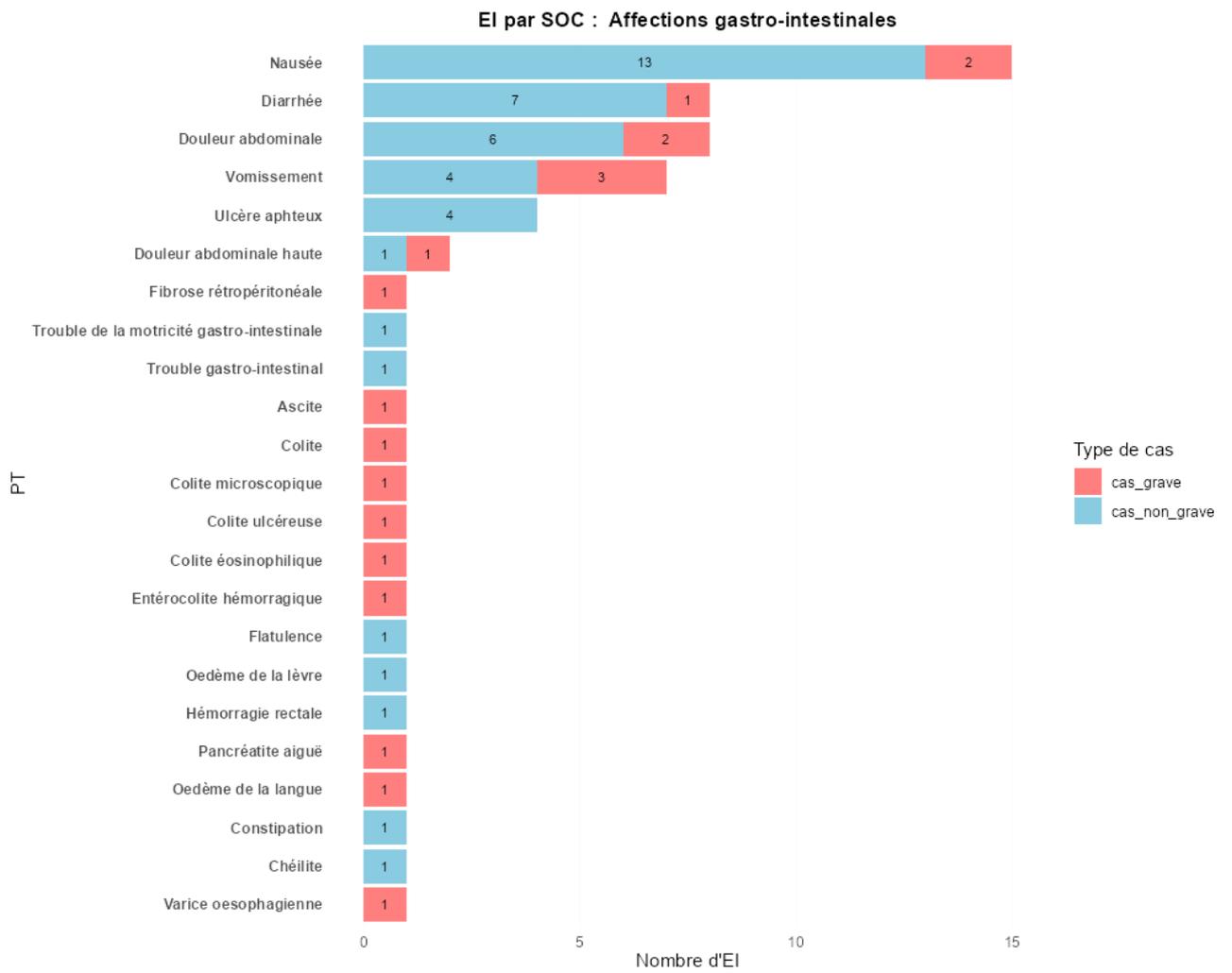


Figure 9 - Analyse des cas de la BNPV : PT du SOC Affections gastro-intestinales.

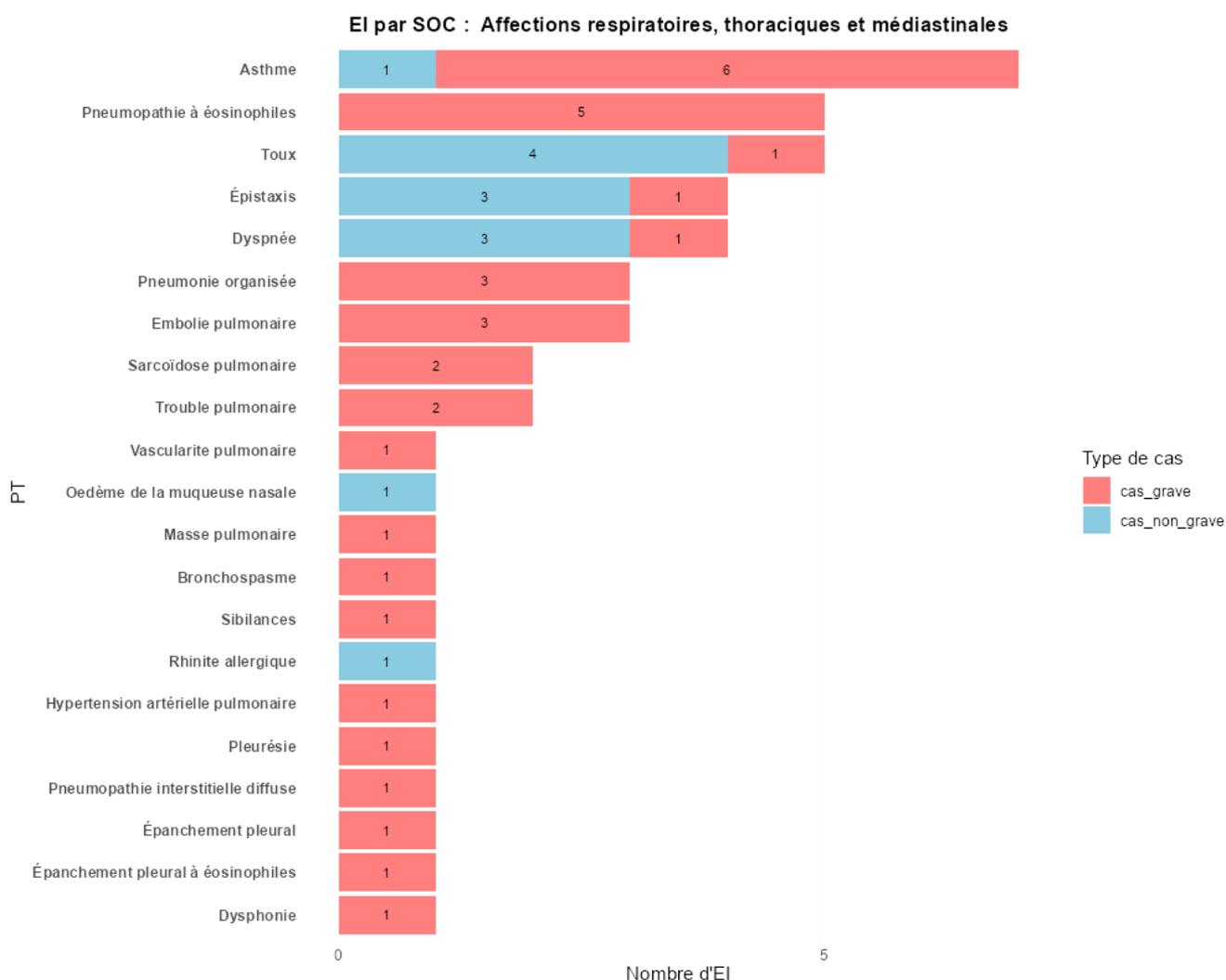


Figure 10 - Analyse des cas de la BNPV : PT du SOC Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.

D. Résultats de la Détection Automatisée du Signal sur la BNPV

La Détection Automatisée du Signal (DAS) correspond à l'identification dans la BNPV du couple produit/effet indésirable dont l'occurrence est proportionnellement plus fréquente que pour ce même effet indésirable avec d'autres produits.

Les données de DAS ont été fournies au CRPV rapporteur par l'ANSM. L'ensemble des données sont présentés en **Annexe 3**. Sur ce tableau, les résultats d'intérêt discutés dans l'enquête sont indiqués en surbrillance.

On retrouve certains signaux potentiels clos lors des précédents PSUR :

- Psoriasis et Dermatite Psoriasiforme (équivalent de psoriasis) avec 16 cas au total.
- Pelade, avec 4 cas au total.
- Erythème noueux, avec 2 cas au total
- Poids augmenté, avec 12 cas au total.
- Lymphomes cutanés, avec 3 cas au total.

Certains PT non listés, non suivis dans le PGR et non investigués ressortent dans cette analyse de la DAS et sont discutés ci-dessous. Ils sont indiqués en surbrillance bleu dans le tableau (**Annexe 3**).

Dans le SOC « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » :

- 5 cas de vitiligo (épidémiologiquement associés à la DA (13))
- 4 cas de lichen plan
- 2 cas de rosacée

On note également 2 cas de kératodermie palmoplantaire, dont un cas marquant. A noter que la kératodermie palmoplantaire peut s'intégrer dans un tableau de psoriasis, de même que les affections pustuleuses. 4 cas de rash pustuleux ont en effet été notifiés. Des cas de kératodermie palmo-plantaires isolés peuvent aussi survenir.

Dans le SOC « Affections psychiatriques », on note 3 cas d'humeur dépressive, 3 cas de « nervosité » et 2 cas de trouble anxieux et dépressif mixte. Au total, 8 cas de troubles anxio-dépressifs ont donc été notifiés sous traitement par DUPIXENT® dans la BNPV.

Dans le SOC « Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales », on note 3 cas de Pneumonies organisées (PO).

Dans le SOC « Affections vasculaires », on note 4 cas d'artérites à cellules géantes, dont 2 cas en association avec une pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR).

Dans le SOC « affection musculosquelettiques », on note la survenue de 19 cas de myalgies, 5 cas d'arthrites (dont 2 polyarthrites), 2 ténosynovites et 2 affections rhumatismales non étiquetés.

Ces cas sont discutés dans la suite de l'enquête dans le cadre de l'analyse des cas marquants.

Concernant les céphalées, qui ressortent sur l'analyse de DAS de la BNPV, 27 cas ont été notifiés (28, en ajoutant une notification de céphalées de tension) sur la période couverte par cette enquête. Dans 3 cas, les céphalées ont été considérées comme graves, en lien avec une hospitalisation pour bilan. Dans 13 cas, l'effet a été résolutif. Dans 11 cas, le médicament a été stoppé sans *rechallenge*. Dans 1 cas, le médicament a été réintroduit sans réapparition des symptômes. Dans 1 cas, pas d'information disponible sur le *rechallenge*. A noter 3 cas de *rechallenge* positif, avec réapparition des céphalées après réintroduction du Dupilumab.

En 2021, dans le cadre d'une variation (EMA/H/C/004390/II/0039), l'analyse poolée de 12 essais cliniques contrôlés avec placebo et l'analyse des données post marketing ont permis d'observer une fréquence similaire de cet EI entre le dupilumab et le placebo. De plus, aucun lien de causalité n'a été confirmé. Cet EI qui était présent dans le RCP au moment de l'AMM initiale a donc été retiré du RCP en 2021.

Les myalgies, qui ressortent également par DAS sur la BNPV (19 cas), ne sont pas citées dans le RCP européen du DUPIXENT®, mais sont rapportés sur le RCP Américain dans l'indication « prurigo nodulaire », avec une incidence de 3% chez les patients sous dupilumab *versus* 1% sous placebo.

Les EI issus de la DAS de la BNPV pour lesquels le nombre de cas est ≤ 2 sont difficilement interprétables, lorsqu'ils ne sont pas regroupables avec d'autres EI mécanistiquement pertinents.

E. Analyse des décès

Parmi les 8 cas de décès analysés, 7 proviennent de la BNPV et 1 du laboratoire. Pour l'analyse qualitative, 4 décès complémentaires transmis par le laboratoire, issus de données d'étude cliniques ne concernant pas des études contre placebo, ont été analysés.

Décès issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance

Décès n°1 – Hémorragie cérébrale (contexte de leucémie aigüe myéloïde)

[REDACTED]

Décès n°2 - Bactériémie

[REDACTED]

Décès n°3 – Défaillance hémodynamique

[REDACTED]

Décès n°4 – Mort subite de cause inconnue (contexte insuffisance respiratoire grave)

[REDACTED]

Décès n°5 – Mort subite de cause inconnue

[REDACTED]

Décès n°6 – Méningoencéphalite à cryptocoque

[REDACTED]

Décès n°7 - Sepsis fatal à *Capnocytophaga canimorsus* – indication : asthme (ce cas est également traité dans le chapitre relatif aux cas marquants) :

[REDACTED]

Décès issus des données du laboratoire

Décès n° 8– Rupture d’anévrisme

[REDACTED]

Cas de décès transmis par le laboratoire mais non issus de la notification spontanée (non inclus dans l’analyse quantitative mais détaillés dans l’analyse qualitative des décès)

[REDACTED]

Conclusion du rapporteur relative aux décès :

Un lien direct n'a pu être établi par les cliniciens et les pharmacovigilants dans aucun de ces cas de décès. Il s'agit de patient-e-s ayant de lourds antécédents et/ou des médicaments co-suspects associés. Pour les décès en lien avec des cancers, on ne peut néanmoins exclure que le Dupilumab ait pu participer à l'accélération de la tumorigénèse (point détaillé dans la discussion des cas marquants).

F. Analyse des cas marquants

Les cas marquants sont issus de la BNPV, envoyés à l'ANSM par les CRPV. Durant la période couverte par cette enquête, 60 cas marquants ont été adressés à l'ANSM et analysés en Comité Scientifique Permanent Pharmaco-surveillance et bon usage (formation restreinte Signal). Le tableau récapitulatif des références des cas marquants et des EI correspondants est présenté en **Annexe 7**.

Ces cas marquants sont discutés dans la présente enquête, et regroupés au sein des catégories suivantes :

- Effet indésirable allergique, inflammatoire ou dysimmunitaire
- Effet indésirable dermatologique
- Effet indésirable endocrinien
- Complication thromboembolique veineuse
- Lymphome
- Complication infectieuse
- Autres types d'effets indésirables

Les données du laboratoire présentées dans l'analyse des cas marquants correspondent aux données françaises transmises par le laboratoire exploitant. Les doublons avec les cas BNPV et les EI issus des études cliniques ont été exclus de l'analyse. Seuls les données post-marketing françaises sont donc présentés.

Cas marquants relatifs à un effet indésirable allergique, inflammatoire ou dysimmunitaire

Colite hémorragique / rectocolite hémorragique – indication : DA

[REDACTED]

Expertise du centre :

- Chronologie évocatrice (2 mois)
- Seul médicament suspect
- Aucun autre cas dans la BNPV ni dans VigiBase
- Contexte d'AMM récente au moment de la notification du cas

Avis du rapporteur :

- Nombre de cas dans la BNPV : pas d'autre cas rapporté dans la BNPV. Autres cas de colites inflammatoires : 1 cas de colite non infectieuse, sans précision, 1 cas de colite lymphocytaire et un cas de colite éosinophilique. Pas de mise en évidence par la DAS sur la BNPV.
- Nombre de cas dans VigiBase®: 312 cas de colites (à l'exclusion des colites infectieuses) dont 79 cas de

rectocolite hémorragique (RCH). Pour aucun des PT du HLT Colites (excl. infectieuses) on ne retrouve de disproportionnalité (IC025 > 0).

- **Bibliographie** : 1 cas publié en 2021 rapportant la survenue d'une RCH 3 mois après l'initiation du dupilumab, avec histologie évocatrice. Introduction de méسالazine et arrêt du dupilumab. Amélioration en 1 mois après arrêt du dupilumab. Les auteurs concluent à une colite iatrogène en lien avec le dupilumab imitant la RCH (14).

Parallèlement, l'étude de phase 2 LIBERTY-UC SUCCEED est en cours pour déterminer l'efficacité et la sécurité d'emploi du dupilumab chez les patients ayant une RCH de type 2 (phénotype éosinophilique) (15).

- **Données laboratoire** : au sein du HLT « colites (excl. Infectieuse) », on trouve 2 cas de RCH.

- **Conclusion** : **Quelques cas de colites inflammatoires de phénotypes divers enregistrés dans la BNPV, un cas publié dans la littérature (colite iatrogène mimant une RCH) et 2 cas dans les données du laboratoire. S'agissant d'affections fréquentes (la prévalence en France est de plus de 250 000 cas (16)), pas de signal retenu à ce stade, mais effets à suivre lors de la poursuite de l'enquête de Pharmacovigilance.**

Polyarthrite – indication : DA

Avis du rapporteur :

- **Nombre de cas dans la BNPV** : 2 cas, ressortis par DAS sur la BNPV. Le deuxième cas concerne [REDACTED]

- **Nombre de cas dans VigiBase®** : Avec le terme préférentiel (PT) « polyarthrite », on retrouve 22 cas. Pas de disproportionnalité (IC025<0). Avec le PT « arthrite séronégative », on retrouve 8 cas dans la Vigibase, avec mise en évidence d'une disproportionnalité (IC 0.25 à 0.3). Idem pour le PT « arthrite », avec 792 cas (IC 0.25 à 0.2) (17).

- **Bibliographie** : pas de cas retrouvé concernant la survenue de polyarthrite sous Dupilumab dans la littérature. Néanmoins, la survenue « d'arthralgie » est notée dans le RCP. Par ailleurs, d'autres affections rhumatismales en lien avec une activation de la voie de IL-23 et IL-17 semblent émerger des données de la littérature et des données observées dans le cadre de cette enquête. Il s'agit essentiellement d'arthrites inflammatoires.

- **Données du laboratoire** : 2 cas avec le PT « polyarthrite » et 7 cas avec le PT « arthrite ».

- **Conclusion** : **Bien que les arthralgies soient mentionnées dans le RCP européen du DUPIXENT, les arthrites n'y figurent pas et peuvent avoir un caractère invalidant. Par ailleurs, le RCP américain mentionne dans sa rubrique « précautions d'emploi » : « la survenue ou l'aggravation de douleurs articulaires doit amener à une consultation médicale. Si les symptômes persistent ou s'aggravent, ils doivent amener à une évaluation rhumatologique et/ou un arrêt du DUPIXENT® ».**

Les données présentées dans cette enquête amènent à porter à l'état de signal (modéré) les arthrites/polyarthrites.

Vascularite rétinienne – indication : DA

[REDACTED]

Avis du rapporteur :

- Commentaire concernant l'imputabilité chronologique : les céphalées sont apparues avant le début du traitement par dupilumab.
- Nombre de cas dans la BNPV : pas d'autre cas. EI non mis en évidence par la DAS sur la BNPV.
- Nombre de cas dans VigiBase® : 1 cas (le même cas)
- Bibliographie : 1 cas d'occlusion de l'artère centrale de la rétine en lien avec une GEPA (Granulomatose éosinophilique avec polyangéite) [REDACTED]

Un autre cas de rétinopathie de Purtscher [REDACTED]

- Conclusion : 1 cas de vascularite rétinienne enregistré dans la BNPV, un cas publié dans la littérature (rétinopathie de Purtscher). Pas de signal retenu à ce stade pour un signal spécifiquement en lien avec des atteintes rétiniennes de vascularites, mais effets à suivre lors de la poursuite de l'enquête de Pharmacovigilance. Par ailleurs, comme détaillé dans la suite de l'enquête, des éléments nous amènent à porter à l'état de signal potentiel certaines vascularites (artérites à cellules géantes (ACG), GEPA).

Artérite temporale ou artérite à cellules géantes - Indication : PNS

[REDACTED]

Expertise :

Hypothèse d'une artérite temporale induite par DUPIXENT® privilégiée devant des ANCA négatifs et un faible taux d'éosinophiles (avis du Centre de référence des maladies auto-immunes et maladies systémiques).

Avis du rapporteur :

- Nombre de cas dans la BNPV : 4 au total. Un cas associé à une pseudopolyarthrite rhizomélique, apparu 3 mois après l'initiation de DUPIXENT® pour une indication hors-AMM (vascularite urticarienne). L'aspect anatomopathologique était typique d'une maladie de Horton à la biopsie (20). Un autre cas [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Nombre de cas dans VigiBase® : 17 cas, pas de disproportionnalité (IC 0.25 à -0.6).
 - Bibliographie : pas de cas publié. Une étude d'immunopharmacovigilance publiée en 2022 dans Journal of Investigative Dermatology ne retrouve pas de lien entre l'exposition au dupilumab et le développement de maladie polygénique auto-immune/auto-inflammatoire de profil Th1 comme les artérites à cellules géantes, la polyarthrite rhumatoïde et la sarcoïdose (21). Néanmoins, une étude récente réalisée sur la Vigibase retrouve une disproportionnalité en faveur d'un potentiel signal de pharmacovigilance concernant les artérites à cellules géantes (ROR 2,2, IC95 % 1,19–4,16) (17,22).
 - Données du laboratoire : aucun cas dans les données françaises transmises par le laboratoire.
 - **Conclusion** : **4 cas d'artérites à cellules géantes enregistrés dans la BNPV, dont 3 cas de novo. Aucun cas publié dans la littérature. Néanmoins, une étude récente réalisée sur la Vigibase retrouve une disproportionnalité en faveur d'un potentiel signal de pharmacovigilance concernant les artérites à cellules géantes (ROR 2,2, IC95 % 1,19–4,16) (17). Ces données nous amènent à porter à l'état de signal (modéré) les artérites à cellules géantes. Il est néanmoins à noter qu'il s'agit d'affections inflammatoires fréquentes (l'incidence varie en fonction des études et pays entre 1,1 à 43,6 nouveaux cas/100 000 habitants/an).**

Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Aggravation de la maladie) - Indication : PNS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Expertise du centre notificateur :

Dans la rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP de DUPIXENT, l'hyperéosinophilie figure comme EI fréquent. La description suivante est donnée pour les indications dermatite atopique, asthme et polypose naso-sinusienne : « Les patients traités par le dupilumab ont initialement présenté une augmentation moyenne de leur taux d'éosinophiles par rapport à leur taux à l'inclusion dans l'étude supérieure à celle du groupe placebo. Les taux d'éosinophiles ont ensuite diminué au cours de l'étude, revenant quasiment à leurs valeurs à l'inclusion dans l'étude. Les taux d'éosinophiles sont revenus à leurs valeurs à l'inclusion au cours de l'étude de tolérance d'extension en ouvert conduite dans l'asthme (TRAVERSE). Le taux sanguin moyen d'éosinophiles a diminué jusqu'à être inférieur à sa valeur à l'inclusion à la semaine 20 et a été maintenu jusqu'à 3 ans dans l'étude à long terme OLE (AD-1225) ».

Dans la rubrique 4.4 Mises en garde et Précautions d'emploi figure un paragraphe « hyperéosinophilie ». Il est précisé : « Des cas de pneumopathie à éosinophiles et des cas de vascularite en rapport avec une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (ou GEPA) ont été rapportés chez des patients ayant participé au programme de développement dans l'asthme. Au cours du développement clinique dans la polypose naso-sinusienne, des cas de vascularite en rapport avec une granulomatose éosinophilique avec polyangéite ont été rapportés avec le dupilumab et avec le placebo chez des patients adultes présentant un asthme sévère. L'apparition de lésions cutanées de vascularite, une aggravation des symptômes pulmonaires, des complications cardiaques et/ou une neuropathie survenant chez des patients présentant une hyperéosinophilie doivent mettre le médecin en alerte.

Les patients traités pour un asthme peuvent présenter une hyperéosinophilie systémique grave avec parfois les symptômes cliniques d'une pneumopathie à éosinophiles ou d'une vascularite en rapport avec une

granulomatose éosinophilique avec polyangéite ; ces affections étant souvent traitées par une corticothérapie systémique. Ces cas, en général, mais pas toujours, peuvent être liés à la réduction de la corticothérapie orale ».

Avis du rapporteur :

- Nombre de cas dans la BNPV : 6 cas, qui sont mis en évidence par la DAS sur la BNPV.
- Nombre de cas dans VigiBase® : 100 cas
- Bibliographie : 6 cas. Une analyse récente de la Vigibase étudiant les maladies inflammatoires induites par le Dupilumab retrouve un signal potentiel concernant les GEPA (ROR 27,9, IC95 % 20,4–38,2) (17))
- Données du laboratoire : 7 cas
- Facteur confondant possible : Asthme éosinophilique ou rhinite chronique s'intégrant dans le cadre d'une GEPA sous-jacente non diagnostiquée.
- **Conclusion : Ces éléments nous amènent à porter à l'état de signal fort la survenue de GEPA. Les GEPA sont désormais listés en 4.4. L'éosinophilie associée à des symptômes cliniques chez les patients asthmatiques est identifiée comme risque potentiel important est également intégrée dans le Plan de Gestion des Risques (PGR).** Un questionnaire dédié a également été mis en place par le laboratoire dans le suivi de pharmacovigilance de routine pour les GEPA afin de standardisé le recueil et d'améliorer la documentation des cas.

Sarcoïdose pulmonaire - Indication(s) : Asthme, Dermatite atopique

[REDACTED]

Avis du rapporteur :

- Nombre de cas dans la BNPV : 1 autre cas dans la BNPV. Et non mis en exergue par la DAS sur la BNPV.
- Nombre de cas dans VigiBase® : 47 cas avec le HLT « sarcoïdose aiguë et chronique ». Aucune disproportionnalité (IC 0.25 < 0).
- Bibliographie : Plusieurs cas publiés de lésions « sarcoïdose-like » potentiellement induite par le dupilumab dans la littérature (23). Néanmoins, le recul sur l'évolution de la maladie après arrêt du médicament est souvent manquant. Dans un cas, un switch du dupilumab vers le mépolizumab a permis l'amélioration des lésions « sarcoïdose-like ». L'hypothèse avancée est que le switch de la voie Th2 vers la voie Th1 favorise la formation des granulomes (l'implication de la voie Th1 dans la formation des lésions granulomateuses avait déjà été démontrée dans la physiopathologie de la sarcoïdose). Le dupilumab, par son action inhibitrice d'IL-4 et IL-13, pourrait donc favoriser par l'activation de cette voie Th1 la formation de granulomes. Parallèlement, la polarisation des macrophages d'un phénotype M2 vers un phénotype M1 pourrait favoriser la formation des granulomes. Le dupilumab pourrait engendrer un déséquilibre phénotypique macrophagique M1/M2 (24). Une étude récente réalisée sur la Vigibase retrouve une disproportionnalité en faveur d'un potentiel signal de pharmacovigilance concernant les granulomatoses cutanées (ROR 5,49, IC95 % 1,33–22,7) (17). Certaines publications ne mettent en revanche pas en évidence d'association entre la survenue de sarcoïdose et le dupilumab (21).
- Données du laboratoire ; pas de cas.
- **Conclusion : Malgré le faible nombre de cas observés sur la base, compte tenu de l'existence de plusieurs cas publiés bien documentés et d'une hypothèse physiopathologique plausible, la survenue de sarcoïdose ou lésions « sarcoïdose-like » constitue un signal faible.**

Épanchement pleural à éosinophiles – Éosinophilie - Indication : PNS

[REDACTED]

Expertise du CRPV :

Si l'hyperéosinophilie est mentionnée à la rubrique 4.4 et 4.8 du RCP ainsi que des cas de pneumopathie à éosinophiles et des cas de vascularite en rapport avec une GEPA à la rubrique 4.4, l'épanchement pleural à éosinophiles n'est pas mentionné.

Avis du rapporteur :

- Nombre de cas dans la BNPV : 3 cas. Second cas succinct, concernant [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Troisième cas [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- EIM ne ressortant pas dans la DAS réalisée sur la BNPV.

- Nombre de cas dans VigiBase® : 57 cas avec le PT « épanchement pleural » pas de disproportionnalité (IC 0.25 -2.9) et 30 cas avec le PT « Pleurésie » pas de disproportionnalité (IC 0.25 -1.1).

- Bibliographie : 2 cas d'épanchement pleural dans un contexte d'hyperéosinophilie sous dupilumab, avec accident vasculaire cérébral et vascularite cutanée (25).

- **Conclusion : Compte tenu de la diversité des présentations cliniques des cas rapportés, pas de signal retenu à ce stade concernant les épanchements pleuraux à éosinophiles. Atteintes d'organes en lien avec l'hyperéosinophilie induite par dupilumab dans le PGR du DUPIXENT®.**

Sclérite antérieure – indication : DA :

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Avis du rapporteur :

- Dans le RCP (rubrique 4.8) sont rapportées des affections oculaires (conjonctivite allergique, kératite, blépharite, prurit oculaire, sécheresse oculaire, kératite ulcérate) mais pas de sclérite.
- Précision : Alors que l'épisclérite est une inflammation généralement bénigne du tissu épiscléral superficiel, la sclérite est une inflammation sévère du tissu épiscléral profond et de la sclère pouvant altérer la vision jusqu'à la cécité.
- Dans la BNPV : 2 cas de sclérite (et 2 cas d'épisclérite). Les cas de sclérite et d'épisclérite ressortent lors de l'analyse de DAS sur la BNPV.
- Dans VigiBase® : 18 cas, présence d'une disproportionnalité (IC 0.25 à 0.1)
- Bibliographie : 1 cas de sclérite postérieure (26) et une revue de la littérature rapportant une série de 4 cas de sclérites postérieures survenues dans les 5 à 24 mois après introduction du dupilumab, chez des patients âgés de 38 à 64 ans. Traitement par corticothérapie orale et ibuprofène et arrêt du Dupilumab dans 3 cas sur 4 (27).

- Données du laboratoire : 1 autre cas de sclérite (patiente d'âge inconnu) chez une patiente sous dupilumab (indication : rhinosinusite chronique et asthme). Délai de survenu non précisé. Par ailleurs, 2 autres cas d'épisclérites.
- Conclusion : 4 cas de sclérite (2 cas) et épisclérite (2 cas) dans la BNPV, 18 cas dans VigiBase®, 5 cas de sclérites publiés et 3 cas dans les données du laboratoire (1 cas de sclérite et 2 cas d'épisclérite) mettant en évidence un signal potentiel (faible).

Réaction de type sclérodermique - Arthralgie - Atrophie musculaire - Hyperéosinophilie – Prurit - Indication(s) : Syndrome de Widal

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Avis du rapporteur :

- Nombre de cas dans la BNPV :

- Sclérodermie / Réaction de type sclérodermique : aucun autre cas.
- Arthralgie : 61 cas. Cet EI ressort par la DAS sur la BNPV.
- Atrophie musculaire : pas d'autre cas dans la BNPV.

- Nombre de cas dans VigiBase® :

- Arthralgie : 9241 cas. Présence d'une disproportionnalité (IC 025 : 0.7)
- Sclérodermie / Réaction de type sclérodermique : 7 cas, pas de disproportionnalité (IC 025 Sclérodermie : -3.1 / IC 025 Réaction de type sclérodermique : -3.5).
- Atrophie musculaire : 16 cas, pas de disproportionnalité (IC 025 : -3).

- Bibliographie :

Dans le RCP, des effets musculo-squelettiques avec le dupilumab tels que les myalgies et arthralgies sont signalés comme fréquents. Mais, dans la littérature, on retrouve aussi la survenue de plusieurs cas d'arthrites inflammatoires et d'enthésites associées au traitement par le dupilumab, se manifestant dans la plupart des cas au cours des premiers mois de traitement. Il a été émis l'hypothèse que le blocage de l'IL-4 et de l'IL-13, cytokines essentielles de la réponse immunitaire Th2, pourrait activer l'axe IL-23/IL-17, entraînant l'émergence paradoxale de maladies T helper de type 17 (Th17), y compris l'arthrite de type spondylarthropathie et le psoriasis. Une analyse de près de 38 000 effets indésirables du dupilumab signalés à VigiBase (21), a révélé que l'appareil locomoteur et le tissu conjonctif étaient les troisièmes systèmes les plus touchés (n = 3452, 9,1 %). Plus précisément, le dupilumab a été associé à des maladies partageant l'immunogénétique Th17, notamment l'arthrite séronégative (odds ratio [OR] 9,6, 95 % CI 3,1-30,1), l'enthésite/l'enthésopathie (OR 12,7, 95 % CI 6,5-24,5) et l'iridocyclite (OR 3,8, 95 % CI 1,0-7,6). A l'inverse, dans cette publication, le dupilumab n'était pas associé à des maladies auto-immunes à médiation humorale, notamment la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé et la sclérodermie. Le risque relatif pour ces atteintes auto-immunes à médiation humorale était de 0.60 (OR = 0.60, 95% (0.38–0.96)) (21). La survenue d'une hyperéosinophilie est un effet décrit. La fréquence serait de 2% (RCP).

- Données du laboratoire : 1 cas d'atrophie musculaire chez un patient [REDACTED]

[REDACTED]

- Conclusions :

- A ce stade, pas de signal potentiel concernant la sclérodermie et l'atrophie musculaire. La survenue d'arthrites/polyarthrites est portée à l'état de signal potentiel et est détaillée dans les cas marquants précédents.

[REDACTED]

Avis du rapporteur :

- Nombre de cas dans la BNPV : pas d'autre cas de vascularite pulmonaire. Un autre cas de vascularite rétinienne, discuté dans l'analyse des cas marquant de cette enquête.
- Données de Vigibase® : Avec le SMQ « Vasculite » (Narrow), on retrouve 290 cas dans VigiBase® (IC 025 -0.6). Présence d'une disproportionnalité uniquement pour la GEPA (IC 0.25 à 3) et pour la vascularite oculaire (IC 0.25 à 0). On retrouve 2 autres cas de vascularite pulmonaire : [REDACTED]

- Bibliographie : plusieurs cas de vascularites éosinophiliques potentiellement en lien avec le dupilumab ont été publiés. Un cas publié également d'AVC survenu en association avec une vasculite cutanée 6 semaines après l'instauration de dupilumab pour un asthme (25). Un autre cas de vasculite éosinophilique chez [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] Dans ces deux cas, l'hypothèse physiopathologique retenue est l'ascension du taux d'éosinophiles induite par le Dupilumab. Dans le cas marquant rapporté, en revanche, l'ascension des éosinophiles était faible (1,24 G/L). Un autre cas publié [REDACTED]

Données du laboratoire : pas de cas similaire.

- Conclusion : A ce stade, pas de signal relatif à la survenue de vascularite (hors GEPA et artérites à cellules géantes) induite par dupilumab, mais la description de plusieurs cas dans la littérature doit amener à une vigilance accrue concernant ce type d'effet lors des prochains rapports d'enquête.

Arthralgies, malaise, asthénie, augmentation de la CRP, thrombopénie – indication : DA

[REDACTED]

Avis du rapporteur :

- Commentaire : les arthralgies étant citées dans le RCP du produit et les autres manifestations étant peu spécifiques, l'analyse de ce cas s'est focalisé sur les thrombopénies.
- Nombre de cas dans la BNPV : 2 cas de PTI déjà discuté dans le cas marquant relatif (Cf. cas marquants en lien avec un désordre immunitaire). Un autre cas de thrombopénie survenue 1 mois après arrêt du dupilumab (2 mois de traitement pour une DA sévère, stoppé pour inefficacité), relayé par tralokinumab. Environ 1 mois après l'instauration du tralokinumab, survenue d'hématomes spontanés et plaquettes indosables. Evolution non connue. Bilan complémentaire non disponible. Cet EI n'est pas cité dans le RCP du tralokinumab. Cet EI ne ressort pas dans l'analyse de DAS de la BNPV relative au dupilumab.
- Nombre de cas dans VigiBase®: avec le HLT « Thrombocytopénies », on retrouve 51 cas. Aucune disproportionnalité pour aucun PT.
- Bibliographie : 1 cas de PTI (publication allemande) 1 an après début du traitement par dupilumab pour PNS (31). Absence d'amélioration après arrêt du traitement. Une étude s'intéressant au switch de biothérapies diverses vers le dupilumab dans l'asthme avec PNS sévère, rapporte la survenue d'une thrombopénie à 19 G/L chez [REDACTED] (37).
- Données du laboratoire : 1 cas de thrombocytopénie légère (115 G/L) chez [REDACTED]
- **Conclusion** : Pas d'arguments en date de cette enquête pour retenir la survenue de thrombopénies sous DUPIXENT® comme signal. Compte tenu de l'existence de 2 cas publiés, d'un cas sur la BNPV et d'un cas issu des données du laboratoire, une attention particulière doit être portée aux thrombopénies lors de la poursuite de l'enquête.

Allergie au site d'injection - Réaction d'hypersensibilité au site d'injection - indication : DA :

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Avis du rapporteur : L'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 est listée à la rubrique 4.3 Contre-indications. Le polysorbate 80 fait partie de la liste des excipients. Pas de préconisation particulière. L'allergie au polysorbate est une entité connue. Les polysorbates font partie de la liste des excipients à effet notoire publiée sur le site de l'EMA. Les RCP/Notices en vigueur des spécialités DUPIXENT® ne sont pas conformes au guideline européen sur les excipients à effet notoire⁷. Ajout au RCP des spécialités DUPIXENT® prévu dans le cadre de la variation II/83 (Eol CSU) suite à un commentaire du rapporteur au niveau européen.

Cas marquants relatifs à un effet indésirable dermatologique

Pelade - Indication : DA

Première injection de dupilumab [REDACTED] chez [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⁷ <https://www.ema.europa.eu/en/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human-use#current-version-9397>

Pelade – indication : asthme:

[REDACTED]

Avis du rapporteur concernant les CM relatifs à la survenue de pelade :

- Nombre de cas dans la BNPV : 4 cas.
 - Nombre de cas dans Vigibase® : 139 cas, présence d'une disproportionnalité (IC 0.25 = 2.1). Avec le HLT « Alopécies », on retrouve 2748 cas. On observe sur la Vigibase une augmentation progressive du nombre d'EI du HLT « Alopécies » en lien avec le Dupilumab (272 cas en 2020, 550 cas en 2021, 555 cas en 2022, 618 cas en 2023).
 - Bibliographie : 12 cas publiés. Effet réversible à l'arrêt dans 5 cas (sur 10 évolutions disponibles). Effet régressif malgré la poursuite du traitement dans 5 cas.
- Parallèlement, certains case report rapportent l'amélioration de pelades chez des patients atteints de DA après traitement par Dupilumab (38). L'étude de phase 2a NCT03359356 publiée en 2021 a évalué l'efficacité du dupilumab versus placebo pendant 24 semaines, puis dupilumab seul pendant 4 semaines, dans le traitement de la pelade. Le résultat était évalué sur l'amélioration du SALT (Severity of Alopecia Tool). Quarante et vingt patients ont été assignés respectivement au bras dupilumab et au bras placebo. À la semaine 24, une aggravation de la maladie a été documentée dans le bras placebo, avec un changement moyen du score SALT de -6,5 (intervalle de confiance [IC] à 95 %, -10,4 à -2,6), contre un changement de 2,2 (IC à 95 %, -0,6 à 4,94) dans le bras dupilumab (p < 0,05). Après 48 semaines de traitement par dupilumab, 32,5 %, 22,5 % et 15 % des patients ont obtenu une amélioration SALT30/SALT50/SALT75, respectivement, tandis que chez les patients ayant des IgE de départ ≥ 200 UI/ml, les taux de réponse ont augmenté à 53,8 %, 46,2 % et 38,5 %, respectivement. Le taux d'IgE totales permettait de prédire la réponse au traitement avec une précision de 83 %. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté au cours de cet essai (39). Par ailleurs une méta-analyse de 2015 montre que les patients atteints de pelade ont plus de risque d'être atteints de DA (13).
- Données du laboratoire : 36 cas.
 - **Conclusion** : Le signal « pelade » a été clôturé lors du PSUSA couvrant la période du 29/03/2021 au 28/03/2022. Néanmoins, compte tenu de l'augmentation progressive des cas déclarés sur la Vigibase®, nous proposons de porter à l'état de signal modéré la survenue d'alopecie sous Dupilumab. La population d'intérêt correspond plus spécifiquement aux patients traités par dupilumab pour des affections non dermatologiques, afin de s'affranchir de l'association épidémiologique entre DA et alopecie.

Erythème diffus et kératodermie palmoplantaire – indication : DA

[REDACTED]

Expertise :

[REDACTED]

Avis du rapporteur :

- Nombre de cas dans la BNPV :

- kératodermie palmo-plantaire (KPP) : 2 cas. Signal mis en exergue par l'analyse de DAS sur la BNPV.

- érythème diffus : 1 seul cas (cas actuel). 3 cas d'érythème sans précision. Reste des érythèmes localisés (au point d'injection ou au visage). EI non mis en exergue par l'analyse de DAS sur la BNPV.

- Nombre de cas dans VigiBase® :

- KPP : 7 cas, pas de disproportionnalité (IC 025 = -0.8)

- Erythème diffus : avec le PT « Erythème », on retrouve 7095 cas avec une disproportionnalité (IC 0.25 à 1) mais terme non spécifique et pour le LLT Erythème diffus, il n'y a que 7 cas (IC 025 = -3.8).

- Bibliographie : 1 cas de dermatite psoriasiforme avec KPP ponctuée, mais associée à d'autres lésions cutanées psoriasiformes (40). Dans une revue systématique publiée en 2021, le dupilumab n'est pas cité dans la liste des médicaments inducteurs de KPP (34).

- Données du laboratoire : 14 cas de rash érythémateux, sans précision. Pas de cas de KPP.

- **Conclusion : l'association de cette KPP à d'autres signes cutanés, notamment des plaques érythémateuses squameuses, peut faire évoquer une réaction psoriasiforme. Pas d'argument en date de cette enquête pour faire des KPP un signal potentiel d'EI en lien avec dupilumab. Les cas relatifs au psoriasis sont discutés dans les cas marquants concernés, ci-après.**

Psoriasis – Indication : DA :

[REDACTED]

Psoriasis en plaques – indication : GEPA (hors-AMM)

[REDACTED]

Avis du rapporteur : psoriasis préexistant.

Psoriasis (2 cas) – indication : DA :

Cas 1 : [REDACTED]

[REDACTED]

Psoriasis palmoplantaire / Hyperkératose palmoplantaire – Indication : asthme

[REDACTED]

Dermatite/éruption psoriasiforme - Indication(s) : Syndrome de Netherton (hors-AMM)

[REDACTED]

Psoriasis - Indication(s) : Asthme éosinophilique

[REDACTED]

Avis du rapporteur concernant les CM relatifs à la survenue de psoriasis :

- Nombre de cas dans la BNPV : 9 cas. EI mis en exergue dans l'analyse de DAS de la BNPV.
- Nombre de cas dans VigiBase® : avec le HLT « manifestations psoriasiques », on retrouve 1427 cas avec une disproportionnalité (IC 0.25 = 0.4). Parmi ces cas, 90 cas (6.3%) ont été codés en tant que poussée ou aggravation d'un psoriasis préexistant.
- Bibliographie : 45 cas retrouvés dans la littérature, avec un âge moyen de survenue de 44 ans, un délai moyen de survenue de 170 jours, aboutissant à un arrêt du dupilumab dans 21 cas. Effet réversible dans 34 cas. Des études épidémiologiques plus larges manquent encore sur le sujet, mais les plus larges études de cohorte montrent une incidence de 1,7% de survenue de psoriasis de novo chez les patients traités par dupilumab. Le mécanisme immunologique exact par lequel dupilumab induit le développement du psoriasis chez certains patients reste incertain. Cependant, on sait que l'interleukine-4 (IL-4) est surexprimée dans la DA et qu'elle régule négativement les cellules T-helper 1 et T-helper 17, toutes deux en augmentation chez les patients atteints de psoriasis. En bloquant la signalisation de l'IL-4, le dupilumab pourrait libérer cette inhibition, permettant ainsi à une prédisposition sous-jacente à l'inflammation psoriasique de se produire. Cette explication est cohérente avec l'observation déjà connue selon laquelle la coexistence du psoriasis et de la DA est plus basse qu'attendue sur la base de la prévalence des deux maladies (41). Une série de 6 cas de développement de psoriasis chez des enfants < 18 ans (4 – 18 ans) a également été publiée (42) . Il existe un manque de données concernant les cas pédiatriques.
- Données du laboratoire : 25 cas, dont 1 cas chez un enfant de [REDACTED].
- **Conclusion : Une nouvelle analyse de ce signal potentiel est prévue dans le PSUSA 2024. Les cas de psoriasis seront suivis lors de la poursuite de l'enquête.**

Flush sur le visage lors de la consommation d'alcool – indication : DA

Patient de [REDACTED]

papulopustuleuses et des phymas qui peuvent être invalidants pour les patients, en affectant leur image, pouvant engendrer des difficultés personnelles et socio-professionnelles. De plus, l'arsenal thérapeutique est peu fourni concernant les formes papulopustuleuses et hyperplasiques. Nous proposons donc de poursuivre le suivi de ce signal potentiel lors de la poursuite de l'enquête.

Carcinome épidermoïde cutané – indication : DA

Patient de 86 ans. Antécédents : fibrillation atriale, hypertension artérielle, BPCO, maladie de Basedow, insuffisance rénale chronique, ichtyose sénile, psoriasis, eczéma, cirrhose SAI, utilisation de prothèse du genou, pose de stent. Carcinomes épidermoïdes multiples survenant peu de temps après l'instauration de DUPIXENT® pour un eczéma du sujet âgé chez [REDACTED].

Avis du rapporteur :

- Pas de données transmises par le déclarant concernant la réalisation de séances de photothérapie chez [REDACTED].
- **Nombre de cas dans la BNPV** : 2 cas de carcinomes épidermoïdes cutanés. Cet EI ne ressort pas dans la DAS sur la BNPV. Sur le 2^{ème} cas notifié dans la BNPV, le patient a également reçu un traitement immunosuppresseur (ciclosporine) et d'autres biothérapies (OLUMIANT®, RINVOQ®, ALTRALZA®). La réalisation de photothérapie n'est pas précisée.
- **Nombre de cas dans VigiBase®** : 10 cas avec le PT « carcinome épidermoïde cutané », pas de disproportionnalité (IC 025 = -2.4). Dans seulement 1 cas, d'autres traitements co-suspects sont codés. La notion de photothérapie n'est pas accessible. Dans ces 10 cas, l'indication du DUPIXENT® était la DA.
- **Bibliographie** : Une étude rétrospective sur 5 ans comparant patients exposés et non exposés au dupilumab ne retrouve pas de surrisque de développement de carcinome cutané avec *Hazard Ratio* (HR) ajusté à 1,215 (IC 95% [0.776 – 1,901]) pour le carcinome épidermoïde cutané, et HR ajusté à 0,621 (IC 95% [0,326 – 1,185]) pour le carcinome basocellulaire (46).
- **Données du laboratoire** : 3 cas.
- **Conclusion** : à ce stade, pas de signal retenu concernant la survenue de carcinome cutané sous DUPIXENT®. L'hypothèse d'une accélération des processus de cancérogénèse par le Dupilumab est un point discuté dans la suite de l'enquête.

Réaction eczématiforme généralisée – indication : asthme:

[REDACTED]

Avis du rapporteur :

- **Commentaire** : dans la dernière version du RCP du DUPIXENT®, seul les « rash cutanés du visage » sont indiqués dans les affections de la peau. Concernant les DA, les réactions paradoxales « tête et cou » sont bien décrites dans la littérature (47). Pour les formes généralisées, il est difficile de faire la part des choses avec une inefficacité du médicament dans cette indication.
- **Nombre de cas dans la BNPV** : 17 cas avec les PT « eczéma » (15 cas), « eczéma nummulaire » (1 cas) et « eczéma dishydrosique » (1 cas). L'indication du DUPIXENT® était la DA dans 13 de ces cas.
- **Nombre de cas dans VigiBase®** : avec le HLT « Dermites et eczéma » on retrouve 33 019 cas (IC 025 = 4.3). Ce HLT inclut néanmoins les irritations et inflammations périorbitaires, et les eczémas et dermatites atopiques de « rebond ». Avec le PT « eczéma », on retrouve 10 572 cas (IC 025 = 4.8). Sur ces cas, seuls 627 étaient en lien avec du dupilumab prescrit dans des indications ORL ou pneumologique (PNS, asthme, rhinite chronique), les autres cas survenant sous traitement par Dupilumab pour une DA.
- **Bibliographie** : la bibliographie rapporte essentiellement des eczémas paradoxaux de la tête et du cou, pas de cas généralisé publié.

- **Conclusion** : La survenue d'eczéma paradoxal chez des patients traités par Dupilumab pour une indication non dermatologique peut constituer un signal modéré de risque faible.

Fibroxanthome atypique – Fatigue – indication : DA, asthme

[REDACTED]

Avis du rapporteur :

- **Nombre de cas dans la BNPV** : aucun autre cas sur la BNPV.
- **Nombre de cas dans VigiBase®** : pas d'autre cas dans VigiBase®.
- **Bibliographie** : pas de cas publié.
- **Données du laboratoire** : Pas de cas dans les données post-marketing transmises par le laboratoire, ni dans les données des études (études *versus* placebo exclues de l'analyse).
- **Conclusion** : **seul cas à ce jour, donc pas de signal potentiel retenu concernant le fibroxanthome atypique dans le cadre de cette enquête.**

Hyperhidrose – indication : DA

[REDACTED]

Avis du rapporteur :

- **Nombre de cas dans la BNPV** : 5 autres cas dans la BNPV (2 cas indication asthme, 2 cas indication DA et un non renseigné). Ce PT ne ressort pas à l'analyse de DAS de la BNPV.
- **Nombre de cas dans VigiBase®** : 689 cas avec le PT « Hyperhidrose » (IC 025 = -1.8). Dans 24,2% des cas, ce PT était associé au PT « fièvre » et dans 16,8% des cas au terme « rash ».
- **Bibliographie** : Une série de 2 cas d'hyperhidrose a été publiée associée à une bromhidrose [REDACTED].
[REDACTED] Aucune hypothèse physiopathologique n'est avancée dans l'article (48). Des travaux cliniques ont montré que le dupilumab favorisait une correction de l'altération de la réponse sudorale observée dans la DA, ce qui pourrait expliquer en partie l'hyperhidrose et la bromhidrose ressentie par ces patients (49).

- Données laboratoire : 2 cas dans les études cliniques (1 indication DA et 1 indication asthme) et 10 cas dans les données post-marketing du laboratoire (donc 4 cas pour indication non-dermatologiques : 2 indications asthme et 2 indications PNS).

- **Conclusion** : à ce stade, les données ne permettent pas de retenir un signal potentiel indiquant un excès de survenue d'hyperhidrose sous dupilumab. Néanmoins, compte tenu des quelques cas observés dans des indications non dermatologiques, et d'une plausibilité physiopathologique, une attention spécifique pourrait être portée à cet effet lors de la poursuite de l'enquête.

Toxidermie lichénoïde – indication : DA

[Redacted text]

Lichen plan aggravé – indication : DA, prurigo :

[Redacted text]

Avis du rapporteur concernant les lichen et réactions lichénoïdes :

- Nombre de cas dans la BNPV : 4 cas. Cet EI ressort par analyse de DAS sur la BNPV. Dans 1 seul cas, un antécédent de lichen plan buccal était mentionné.

- Nombre de cas dans VigiBase® : En prenant les PT relatifs à une affection de type lichen (Lichen plan, lichen plan buccal, lichen plan anogénital, lichen nitidus, lichen scléroatrophique, lichen spinulosus, lichen striatus), on retrouve 86 cas dans VigiBase, présence d'une disproportionnalité (IC 0.25 1.1). Dans 1,2% de ces cas, un vaccin contre le covid-19 était indiqué en traitement co-suspect, et dans 2.3% des cas, comme traitement concomitant.

- Bibliographie : 4 cas publiés de lichen plan mis en relation avec le traitement par Dupilumab. Une corrélation entre certains biomédicaments (notamment infliximab et etanercept) et développement d'éruptions lichénoïdes médicamenteuses avait déjà été décrit dans ce précédentes publications (50,51). Une série de 2 cas de réactions granulomateuses et lichénoïde sous Dupilumab a également été publiée (52). Le mécanisme physiopathologique exact de survenue de ces éruptions lichénoïdes sous Dupilumab est inconnu. Les réactions granulomateuses et lichénoïdes étant favorisé par un profil immunitaire Th1, le blocage de la voie Th2 par le Dupilumab pourrait expliquer cette symptomatologie (52). La littérature semble contradictoire sur ce point, puisque certaines études et cas rapportent une résolution de lichen plan sous traitement par Dupilumab (53–55).

- Données du laboratoire : Dans les données post-marketing du laboratoire, on retrouve 5 cas (2 cas de lichen buccal, 1 cas de lichen plan, 1 cas de lichen plan pileaire et 1 cas de lichen nitidus). On ne retrouve aucun cas dans les données du laboratoire issues d'études (études versus placebo exclues).

- **Conclusion** : lichens/réactions lichénoïdes constituent un signal potentiel modéré (à risque faible) nécessitant d'être investigué. Les données de la littérature restent contradictoires et le mécanisme physiopathologique inexpliqué.

Syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) – indication : asthme :

[REDACTED]

Avis du rapporteur :

- **Commentaire** : hyperéosinophilie pouvant entrer dans le cadre du DRESS apparu avant l'instauration du DUPIXENT®. Imputabilité chronologique incertaine. Autres médicaments co-suspect (trithérapie) dans une chronologie compatible avec notoriété bibliographique.

- **Nombre de cas dans la BNPV** : pas d'autre cas.

- **Nombre de cas dans VigiBase®** : avec le PT « Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques », on retrouve 9 cas, pas de disproportionnalité (IC 025 = - 5.2). Le seul traitement co-suspect indiqué dans ces cas est l'amlodipine du cas industriel sus-cité.

- **Bibliographie** : pas de cas publié de DRESS syndrome associé à la prise de dupilumab. En revanche, des séries de cas rapportent une efficacité du dupilumab dans le traitement des DRESS syndrome, en permettant une intéressante épargne cortisonique. Certaines équipes proposent de réaliser une caractérisation du profil moléculaire des DRESS par méthode d'hybridation in situ ARN (RISH) pour guider l'usage du dupilumab dans cette indication (56–58).

- **Données du laboratoire (post-marketing)** : 1 autre cas survenue en 2021 chez un patient de [REDACTED]

[REDACTED]

- **Conclusion** : à ce stade, pas de signal concernant les DRESS sous DUPIXENT®.

Cas marquants relatifs à la survenue d'un lymphome

Lymphome cutané – indication : DA

[REDACTED]

Début mai 2018, soit environ 2 mois après l'instauration du DUPIXENT®, survenue de 2 nodules cutanés du tronc qui se sont ulcérés, puis apparition d'une adénopathie inguinale droite.

La biopsie d'un nodule réalisée le 18/05/2018 révèle un lymphome cutané CD30+ primitif. Le dupilumab a été arrêté. Le diagnostic retenu est celui d'un lymphome cutané-ganglionnaire anaplasique CD30+ de pronostic défavorable traité par CHOP en hématologie.

Evolution : En cours.

Lymphome cutané T – indication : DA

[REDACTED]

Lymphome à cellules T cutané stade IV

Indications : DA.

[REDACTED]

Avis du rapporteur concernant les lymphomes T cutanés (CTCL) :

- Commentaire : signal potentiel antérieur clos lors d'un précédent PSUR. Demande d'actualisation des données faite pour le prochain PSUR.

- Nombre de cas dans la BNPV : pas d'autre cas dans la BNPV (donc 3 cas de lymphome T cutané au total). EI ressortant en DAS sur la BNPV.

- Nombre de cas dans VigiBase® :

- 11 cas avec PT « Lymphome cutané » (IC 025 = 2.1)

- 28 cas avec le PT « Lymphome T » (IC 025 = 1.7)

- SMQ « Lymphome malin » (*Broad*) : 295 cas (IC 0.25 = 0)

- Bibliographie : Une revue systématique récente publiée en 2023 dans l'International Journal of Dermatology analyse le risque de lymphome T cutané après utilisation de dupilumab (59). Deux évaluateurs indépendants ont procédé à une analyse systématique à partir des bases de données PubMed® et Embase®. Douze études, portant sur 27 patients au total, ont été incluses. Le CTCL associé au dupilumab a été diagnostiqué

en moyenne 7,8 mois après le début de l'utilisation du dupilumab. Parmi les études qui incluaient la surface corporelle, 100% avaient une surface corporelle > 50% avant le diagnostic, et la majorité des patients ont été diagnostiqués à des stades plus avancés de la maladie : stade III (4/18) ou IV (6/18). Les biopsies réalisées après l'administration du dupilumab ont révélé une plus grande densité de cellules et un aspect lichénoïde prédominant, alors que les biopsies réalisées avant l'administration du dupilumab présentaient divers aspects histologiques et une densité cellulaire moindre. La majorité des études de réarrangement du gène du TCR étaient équivoques (20 %) ou négatives (60 %), ce qui constitue un piège diagnostique potentiel. Parmi les limites de l'étude, on peut citer l'absence de collecte de données et de rapports standardisés, ainsi que le petit nombre d'études. Les auteurs suggèrent que des biopsies plus précoces, trois à quatre mois après le début du traitement par le dupilumab, pourraient être utiles pour reconnaître plus tôt le CTCL chez les patients dont l'état ne s'améliore pas, qui progressent ou qui présentent des changements morphologiques sous dupilumab.

Sur le plan physiopathologique, l'observation selon laquelle certains patients développent un lymphome cutané (LC) qui s'aggrave rapidement sous dupilumab indique une relation complexe entre le blocage du récepteur de l'IL-4 et le LC. Un mécanisme proposé pour expliquer la progression accélérée du LC par le dupilumab est l'augmentation relative de l'IL-13 libre disponible pour se lier au récepteur de la sous-unité $\alpha 2$ de l'IL-13, moins connu (IL-13R $\alpha 2$). L'hypothèse est que ce récepteur agit comme un « leurre » en se liant à la cytokine sans effets en aval, réduisant les niveaux d'IL-13 dans le sérum et inhibant davantage la voie de l'IL-4. Des données actualisées suggèrent que les effets en aval de l'IL-13R $\alpha 2$ sont associés à un pronostic plus défavorable et à un rôle potentiel dans la prolifération cellulaire, l'invasion et l'évasion immunitaire de divers cancers, y compris le LC. Les cellules lymphomateuses survivent grâce à une signalisation autocrine, induisant plus d'IL-13 et de L-13R $\alpha 2$ que la peau normale, ce qui entraîne des signaux de croissance auto-entretenus. Lorsque le dupilumab bloque l'IL-4 $\alpha 1$, il augmente effectivement l'IL-13 disponible pouvant accélérer cette tumorigénèse (59).

Une autre étude rétrospective observationnelle incluant 44 patients (âge médian de 56 ans) ayant vu leur symptomatologie cutanée se détériorer sous dupilumab a été publiée dans JAMA Dermatology en octobre 2023. Leur analyse montre : 3 patients avaient un mycosis fongoïde préexistant, 11 autres de ces patients présentaient une réaction lymphoïde cutanée. Ces patients présentaient des symptômes similaires à ceux du mycosis fongoïde (MF). Cependant, les résultats histopathologiques étaient différents et incluaient une distribution éparse de petits lymphocytes hyperchromatiques dans la partie supérieure de l'épiderme, une dysrégulation du rapport CD4/CD8 et une surexpression de CD30, sans perte de CD2/CD3/CD5. Le délai médian avant l'aggravation clinique était de 4,0 mois (IQR, 1,4-10,0). Les biopsies réalisées après le traitement ont montré une disparition complète de la réaction lymphomateuse chez tous les patients. Les auteurs concluent que le dupilumab peut induire des réactions lymphomateuses bénignes et réversibles, qui imitent un lymphome T cutané, bien qu'elles présentent des caractéristiques anatomopathologiques différentes (60).

- **Commentaire supplémentaire** : par recherche sur VigiBase® avec le SMQ « Cancer » (*narrow*), on obtient un IC 0.25 global à -1.9. Les IC 0.25 > 0 dans cette requête sont essentiellement les lymphomes T et certains PT relatifs à des interventions chirurgicales (gastrectomie, hystérectomie, thyroïdectomie) ou encore chimiothérapies, pour lesquels il est difficile de conclure.

- **Conclusion** : la présentation clinique initiale des lymphomes T cutanés pouvant être eczémateuse, il s'agit d'un biais majeur dans l'analyse de cet effet. Néanmoins, l'hypothèse physiopathologique principale est que le dupilumab puisse accélérer la progression d'un lymphome cutané. Une actualisation des données concernant les lymphomes T est attendue pour le prochain PSUR 2024. Parallèlement, le dupilumab semble induire des réactions lymphomateuses transitoires et bénignes pouvant imiter un lymphome T cutané. L'actualisation de la revue cumulative des données relatives aux lymphomes T cutanés dans le dernier PBRER 2024 n'apporte pas de nouvelles données. A ce stade, il n'y a pas assez d'argument incitant une réouverture du signal. Néanmoins, ces effets devront continuer à être suivis dans les prochains rapports d'enquête.

Compte-tenu de la potentielle accélération des processus tumoraux pouvant être en lien avec le blocage de l'IL-4/IL-13, le rapporteur suggère de poursuivre le suivi des cas de cancer lors de la poursuite de l'enquête.

Lymphome lymphocytaire à petites cellules B – indication : asthme

[REDACTED]

Avis du rapporteur :

- Nombre de cas dans la BNPV : 2 cas. Dans le second cas (codé lymphome B), le dupilumab avait été instauré face à l'apparition d'un prurit féroce de novo associé à un prurigo. Ce symptôme peut indiquer que le lymphome préexistait à l'instauration du dupilumab.
- Nombre de cas dans VigiBase® :
 - HLTG Lymphomes non hodgkiniens à cellules B : 14 cas (IC 025 = -3.3)
- Bibliographie : pas de cas publiés ni d'étude retrouvée.
- Donnée du laboratoire : pas de cas.
- **Conclusion : A ce stade, pas de signal concernant la survenue de lymphome B sous dupilumab.**

Cas marquant relatifs à la survenue d'un effet indésirable endocrinien

Hyperthyroïdie – indication : PNS :

[REDACTED]

Avis du rapporteur :

- Nombre de cas dans la BNPV : aucun autre cas dans la BNPV.
- Nombre de cas dans VigiBase® :
 - PT hyperthyroïdie : 24 cas (IC 025 = -3)
 - SMQ Hyperthyroïdie (narrow) : 46 cas, pas de disproportionnalité (IC 025 = -2.3)
 - SMQ hyperthyroïdie (broad) : 205 cas, pas de disproportionnalité (IC 025 = - 1.7).
 - Le seul PT ressortant de l'analyse est la thyroïdectomie (IC 025 = 0.1, 16 cas observés pour 8 attendus, faible nombre d'évènements).
- Bibliographie : 2 cas d'hyperthyroïdie transitoire et spontanément résolutive publié sous dupilumab, dont un cas pédiatrique. Les auteurs suggèrent que l'évaluation de la fonction thyroïdienne soit incluse dans le suivi des patients traités par dupilumab. Les auteurs indiquent qu'il ne leur semble pas nécessaire d'interrompre le traitement dans l'attente de l'évaluation endocrinologique en cas de bonne réponse au traitement (61).
- Données du laboratoire : avec le SMQ hyperthyroïdie, on retrouve 6 cas (2 hyperthyroïdie, dont une avec perte de poids, une exophtalmie, une décompression orbitaire et une diminution de la TSH).

- **Conclusion** : à ce stade, pas de nouvelles données suggérant la réouverture de ce signal clos en mars 2023.

Adénome surrénal - Maladie de Hashimoto – indication : DA

[REDACTED]

Avis du rapporteur :

- **Nombre de cas dans la BNPV** : pas d'autre cas
- **Nombre de cas dans VigiBase®** : PT Adénome surrénalien : 4 cas, pas de disproportionnalité (IC 0.25 = - 1.4) ; SMQ Hypothyroïdie (broad): 198 cas, pas de disproportionnalité (IC 025 = -1.9). On retrouve l'IC 025 à 0.1 pour le PT Thyroïdectomie (cf. cas ci-dessus d'hyperthyroïdie).
- **Bibliographie** : pas de cas publiés.
- **Données du laboratoire** : pas de cas d'adénome surrénal. Deux cas d'hypothyroïdie, non caractérisées en tant que maladie d'Hashimoto, dont un cas chez [REDACTED].
- **Conclusion** : à ce stade, pas de signal potentiel relatif aux cas d'adénome surrénalien et de maladie de Hashimoto sous dupilumab.

Diabète de type 2, décompensation brutale – indication : DA

[REDACTED]

Avis du rapporteur :

- **Nombre de cas dans la BNPV** : 1 autre cas, dupilumab instauré en janvier 2018 et diabète découvert en avril 2018 sur polydipsie et flou visuel. Patient ayant un asthme sévère depuis 2006 et sous corticothérapie au long cours depuis 2014.
- **Nombre de cas dans VigiBase®** : HLT « Diabète sucré » : 272 cas (IC 025 : -0.7). Aucun IC 0.25 > 0 pour les PT concernés. SMQ « Hyperglycémie/diabète d'apparition récente » (broad) : 4680 cas (IC 025 = -1.1). Seul IC 0.25 augmenté à 0.5 au sein de ce SMQ = poids augmenté.
- **Bibliographie** : 2 cas publiés de diabète potentiellement induits ou favorisés par dupilumab.

Le premier cas concerne [REDACTED]

Le deuxième [REDACTED]

- Données du laboratoire : pas de cas de diabète. Un cas non-grave d'augmentation de la glycémie.
- **Conclusion** : Compte tenu du faible nombre de cas dans les bases de données, de la fréquence élevée de cette maladie dans la population générale et l'existence de la corticothérapie comme potentiel facteur confondant (largement co-prescrite dans le spectre de maladies pour lesquelles le dupilumab a des indications), les arguments à date de cette enquête sont trop faibles pour retenir un signal potentiel. Une vigilance est néanmoins à apporter sur ces cas de diabète *de novo* sous dupilumab lors de la poursuite de l'enquête.

Cas marquants relatifs à une complication thromboembolique veineuse

Embolie pulmonaire – indication : asthme

[REDACTED]

Avis du rapporteur :

- Nombre de cas dans la BNPV : 2 autres cas. Dans l'un des deux cas, le diagnostic d'embolie pulmonaire n'a finalement pas été retenu à la suite de la réalisation d'examens complémentaires. Le deuxième cas [REDACTED]

[REDACTED]

- Nombre de cas dans VigiBase® : 89 cas avec le PT « embolie pulmonaire », pas de disproportionnalité (IC 0.25 = -3.4).

- Bibliographie : pas de cas publié.

- Données du laboratoire : 3 cas. Un cas chez [REDACTED]

[REDACTED] Un cas [REDACTED]

[REDACTED] Un dernier cas [REDACTED]

[REDACTED]

- **Conclusion** : à ce stade, pas d'argument en faveur d'un potentiel signal concernant la survenue d'embolie pulmonaire sous dupilumab.

Thrombose porte - Varices de l'œsophage – indication : DA

[REDACTED]

[REDACTED]

Avis du rapporteur :

- **Commentaire** : patiente ayant des comorbidités hépatiques.
- **Nombre de cas dans la BNPV** : pas d'autre cas de thrombose porte.
- **Nombre de cas dans VigiBase®** : 3 cas, pas de disproportionnalité (IC 0.25 = -4.5).
- **Bibliographie** : pas de cas publiés.
- **Conclusion** : **à ce stade, pas d'argument en faveur d'un potentiel signal concernant la survenue de thrombose porte sous dupilumab.**

Avis global du rapporteur concernant la survenue de manifestations thromboemboliques veineuses sous Dupilumab : Commentaire : Le signal concernant les événements thromboemboliques veineux qui avait été ouvert en octobre 2022 a été considéré comme clos par le laboratoire dans le cadre du PSUSA couvrant la période du 29/03/2022 au 28/03/2023. Cependant, dans le cadre du prochain PSUSA annuel à évaluer en 2024, des analyses complémentaires par le laboratoire sont attendues pour les événements thromboemboliques veineux suite aux commentaires de la France. Sur les données transmises par le laboratoire dans le cadre de la présente enquête, via une interrogation du SMQ relatif aux événements thromboemboliques veineux, on retrouve 5 cas : 3 embolies pulmonaires, une thrombose de la veine axillaire et une thrombophlébite bilatérale des membres inférieurs. Sur VigiBase®, une interrogation avec le SMQ « Evènements emboliques et thrombotiques veineux » retrouve 231 cas (IC 0.25 à - 3 sans disproportionnalité pour aucun PT). Compte tenu du caractère fréquent des événements thromboemboliques veineux dans la population générale, en date de cette enquête, il n'y a pas de nouvelles données justifiant d'une réouverture du signal.

Cas marquants relatifs à une complication thromboembolique artérielle

Accident vasculaire cérébelleux – indication : asthme

Survenue d'un AVC cérébelleux ischémique (dans le territoire vertébrobasilaire) le lendemain d'une administration de DUPIXENT® administré depuis 9 mois pour un asthme sévère chez [REDACTED]

Avis du rapporteur :

- Nombre de cas dans la BNPV : 6 cas. Et ne ressortant pas par analyse de DAS sur la BNPV.
- Nombre de cas dans VigiBase® : avec les PT accident cérébrovasculaire, accident ischémique cérébral, accident thrombotique cérébral et accident vasculaire cérébral embolique, on retrouve 483 cas. Aucun indice de disproportionnalité pour ces PT.

- Bibliographie : un cas publié en 2020, [REDACTED]

[REDACTED]. L'hypothèse des auteurs est que l'activation des cytokines pro-inflammatoires dans les cellules endothéliales vasculaires par l'inhibition de la signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13 par le dupilumab peut conduire à un accident vasculaire cérébral ischémique, même à un jeune âge. Un cas publié également d'AVC survenu en association avec une vasculite cutanée 6 semaines après instauration de dupilumab pour un asthme (25). Parallèlement, plusieurs études montrent que la DA est un facteur de risque indépendant d'accident vasculaire cérébral : [1] une étude de cohorte comparative incluant 20 323 patient conclut que la DA est un facteur de risque indépendant d'accident vasculaire cérébral et augmente avec la sévérité de la DA. Néanmoins, cette étude ne tenait pas compte des facteurs de risque traditionnels tels que le diabète, la consommation d'alcool et le tabagisme (64); [2] une méta-analyse de 2018 conclut également que la DA est un facteur de risque indépendant d'AVC et d'infarctus du myocarde, en particulier chez les hommes, et que le risque augmente avec la sévérité de la DA (65) ; [3] d'autres études montrent une association entre DA et AVC (66–68). Néanmoins, d'autres études (cohorte, cas-contrôle, randomisation mendélienne) ne montrent pas de lien entre AVC et DA (69–71). L'association entre DA et survenue d'AVC reste donc encore débattue.

- Données du laboratoire : 3 cas.

- **Conclusion** : peu d'arguments en date de cette enquête pour retenir la survenue d'AVC ischémique sous DUPIXENT® comme signal potentiel.

Dissection de l'artère vertébrale - Accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique – indication : asthme/ PNS (syndrome de Widal)

[REDACTED]

Avis du rapporteur :

- Nombre de cas dans la BNPV : aucun autre cas.

- Nombre de cas dans VigiBase® : Avec le HLTG Anévrismes et dissections artérielles, on retrouve 72 cas (IC 025 = -1.4). Aucun indice de disproportionnalité pour les PT concernés.

- Bibliographie : aucun article publié.
- Données du laboratoire : pas de cas.
- **Conclusion** : Pas d'arguments en date de cette enquête pour retenir la survenue de dissection artérielle sous DUPIXENT® comme signal.

Avis du rapporteur concernant la survenue de manifestations thromboemboliques artérielles sous Dupilumab : Sur VigiBase®, une interrogation via la SMQ « événements emboliques et thrombotiques » (narrow) retrouve 602 cas. Aucun indice de disproportionnalité > 0 pour les PT concernés. Sur les données transmises par le laboratoire, par interrogation du SMQ relatif aux événements thromboemboliques artériels, on retrouve 5 cas (2 amauroses transitoires, 1 accident vasculaire cérébral ischémique [REDACTED] et un infarctus du myocarde [REDACTED]). Compte tenu du caractère fréquent des événements thromboemboliques artériels dans la population générale, en date de cette enquête, il n'y a pas de nouvelles données justifiant d'une réouverture du signal. Des études complémentaires seraient néanmoins intéressantes, avec ajustement sur les facteurs de risques cardiovasculaires connus et stratification en fonction de l'âge.

Cas marquants relatifs à la survenue d'une complication infectieuse

Méningoencéphalite virale – Grippe – indication : PNS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Avis du rapporteur :

- Commentaire : imputabilité incertaine du fait de la préexistence de symptômes grippaux avant le début du traitement.
- Nombre de cas dans la BNPV : pas d'autre cas de grippe ni de méningoencéphalite virale dans la BNPV.
- Nombre de cas dans VigiBase® :
 - Avec le HLT « Infections à virus influenza », on retrouve 1508 cas. On observe une disproportionnalité pour le PT « Grippe » (IC025 = 0.6).
 - Aucun autre cas de méningoencéphalite virale.
- Dans les données post-marketing transmises par le laboratoire, on retrouve 7 cas de grippe, et 10 cas dans les EI issus d'étude (exclusion des études versus placebo).
- Bibliographie : dans une étude de cohorte relative à l'efficacité et la sécurité du dupilumab chez des patients atteints d'asthme sévère, réalisée en Allemagne et publiée en 2023, 15,5% des 148 patients ont présenté des symptômes grippaux ou pseudo-grippaux. Néanmoins, il n'y a pas de donnée sur la confirmation de ces cas par PCR. Par ailleurs, l'ensemble des patients était sous corticostéroïdes inhalés (72). Une revue systématique et méta-analyse publiée en 2018 sur l'efficacité et la sécurité du dupilumab dans l'asthme non-contrôlé ne mettait pas évidence de différence significative entre les groupes dupilumab et placebo en ce qui concerne la survenue de grippe, et de façon plus générale d'infections des voies respiratoires supérieures ou de bronchites (73).
- Données du laboratoire : pas d'autre cas similaire de méningoencéphalite grippale, mais 7 cas d'infections grippales.
- **Conclusion** : pas de signal en date de cette enquête, mais événements infectieux grippaux à suivre lors des enquêtes ultérieures.

Infection liée à une prothèse - Bactériémie à Staphylococcus aureus sensible à la Méthicilline (SASM) – Spondylodiscite – indication : prurigo

[REDACTED]

Avis du rapporteur :

- **Nombre de cas dans la BNPV :** On retrouve 2 autres cas de bactériémie. Un cas de bactériémie à E. Coli chez [REDACTED]

[REDACTED]

- **Nombre de cas dans VigiBase® :**

- PT « bactériémie » : 10 cas, pas de disproportionnalité (IC 025 = -3.3)
- HLT « état septique, virémie et fongémie NCA » : 232 cas (IC 0.25 = -2.1). Disproportionnalité (IC 025 à 0.7) uniquement pour le PT « infection hématologique ». Il s'agit probablement d'un biais de codage, l'ensemble de ces 16 cas provenant des Etats-Unis. Aucun autre signal de disproportionnalité (IC 025 < 0) pour les PT de ce HLT.

- HLT « infection des os et des articulations » : 55 cas, pas de disproportionnalité (IC 025 = -1.7), avec majoritairement des ostéomyélites (30 cas), des arthrites infectieuses (14 cas) et des spondylodiscites (4 cas).

- **Bibliographie :** pas de cas publié relatif à la survenue de spondylodiscite sous dupilumab. Une méta analyse d'essais contrôlés randomisés publiée en septembre 2023, relative à la survenue d'infections cutanées sous monothérapie par dupilumab dans la DA, observe un taux d'incidence statistiquement significatif ($p < 0,005$) plus faible dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo pour l'ensemble des infections cutanées (rapport de risque [RR] = 0,59, intervalle de confiance à 95 % [IC] : [0,47, 0,75], $P < 0,0001$) et les infections cutanées non herpétiques (RR = 0,42, 95% CI : [0,27, 0,66], $P = 0,0001$). Pour les infections herpétiques dans les études de phase 2b, une méta-analyse a montré des événements significativement plus élevés dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo (RR = 3,38, 95% CI : [1,98, 5,76], $P < 0,00001$, test pour les différences entre les sous-groupes : $P = 0,02$, $I^2 = 65,6 \%$) (74). Pas d'argument bibliographique suggérant une augmentation des portes d'entrée cutanées pouvant conduire à des bactériémies, hormis les infections herpétiques.

- **Données du laboratoire :** un autre cas de spondylodiscite à Klebsielle [REDACTED]

- **Conclusion :** pas d'arguments en date de cette enquête pour retenir la survenue de bactériémie et d'infection ostéo-articulaires sous DUPIXENT® comme signal potentiel.

Sepsis fatal à *Capnocytophaga canimorsus* – indication : asthme :

[REDACTED]

Avis du rapporteur :

- Nombre de cas dans la BNPV : aucun autre cas
- Nombre de cas dans VigiBase® : aucun autre cas.

Ce type de bactérie étant peu virulente chez des patients en bonne santé, la recherche a été étendue aux infections opportunistes (SMQ narrow) : 300 cas (IC 025 = -1.4). Présence d'une disproportionnalité (IC 025 à 0.1) pour le PT coccidioïdomycose. Cette situation d'infection fongique est néanmoins différente du sepsis discuté dans le présent cas marquant.

- Bibliographie : aucun cas de ce type publié.
- Données du laboratoire : pas d'autre cas d'infection à *Capnocytophaga canimorsus*.
- **Conclusion** : Pas d'arguments en date de cette enquête pour retenir la survenue d'infection à *Capnocytophaga canimorsus* sous DUPIXENT® comme signal potentiel.

Cas marquants relatifs à la survenue d'autres types d'effets indésirables

Myélite ischémique ou inflammatoire – indication : DA

[REDACTED]

Avis du rapporteur :

- Nombre de cas dans la BNPV : pas d'autre cas dans la BNPV.
- Nombre de cas dans VigiBase® : 2 cas avec le PT « Myélite », pas de disproportionnalité (IC 0 25 = - 5.8) et 16 cas avec le HLT « Myélites (incl. Infectieuses) », pas de disproportionnalité (IC 025 = -2.5), dont 6 cas de myélites infectieuses et 8 cas de myélites transverses.
- Bibliographie : pas de cas publiés.
- Donnée du laboratoire : pas de cas.
- **Conclusion** : Un seul cas dans la BNPV et pas de cas dans la littérature. A ce stade, pas d'argument en faveur d'un signal concernant la survenue de myélite sous dupilumab.

Dépression – indication : psoriasis (hors-AMM)

Avis du rapporteur :

Nombre de cas dans la BNPV : 9 cas de dépression ou trouble anxieux et dépressif mixte sur la BNPV. 3 cas de « nervosité » associés, soit 12 cas au total. Ces effets ressortent par l'analyse de la DAS sur la BNPV. Parmi ces cas, 3 patients avaient des antécédents de dépression. Dans 2 cas, il était retrouvé des facteurs favorisant externes pouvant expliquer en partie ces épisodes anxieux et dépressifs. Néanmoins, aucun facteur hormis l'instauration du traitement n'était retrouvé dans 2 cas, chez des patients n'ayant pas d'antécédents de ce type connus. Dans 2 cas, les patients rapportent la survenue de ces signes psychiatriques dans les quelques jours après chaque nouvelle injection de dupilumab. Dans un autre cas, l'humeur dépressive s'est accompagnée d'une prise de poids de 10 kg, avec évolution favorable de l'humeur et du poids après arrêt du dupilumab.

Nombre de cas dans VigiBase® :

- Avec le HGLT « troubles et perturbations de l'humeur dépressive » : 1183 cas (IC 025 = -1). Pas de disproportionnalité pour aucun PT.

- Avec le HGLT « troubles de l'anxiété » : 2966 cas (IC 025 = -0.6). Présence d'une disproportionnalité pour le PT « Peur des injections » (IC 0.25 à 3.6) et pour le PT « stress » (IC 0.25 à 3.6).

- Bibliographie : pas de cas publié. Une étude de cohorte publiée en mars 2024 montre qu'après deux ans de traitement par le dupilumab, les patients ont bénéficié d'une amélioration significative de la maladie dermatologique et de la dépression/anxiété associée ($p < 0,001$ pour toutes les échelles). Dans l'ensemble, 17,5 % et 13 % des patients, respectivement, ont signalé des symptômes résiduels de dépression et d'anxiété après le traitement de deux ans par le dupilumab. Les facteurs prédictifs de la persistance de symptômes dépressifs étaient un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé ($p = 0,012$), un impact moindre de la maladie dermatologique sur la qualité de vie ($p = 0,015$) et des symptômes dépressifs plus sévères ($p < 0,01$), tandis que pour l'anxiété, le seul facteur prédictif était le fait d'être une femme ($p = 0,03$) (75). Dans une autre étude de cohorte de 66 patients anciennement et nouvellement traités par dupilumab pour DA sévère, 25,8 %, 30,3 % et 45,5 % de l'échantillon total présentaient respectivement une anxiété, une dépression et des symptômes de dépendance à Internet cliniquement significatifs. Les patients présentant des symptômes d'anxiété avaient une DA plus grave, plus de problèmes de sommeil ($P = 0,028$), une moins bonne qualité de vie ($P = 0,001$), des symptômes dépressifs plus graves ($P < 0,001$), étaient plus souvent des femmes ($P = 0,016$) et étaient moins souvent traités par le dupilumab pendant un an ($P = 0,025$). De même, les patients présentant des symptômes dépressifs cliniquement significatifs avaient une DA plus grave, plus de problèmes de sommeil ($P = 0,003$), une moins bonne qualité de vie ($P < 0,001$), des symptômes d'anxiété plus graves ($P < 0,001$) et étaient moins souvent traités par le dupilumab pendant un an ($P = 0,008$). Les patients atteints de la DA traités pendant un an avec le dupilumab ont montré un meilleur profil de santé mentale en termes d'anxiété et de dépression par rapport à leurs homologues pour lesquels le traitement avait été instauré plus récemment (76).

- Données du laboratoire : 7 cas de troubles dépressifs.

- **Conclusion : Compte tenu du manque de littérature sur les troubles anxieux et dépressifs associés au dupilumab, et une absence de mise en évidence d'un signal de disproportionnalité sur VigiBase, et du faible nombre de cas sur la BNPV, pas de signal de pharmacovigilance concernant la survenue de dépression et troubles anxieux en date de cette enquête. Néanmoins, les deux cas de survenue d'humeur dépressive sans facteur favorisant retrouvé et avec *rechallenge* positif après chaque injection incitent à la prudence concernant ces troubles dépressifs et anxieux, qui constituent donc des événements à surveiller lors de la poursuite de l'enquête.**

Troubles de la mémoire et de l'attention, arthralgies – indication : asthme

Avis du rapporteur :

- Nombre de cas dans la BNPV : 1 autre cas de troubles de la mémoire et de l'attention dans la BNPV, mais associé à une symptomatologie dépressive récidivant après chaque injection. Cas déjà discuté dans le cas relatif aux troubles de l'humeur ci-dessus. 1 autre cas mentionnant des troubles de concentration. Un autre cas mentionne des troubles de la mémoire associée à une aggravation de son épilepsie (absences).
- Nombre de cas dans VigiBase® : avec le HLT « Troubles et perturbations cognitifs et de l'attention NCA », on retrouve 294 cas dans VigiBase®. Dans les PT co-rapportés d'intérêt, on note : dépression (14,6%), céphalées (10.5%), insomnie (10.2%), prurit (27.9%), arthralgie (15%) et asthénie (13.3%).
- Commentaire : le prurit et la douleur ayant un caractère insomniant et asthéniant, cela peut-être un facteur confondant dans l'analyse de ces cas.
- Bibliographie : pas de cas publiés. Une étude de cohorte publiée en janvier 2023 montre une diminution de l'utilisation de substance psychostimulante chez les patients atteints de DA et de Trouble du Déficit Attentionnel et Hyperactivité (TDAH) (77).
- Données du laboratoire : 4 cas, dont un cas grave d'un homme de 73 ans qui a présenté des troubles de la mémoire ayant conduit à un diagnostic de maladie d'Alzheimer après la première injection de dupilumab (délai précis non précisé) pour un asthme et une dermatite atopique.
- **Conclusion** : **Pas d'arguments en date de cette enquête pour retenir la survenue de troubles de l'attention/de la concentration sous DUPIXENT® comme signal, à l'exception de l'association à des troubles dépressif ou anxieux, comme discuté dans le cas précédent.**

Hypertension intracrânienne - Indication : GEPA

Avis du rapporteur :

- Nombre de cas dans la BNPV : aucun autre cas dans la BNPV.
- Nombre de cas dans VigiBase® : 11 cas avec le PT « Pression intracrânienne augmentée », pas de disproportionnalité (IC 025 = -2.8), dont 1 cas en association avec une méningite aseptique [redacted] et 2 cas en association avec une méningite virale. [redacted] en association avec une thrombose des sinus veineux cérébraux 1 jour après l'introduction du dupilumab, [redacted]. Ce cas industriel de 2024 est associé au codage « utilisation du produit dans une indication non approuvée ».
- Bibliographie : aucun cas publié.
- Données du laboratoire : pas de cas.
- **Conclusion** : **Pas d'arguments en date de cette enquête pour retenir la survenue d'hypertension intracrânienne sous DUPIXENT® comme signal.**

Douleur à l'injection – indication : DA

[REDACTED]

Avis du rapporteur :

- **Commentaire** : les douleurs au point d'injection sont mentionnées dans le RCP du médicament.
- **Nombre de cas dans la BNPV** : 15 cas, dont 2 cas (dont le cas discuté actuellement) ayant abouti à l'arrêt du dupilumab. Deux cas pédiatriques [REDACTED], dont 1 ayant abouti à l'arrêt du médicament. [REDACTED] Dans ces cas, plusieurs mesures ont été citées pour permettre la réduction de cet effet : application d'un patch de lidocaïne avant les injections, switch vers une présentation en seringue avec réalisation des injections par une infirmière, utilisation d'un pack froid sur la zone d'injection et réduction de la vitesse d'injection.
- **Nombre de cas dans Vigibase®** : 15 296 cas (IC 025 = 1.4).
- **Bibliographie** : une étude observationnelle publiée en Janvier 2024, incluant 392 patients, montre que le tralokinumab entraîne plus de réactions au point d'injection que le dupilumab. L'ensemble des réactions au point d'injection était modéré pour les 2 traitements, et aucun des patient n'a stoppé le traitement du fait des douleurs au point d'injection (78). Une étude ouverte non-interventionnelle publiée en mars 2023, relative aux barrières à l'adhérence thérapeutique chez les patients traités par dupilumab sous forme auto-injectable met en lumière que les formes de stylos auto-injectables entraînent plus de douleurs durant les auto-injections que les seringues.
- Données du laboratoire : 239 cas.
- **Conclusion** : il s'agit d'un effet attendu et mentionné dans le RCP du produit. Dans la majorité des cas, la douleur semble modérée, mais certains patients présentent des douleurs importantes à l'injection. Des mesures peuvent être prises par les cliniciens pour limiter ces réactions douloureuses au point d'injection (application d'un patch de lidocaïne avant les injections, switch vers une présentation en seringue avec réalisation des injections par une infirmière, utilisation d'un pack froid sur le site d'injection et réduction de la vitesse d'injection).

Pleuropéricardite – indication : DA

[REDACTED]

Avis du rapporteur :

- **Nombre de cas dans la BNPV** : 1 autre cas de pleuropéricardite [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

- Nombre de cas dans VigiBase® : Pas d'autre cas de pleuropéricardite (IC 025 = -2.9), 32 cas de péricardite (IC 025 = -3.2).

- Bibliographie : Un cas de GEPA sous dupilumab rapportant la survenue d'un épanchement péricardique associé (79). Pas d'autre cas. Les cas de pleurésies sont discutés à part.

- Données du laboratoire : 2 autres cas de péricardite. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- **Conclusion** : Pas d'arguments en date de cette enquête pour retenir la survenue de péricardites/pleuropéricardites sous DUPIXENT® comme signal. Les événements en lien avec l'hyperéosinophilie sont d'ores et déjà sous surveillance et l'hyperéosinophilie est mentionnée en rubrique 4.4 du RCP des spécialités DUPIXENT®.

Syndrome de Guillain-Barré – indication : asthme

[REDACTED]

Avis du rapporteur :

- Nombre de cas dans la BNPV : pas d'autre cas dans la BNPV.

- Nombre de cas dans VigiBase® : 10 cas (IC 025 -4.6). Pas de signal potentiel mis en évidence dans le HLT « polyneuropathies aiguës ».

- Bibliographie : pas de cas publiés.

- Donnée du laboratoire : pas de cas.

- **Conclusion** : Pas d'arguments en date de cette enquête pour retenir la survenue de syndrome de Guillain Barré sous DUPIXENT® comme signal.

Insuffisance rénale – indication : prurigo

[REDACTED]

ou de dilatation des voies urinaires.

Avis du rapporteur :

- Nombre de cas dans la BNPV : 1 autre cas d'insuffisance rénale aiguë en contexte de crise hypertensive chez [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- Nombre de cas dans VigiBase® : 96 cas pour le PT « insuffisance rénale » (IC 025 = -3.2), 67 cas pour le PT « atteinte de la fonction rénale » (IC 025 = -3.4), 33 cas pour le PT « insuffisance rénale aiguë » (IC 025 = -5.5). L'IC 025 est à -3.6 sur VigiBase pour les EI du HLT « Atteinte et insuffisance rénale ». Pour les néphropathies à dépôts mésangiaux d'IgA, on retrouve 4 cas (dont 1 cas où il s'agit d'une aggravation de maladie préexistante), IC 025 = -2.5.

- Bibliographie : pas de cas retrouvés concernant la survenue d'insuffisance rénale aiguë et chronique sous dupilumab. Une série de cas commente un traitement par dupilumab pour DA chez 3 patients ayant des maladies rénales. Le traitement par une dose standard de dupilumab a entraîné une amélioration significative de la DA chez tous les patients, sans effet indésirable ni aggravation de la fonction rénale. Chez un patient souffrant d'insuffisance rénale sévère, le médicament a été efficace et bien toléré sans qu'il soit nécessaire d'ajuster la dose, même après l'instauration d'un traitement par dialyse péritonéale. Les auteurs concluent que l'utilisation du dupilumab est un traitement efficace et sûr pour les patients atteints de la DA et souffrant de maladies rénales, bien que des études supplémentaires soient nécessaires pour confirmer ces résultats préliminaires (80).

- Données du laboratoire : 2 cas.

- **Conclusion** : **Pas d'arguments à la date de cette enquête pour retenir la survenue de d'insuffisance rénale sous DUPIXENT® comme signal.**

Douleurs maxillo-faciales – indication : asthme/PNS

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Avis du rapporteur :

- Commentaire : cet effet indésirable est noté dans le RCP du DUPIXENT® aux Etats-Unis. Il est en effet mentionné « mal de dents » chez > 1% des patients dans l'indication « rhinosinusite chronique avec polypose nasale ».

- Nombre de cas dans la BNPV : pas d'autre cas dans la BNPV. Pas de cas codé « douleur dentaire » ou « douleur faciale ».

- Nombre de cas dans VigiBase® :

PT « douleur dentaire » : 320 cas (IC 0.25 = 0.9)

PT « douleur faciale » : 170 cas (IC 025 = 0.6)

PT « douleur maxillofaciales » : 1 cas (IC 0.25 = -2.5)

- **Bibliographie** : Pas de cas rapporté ou d'étude épidémiologique décrivant une association entre douleurs dentaires/faciales/maxillofaciales et traitement par dupilumab. Pas de mécanisme physiopathologique évoqué.

- **Conclusion** : Pas d'arguments à la date de cette enquête pour retenir la survenue de douleurs maxillofaciales sous DUPIXENT® comme signal. A noter que les « douleurs dentaires » sont mentionnées à la rubrique des effets indésirables du RCP américain. La survenue d'arthralgies est mentionnée dans le RCP européen des spécialités DUPIXENT®.

Toux - Asthme - Aggravation de la maladie – indication : asthme

[Redacted text block]

Avis du rapporteur :

- **Commentaire** : lors du second épisode décrit dans ce cas, le contexte viral a pu favoriser la dégradation de l'état clinique du patient.

- **Nombre de cas dans la BNPV** : un seul autre cas codé « inefficacité médicamenteuse » dans l'indication asthme [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- **Nombre de cas dans VigiBase®:**

- Avec le HLT « bronchospasmes et obstruction des voies aériennes », on retrouve 7312 cas avec présence d'une disproportionnalité (IC 025 = 2.1, 93% de cas provenant des Etats-Unis). Dans 10,4% de ces cas, le codage est associé au co-PT « Inefficacité médicamenteuse ». Des rechallenges positifs ne sont indiqués que dans 8 cas.

Les IC 0.25 > 0 sur VigiBase® au sein de ce HLT sont détaillés ci-dessous :

Reaction (PT)	N _{observed}	N _{expected}	N _{drug}	N _{reaction}	IC ₀₂₅
Asthme	6140	582	240312	94104	3,4
Sibilances	1065	390	240312	63156	1,4
Asthme d'effort	13	2	240312	390	1,3
Syndrome de chevauchement asthme-bronchopneumopathie obstructive chronique	6	1	240312	121	1,0
Maladie respiratoire exacerbée par les AINS	12	4	240312	583	0,7
Asthme à toux	5	1	240312	133	0,5
Crise d'asthme	38	23	240312	3761	0,2

- **Bibliographie** : la recherche bibliographique de l'aggravation de l'asthme en tant qu'effet indésirable du dupilumab est perturbée par les études d'efficacité, qui montrent une bonne efficacité du dupilumab sur la fréquence des exacerbations d'asthme, y compris chez des patients atteints d'asthme persistant hyperéosinophilique (81). Pas de *case report* d'asthme induit par dupilumab dans d'autres indications.

- **Données du laboratoire** : 40 cas.

- **Conclusion** : A ce stade, compte tenu de la confusion possible avec l'inefficacité médicamenteuse, on ne retient pas de signal concernant l'aggravation de l'asthme sous Dupilumab. Des études complémentaires pourraient être nécessaires afin de mieux caractériser ces patients présentant une aggravation de leur asthme sous dupilumab, afin d'identifier des facteurs de risque d'inefficacité.

Syndrome de Tietze – indication : DA

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Avis du rapporteur :

- **Nombre de cas dans la BNPV** : pas d'autres cas de chondrite costale dans la BNPV. Un autre cas de douleurs thoracique (sans précision) à une semaine de la première injection chez [REDACTED]

- **Nombre de cas dans VigiBase®** : 13 cas, pas de disproportionnalité (IC 025 = -1.4).

- **Bibliographie** : aucun cas publié.

- **Donnée du laboratoire** : pas de cas.

- **Conclusion** : Pas d'arguments en date de cette enquête pour retenir la survenue de chondrite sous DUPIXENT® comme signal potentiel.

Tendinite – indication : DA:

[REDACTED]

[REDACTED]

Pas de recherche de troubles métaboliques autres (notamment hyperthyroïdie).

Prise de Poids – indication : prurigo

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Avis du rapporteur concernant les CM relatifs à la prise de poids :

- Commentaire : le signal inverse « baisse de poids/perte de poids anormale » avait été clos dans le PSUR 2023.

- Nombre de cas dans la BNPV : 12 cas dans la BNPV.

- Nombre de cas dans VigiBase®: 2227 cas, présence d'une disproportionnalité (IC 0.25 = 0.5) :

88,3 % des cas proviennent des Etats-Unis

67,3 % sont survenus chez des femmes

0.9 % des cas indiquent la prednisonne comme traitement co-suspect, et 2,6% comme traitement concomittant

Concernant les âges : Age	Nombre	Pourcentage
28 jours à 23 mois	1	0,0 %
2 – 11 ans	87	3,9 %
12 – 17 ans	88	4,0 %
18 – 44 ans	422	18,9 %
45 – 64 ans	613	27,5 %
65 – 74 ans	145	6,5 %
≥ 75 ans	58	2,6 %
Unknown	813	36,5 %

- Bibliographie : une cohorte publiée en 2020 dans BMC Dermatology montrait que les patients traités par dupilumab (n = 12) ont pris du poids (moyenne 6,1 kg, intervalle [0,1-18,0], p = 0,002) après 1 an de traitement. La majorité des patients a montré une bonne réponse au traitement par dupilumab (n = 11). Il n'y a pas eu d'association significative entre la prise de poids et la réponse au traitement, l'appétit déclaré ou les troubles du sommeil nocturne dus aux démangeaisons. Les patients traités par méthotrexate n'ont pas montré de changement de poids significatif (n = 8). Le mécanisme expliquant cette prise de poids n'est pas élucidé (83). Dans une revue de la littérature publiée en 2024 dans European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, relative à l'efficacité et la sécurité du dupilumab dans le traitement des rhinosinusites chroniques avec polypose nasale, incluant 1658 patients, les auteurs rapportent un poids augmenté chez 0,8% des patients traités par dupilumab. L'hypothèse des auteurs est que ce gain de poids est lié à une restauration du goût et de l'odorat (84). Une autre étude de cohorte néerlandaise publiée en 2023 dans Respiratory Medicine rapporte une prise de poids de plus de 5 kg chez 24 patients (16,2 % des patients) traités par dupilumab pour asthme sévère (72).

- **Conclusion** : Aux vues de ces données, la prise de poids sous traitement par DUPIXENT® constitue un **signal** potentiel modéré à risque fort (du fait des comorbidités induites par le surpoids et l'obésité).

G. Autres effets graves d'intérêt

Cette rubrique regroupe d'autres cas d'intérêt non traités en tant que cas marquant, ainsi qu'une synthèse de certains groupes de cas d'intérêt (vascularites, infections).

1. Insuffisances cardiaques

Quatre cas d'insuffisances cardiaques ont été déclarées dans le cadre de cette enquête : deux cas provenant de la BNPV et 2 cas provenant du laboratoire.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Les insuffisances cardiaques ne ressortent pas lors de l'analyse de DAS sur la BNPV.

Sur la Vigibase, on retrouve 100 cas d'insuffisances cardiaques (PT) sous dupixent. Parmi eux, 44% ont plus de 65 ans. On retrouve 15% de cas chez les 45-64 ans, 3% de cas chez les 18-44 ans (3 cas) et 1 cas chez les 12-17 ans. Pas de disproportionnalité mise en évidence (IC 0.25 = -2.5).

Concernant le cas relatif [REDACTED]

Les 3 cas concernant les 18-44 ans sont peu informatifs. Il s'agit de 3 cas [REDACTED] issus de la Pharmacovigilance du laboratoire exploitant.

[REDACTED]

[REDACTED]

Concernant les données de la littérature, un article récent, publié en Avril 2024 dans la revue *Heart and circulatory physiology*, s'intéresse au risque d'insuffisance cardiaque chez des patients souffrant de cardiopathie ischémique et traités par dupilumab. Cet article rappelle le rôle important de l'IL-13 et IL-4 dans l'amélioration des paramètres de l'insuffisance cardiaque ischémique chez la souris. Les auteurs ont étudié les effets physiopathologiques d'une délétion génétique globale de l'IL4R α chez des souris adultes après un infarctus du myocarde induit chirurgicalement. Ils ont également déterminé le risque d'insuffisance cardiaque chez les patients traités par dupilumab et souffrant de cardiopathie ischémique *via* l'utilisation du réseau collaboratif de données sur les patients TriNetX. La délétion globale d'IL4R α entraînait un dysfonctionnement cardiaque exacerbé associé à une réduction de la taille des capillaires après un infarctus du myocarde chez la souris. D'après les données recueillies chez l'homme, le traitement par dupilumab augmentait de manière significative le risque de développement d'une insuffisance cardiaque chez les patients ayant un diagnostic préexistant de cardiopathie ischémique. Leurs résultats suggèrent donc que la signalisation systémique de l'IL4R α protège contre le développement de l'insuffisance cardiaque chez les souris adultes et les patients humains, spécifiquement à la suite d'un événement ischémique. Les auteurs concluent à la nécessité de mener un essai clinique randomisé portant spécifiquement sur le développement d'une insuffisance cardiaque après une ischémie myocardique chez des patients traités par dupilumab pour une autre pathologie (85).

Parallèlement, certains rapports de cas font état d'une bonne tolérance cardiaque du dupilumab chez les patients insuffisants cardiaque, contrairement aux anti-TNF.

Un rapport de cas publié en 2021 dans *J Investig Allergol Clin Immunol* rapporte le cas [REDACTED]

Un autre case report publié en 2022 dans *Dermatologic Therapy* rapporte l'efficacité d'un traitement par dupilumab pour une DA [REDACTED]

Parallèlement, des études récentes montrent une association entre la DA et la survenue d'insuffisance cardiaque. Une étude de randomisation mendélienne publiée en 2022 dans *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, la DA est un facteur de risque de développement d'insuffisance cardiaque (OR 1.07 ; IC95% [1.03-1.10]) (88). Dans une revue systématique avec méta-analyse publiée en 2019 dans *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, incluant 19 études, la dermatite atopique était également associée à un risque relatif plus important de développer une insuffisance cardiaque (RR 1.26 ; IC95% [1.05-1.51]) (89).

Par ailleurs, l'insuffisance cardiaque est une maladie fréquente. Sa prévalence s'élevait à 1,7% de la population française en 2022. Cette même année, 157 375 cas incidents d'insuffisance cardiaque ont été hospitalisés en France, soit un taux de 201,4 pour 100 000 habitants (90).

Au total, concernant la survenue d'insuffisance cardiaque sous dupilumab :

- Les cas d'insuffisances cardiaques sous Dupilumab ne sont pas mis en évidence par les méthodes de détection automatisées du signal utilisées dans le cadre de cette enquête.
- On retrouve seulement 4 cas [REDACTED], survenant tous [REDACTED]
- Dans la littérature, un article récent suggère que l'inhibition de la voie de l'IL4Rα peut favoriser le développement d'insuffisance cardiaque [REDACTED]. Les données de la littérature sont néanmoins encore contradictoires, avec notamment 2 cas rapportant une respectivement une bonne tolérance du dupilumab et une amélioration de l'état cardiaque [REDACTED]
- Des études complémentaires seraient nécessaires afin de déterminer l'incidence de survenue des insuffisances cardiaque chez des patients traités par dupilumab ayant des antécédents d'ischémie myocardique.
- Dans l'état actuel des données disponibles dans ce rapport, pas d'argument en faveur d'un signal. Néanmoins, l'existence d'un rationnel physiopathologique, d'une étude chez l'animal et de d'une étude épidémiologique mettant en cause l'inhibition de l'IL4Rα dans la survenue d'insuffisance cardiaque sur terrain d'ischémie myocardique doit inciter à la prudence. Ce type d'évènement sera donc à surveiller lors de la poursuite de l'enquête.

2. Maladies infectieuses

Parmi les 1158 EI issus de la BNPV, 113 concernent les infections (40 EI graves et 73 non graves).

Parmi ces EI infectieux, certains sont attendus (conjonctivites (69 cas), infections herpétiques cutanéomuqueuses (8 cas)).

Parmi les EI graves d'intérêt dans ce SOC, on note :

- 3 bactériémies : 1 cas de bactériémie à SASM, 1 cas de bactériémie à *E. Coli*, 1 cas de bactériémie à *Capnocytophaga canimorsus*.
 - o Nombre de cas dans VigiBase®:
 - PT « bactériémie » : 10 cas, pas de disproportionnalité (IC 025 = -3.3)
 - HLT « état septique, virémie et fongémie NCA » : 232 cas (IC 0.25 = -2.1). Disproportionnalité (IC 025 à 0.7) uniquement pour le PT « infection hématologique ». Il s'agit probablement d'un biais de codage, l'ensemble de ces 16 cas provenant des Etats-Unis. Aucun autre signal de disproportionnalité (IC 025 > 0) pour les PT de ce HLT.
 - o Bibliographie : pas de cas publié relatif à la survenue de spondylodiscite sous dupilumab. Une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés publiée en septembre 2023, relative à la survenue d'infections cutanées sous monothérapie par dupilumab dans la DA, observe un taux d'incidence statistiquement significatif ($p < 0,005$) plus faible dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo pour l'ensemble des infections cutanées (rapport de risque [RR] = 0,59, intervalle de confiance à 95 % [IC] : [0,47, 0,75], $P < 0,0001$) et les infections cutanées non herpétiques (RR = 0,42, 95% CI : [0,27, 0,66], $P = 0,0001$). Pour les infections herpétiques dans les études de phase 2b, une méta-analyse a montré des événements significativement plus élevés dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo (RR = 3,38, 95% CI : [1,98, 5,76], $P < 0,00001$, test pour les différences entre les sous-groupes : $P = 0,02$, I2 = 65,6 %) (74). Pas d'argument bibliographique suggérant une augmentation des portes d'entrée cutanées pouvant conduire à des bactériémies, hormis les infections herpétiques.
 - o **Conclusion : pas d'arguments en date de cette enquête pour retenir la survenue de bactériémie et d'infection ostéo-articulaires sous DUPIXENT® comme signal potentiel.**

- 2 pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* :
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - Cas dans la VigiBase® :
 - On retrouve 9 cas d'infections à pneumocystis jirovecii. Tous les cas sont survenus chez des patients > 45 ans. Le délai variait de quelques heures à 2 ans après le début du traitement. Pas de disproportionnalité.
 - Pas de disproportionnalité non plus concernant la survenue de lymphopénie.
 - Dans la littérature, on retrouve un case report d'infection à *Pneumocystis jirovecii* chez [REDACTED].
 - A noter que les pneumocystoses sont fortement associées à la corticothérapie (disproportionnalité sur VigiBase pour l'ATC H02, avec IC 0.25 à 4.8). Il en va de même pour la lymphopénie (IC 025 2.2).

- 1 péricardite méningococcique [REDACTED]

- 1 méningoencéphalite virale (même cas que « El grippe » du même SOC) : d'origine grippale. Le patient avait déjà fait un syndrome grippal 15 jours avant l'instauration du traitement par dupilumab. Les symptômes sont réapparus environ une semaine après le début du traitement par dupilumab.
 - Nombre de cas dans la BNPV : pas d'autre cas de grippe ni de méningoencéphalite virale dans la BNPV. - Nombre de cas dans VigiBase®:
 - Dans VigiBase®, avec le HLT « Infections à virus influenza », on retrouve 1508 cas. On observe une disproportionnalité pour le PT « Grippe » (IC025 = 0.6). Aucun autre cas de méningoencéphalite virale.
 - Dans les données post-marketing transmises par le laboratoire, on retrouve 7 cas de grippe, et 10 cas dans les EI issus d'étude (exclusion des études versus placebo).
 - Bibliographie : dans une étude de cohorte relative à l'efficacité et la sécurité du dupilumab chez des patients atteints d'asthme sévère, réalisée en Allemagne et publiée en 2023, 15,5% des 148 patients ont présenté des symptômes grippaux ou pseudo-grippaux. Néanmoins, il n'y a pas de donnée sur la confirmation de ces cas par PCR. Par ailleurs, l'ensemble des patients était sous corticostéroïdes inhalés (72). Une revue systématique et méta-analyse publiée en 2018 sur l'efficacité et la sécurité du dupilumab dans l'asthme non-contrôlé ne mettait pas évidence de différence significative entre les groupes dupilumab et placebo en ce qui concerne la survenue de grippe, et de façon plus générale d'infections des voies respiratoires supérieures ou de bronchites (73).
 - **Conclusion : pas de signal en date de cette enquête, mais événements infectieux grippaux à suivre lors des enquêtes ultérieures.**

3. Vascularites

Parmi les 1158 EI issus de la BNPV, 16 concernent des vascularites.

Parmi les cas relatifs à ces EI, on retrouve :

- 6 cas de GEPA
- 4 cas d'artérites à cellules géantes (ACG) :
 - o Un cas survenu 3 semaines après la 6^{ème} injection chez [REDACTED]
 - o Un cas associé à une pseudopolyarthrite rhizomélisque, apparu 3 mois après l'initiation de DUPIXENT® pour une indication hors-AMM (vascularite urticarienne). L'aspect anatomopathologique était typique d'une maladie de Horton à la biopsie.
 - o Un autre cas concerne une patiente [REDACTED] qui a présenté une rechute de sa maladie 2 mois après l'instauration du DUPIXENT® [REDACTED]
 - o Le dernier cas concerne un patient de [REDACTED] ans antécédents rhumatologiques, qui présente une artérite à cellules géantes associée à une pseudopolyarthrite rhizomélisque 3 mois après l'instauration de DUPIXENT®. Régression après arrêt du DUPIXENT® et instauration d'une corticothérapie.
- 2 cas de pseudo-polyarthrite rhizomélisque (PPR)
- 1 cas de vascularite cutanée : purpura survenue à J1 de la deuxième injection de dupilumab pour une pemphigoïde bulleuse chez [REDACTED]
- 1 cas de vascularite rétinienne : diagnostic posée chez [REDACTED]
- 1 cas de vascularite pulmonaire : [REDACTED]

Parmi les 5545 EI issus du laboratoire (données françaises), 8 concernent des vascularites. Il s'agit de 8 cas de GEPA.

Dans la Vigibase, on retrouve 315 cas de vascularites mises en lien avec la prise de dupilumab, via la requête SMQ Vascularites (narrow). Une disproportionnalité est retrouvée uniquement pour la GEPA, avec un IC0.25 à 3. Parmi ces cas, 26 *dechallenge* sont notifiés, et 2 cas fatals. Aucun *rechallenge* n'est notifié parmi ces cas. Pas de disproportionnalité pour les autres PT du SMQ. Un seul cas de *rechallenge* positif notifié pour une vascularite urticarienne.

Concernant la synthèse des données issues de la littérature :

- Concernant les GEPA : 6 *case report* publiés dans la littérature. Une analyse récente de la Vigibase étudiant les maladies inflammatoires induites par le Dupilumab retrouve un signal potentiel concernant les GEPA (ROR 27,9, IC95 % 20,4–38,2) (17).
- Concernant les ACG et PPR : pas de cas publié. Une étude d'immunopharmacovigilance publiée en 2022 dans *Journal of Investigative Dermatology* ne retrouve pas de lien entre l'exposition au dupilumab et le développement de maladie polygénique auto-immune/auto-inflammatoire de profil Th1 comme les artérites à cellules géantes, la polyarthrite rhumatoïde et la sarcoïdose (21). Néanmoins, une étude récente réalisée sur la Vigibase retrouve une disproportionnalité en faveur

d'un potentiel signal de pharmacovigilance concernant les artérites à cellules géantes (ROR 2,2, IC95 % 1,19–4,16) (17).

- Concernant les vascularites rétiniennes : un cas de rétinopathie de Purtscher chez [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- Concernant les autres types de vascularites : plusieurs cas de vascularites éosinophiliques potentiellement en lien avec le dupilumab ont été publiés. Un cas publié également d'AVC survenu en association avec une vasculite cutanée 6 semaines après l'instauration de dupilumab pour un asthme (25). Un autre cas de vasculite éosinophilique [REDACTED] traitée par dupilumab pour asthme sévère éosinophilique et rhinosinusite chronique, [REDACTED] après instauration du dupilumab. Un cas publié également d'AVC survenue en association avec une vasculite cutanée 6 semaines après l'instauration de dupilumab pour un asthme (25). Dans ces deux cas, l'hypothèse physiopathologique retenue est l'ascension du taux d'éosinophiles induite par le Dupilumab. Dans le cas marquant rapporté, en revanche, l'ascension des éosinophiles était faible (1,24 G/L). Un autre cas publié d'une patiente de [REDACTED] ayant développé une vascularite leucocytoclasique (LCV) (tableau de purpura vasculaire des membres inférieurs) [REDACTED] après instauration d'un traitement par dupilumab pour une dermatite atopique. La pathogénie de la LCV chez cette patiente recevant du dupilumab n'est pas claire, cependant, la suppression de l'IL-4 et de l'IL-13 peut avoir conduit à une réponse inflammatoire neutrophile ciblant spécifiquement le système vasculaire. Cette patiente avait également un antécédent de [REDACTED] ayant pu participer à l'émergence de cette LCV (34). Plusieurs cas de pneumonie à éosinophiles ont été décrits dans la littérature (35). Un cas publié d'hémorragie intra-alvéolaire potentiellement en lien avec le dupilumab (36).

Synthèse des signaux retenus concernant la survenue de vascularites sous dupilumab :

- GEPA : signal fort à risque fort, du fait de la présence de 6 cas issus de la BNPV, 8 cas issus du laboratoire (données françaises), de la DAS de cet EI sur la BNPV, de la présence d'une disproportionnalité sur la Vigibase, de la publication de 6 *case report* dans la littérature et d'une analyse récente publiée de la Vigibase étudiant les maladies inflammatoires induites par le Dupilumab retrouve un signal potentiel concernant les GEPA (ROR 27,9, IC95 % 20,4–38,2) (17). Un possible biais concernant ce signal est l'existence de potentielles GEPA non diagnostiquée préexistante à l'instauration du traitement par dupilumab (en particulier dans les asthmes éosinophiliques).
- Artérites à cellules géantes (ACG) : signal faible à risque fort. Du fait de la présence de 4 cas dans la BNPV, de la DAS de cet EI sur la BNPV, de la présence d'une disproportionnalité sur la Vigibase (ROR 2,2, IC95 % 1,19–4,16) (17) dans une récente étude publiée.

H. Données au niveau mondial

1. Données générales des PSUR

Données des Rapport périodique de Sécurité (PSUR)

Les signaux traités dans les PSUSA 10645-202103, 10645-202203 et 10645-202303 sont synthétisés dans le tableau à partir des informations soumises par le laboratoire ci-après (**Tab.7**).

Tableau 7 - Synthèse des signaux traités dans les PSUSA 10645-202103, 10645-202203 et 10645-202303

Terme du signal	Date de détection	Statut (nouveau, en cours, clos)	Date de clôture, le cas échéant	Source au déclenchement du signal	Rationnel du signal	Méthode d'évaluation du signal	Résultat, si signal clos
Hyperthyroïdie et thyroïdite auto-immunes	■■■■■	Clos	■■■■■	Recommandations du PRAC sur le précédent PSUR	Demande du PRAC concernant une évaluation de l'hyperthyroïdie et des thyroïdites auto-immunes pour le prochain PBRE (DLP 28-Mar-2023)	Examen global de la base de données interne de pharmacovigilance du titulaire de l'AMM, examen des données cliniques, des études épidémiologiques, des données de la littérature, des données précliniques, des données du système de notification spontanée externe et des manuels de Pharmacovigilance	Poursuite du suivi de routine de Pharmacovigilance Demande d'actualisation des données dans le PSUR 2024 (revue cumulative)
Evènements thromboemboliques veineux	■■■■■	Clos	■■■■■	Recommandations du PRAC sur le précédent PSUR	Demande du PRAC concernant une évaluation des évènements thromboemboliques veineux pour le prochain PBRE (DLP 28-Mar-2023)	Examen global de la base de données interne de pharmacovigilance du titulaire de l'AMM, examen des données cliniques, des études épidémiologiques, des données de la littérature, des données précliniques, des données du système de notification spontanée externe et des manuels de Pharmacovigilance	Poursuite du suivi de routine de Pharmacovigilance Demande d'actualisation des données dans le PSUR 2024 (revue cumulative)
Psoriasis	■■■■■	Clos	■■■■■	Revue Adhoc	Sur la base de nouvelles informations rendues disponibles depuis l'analyse précédente (essais cliniques, études épidémiologiques, base de données mondiale de pharmacovigilance de Sanofi, données de la littérature, bases de données externes), le SMT a accepté d'ouvrir et de valider le sujet en tant que signal.	Examen des données cliniques, des études épidémiologiques, de la base de données interne de Pharmacovigilance, revue de la littérature, revue des données du système de notification spontanée externe, examen des données de pharmacodynamique, pharmacocinétique.	Poursuite du suivi de routine de Pharmacovigilance Demande d'actualisation des données dans le PSUR 2024
Pneumonie à éosinophiles et granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)	■■■■■	Clos	■■■■■	Demande d'une autorité de régulation (RA request)	Demande de Swissmedic concernant l'évaluation d'un lien de causalité entre le dupilumab et la pneumonie à éosinophiles et la GEPA.	Examen global de la base de données interne de pharmacovigilance, examen des données cliniques, étude épidémiologique, examen de la littérature, examen des données précliniques et examen des données du système externe de notification spontanée.	Poursuite du suivi de routine de Pharmacovigilance
Erythème polymorphe	■■■■■	Clos	■■■■■	Données agrégées de Pharmacovigilance	Évaluer le lien de causalité entre l'érythème polymorphe et l'utilisation du dupilumab	Examen global de la base de données interne de pharmacovigilance, examen des données cliniques, étude épidémiologique, examen de la littérature, examen des données précliniques, examen des données du système de notification spontanée externe et des manuels de Pharmacovigilance.	Poursuite du suivi de routine de Pharmacovigilance
Baisse de poids et perte de poids anormale	■■■■■	Clos	■■■■■	Données agrégées de Pharmacovigilance	Les preuves présentées par le PRAC dans son rapport d'évaluation comprenaient des cas issus d'EV. Nécessité de répondre de manière exhaustive à la demande du PRAC concernant une évaluation de diminution du poids et la perte anormale de poids pour le PSUR à venir (DLP 28-Mar-2023).	Signal fermé après le DLP du PSUR. Poursuite du suivi de routine de Pharmacovigilance Demande d'actualisation des données dans le PSUR 2024	
	■■■■■	Clos	■■■■■	Demande d'une	Demande du PRAC	Examen global de la base de données	

Lymphome cutané à cellules T (CTCL)				autorité de régulation (RA request)		interne de pharmacovigilance, examen des données cliniques, étude épidémiologique, examen de la littérature, examen des données précliniques et examen des données du système externe de notification spontanée.	Poursuite du suivi de routine de Pharmacovigilance Demande d'actualisation des données dans le PSUR 2024
Pression artérielle augmentée		Clos		Demande d'une autorité de régulation (RA request)	Autorité sanitaire (demande d'évaluation des signaux)	Analyse de la littérature, examen des données cliniques, étude épidémiologique, examen des données pharmacodynamiques/pharmacocinétiques, examen des données précliniques, examen des données du système externe de notification spontanée, des manuels de pharmacovigilance et évaluation du rapport bénéfice-risque.	Poursuite du suivi de routine de Pharmacovigilance
Palpitation		Clos		Demande d'une autorité de régulation (RA request)	Autorité sanitaire (demande d'évaluation des signaux)	Examen global de la base de données interne de pharmacovigilance, examen des données cliniques, étude épidémiologique, examen de la littérature, examen des données précliniques	Poursuite du suivi de routine de Pharmacovigilance
Accident vasculaire cérébral ischémique		Clos		Demande d'une autorité de régulation (RA request)	Autorité sanitaire (demande d'évaluation des signaux)	Examen global de la base de données interne de pharmacovigilance, examen des données cliniques, étude épidémiologique, examen de la littérature, examen des données précliniques et examen des données du système externe de notification spontanée.	Poursuite du suivi de routine de Pharmacovigilance
Uvéite		Clos		Demande d'une autorité de régulation (RA request)	Autorité sanitaire (demande d'évaluation des signaux)	Examen global de la base de données interne de pharmacovigilance, examen des données cliniques, étude épidémiologique, examen de la littérature, examen des données précliniques et examen des données du système externe de notification spontanée.	Poursuite du suivi de routine de Pharmacovigilance
Cataracte		Clos		ICSR	Ce signal potentiel a été étudié pour validation du fait de la survenue de cas de cataractes chez des adolescents.	Examen global de la base de données interne de pharmacovigilance, examen des données cliniques, étude épidémiologique, examen de la littérature, examen des données précliniques et examen des données du système externe de notification spontanée.	Mise à jour de la revue cumulative chez les patients de moins de 40 ans
Dermatites faciales		Clos		Signal du PRAC	Demande du PRAC	Examen global de la base de données interne de pharmacovigilance, examen des données cliniques, étude épidémiologique, examen de la littérature, examen des données précliniques et examen des données du système externe de notification spontanée.	Poursuite du suivi de routine de Pharmacovigilance
« Rash » facial		Clos		Données agrégées de Pharmacovigilance	Détection automatisée du signal (laboratoire)	Examen global de la base de données interne de pharmacovigilance, examen des données cliniques, étude épidémiologique, examen de la littérature, examen des données précliniques et examen des données du système externe de notification spontanée.	La mention « Rash cutané du visage » a été ajoutée en rubrique 4.8, comme effet « peu fréquent »

Périodes des derniers PSUSA et chronologie des actions

Les dernières actions demandées au titulaire de l'AMM dans le cadre des 3 derniers PSUR sont résumées ci-dessous par ordre chronologique décroissant :

- PSUSA du 29/03/2022 au 28/03/2023 :
 - o Aucun nouveau résultat en matière de sécurité n'a été signalé à partir d'essais cliniques ou autre source.
 - o Pas de preuves suffisantes retenues en faveur d'une association causale entre dupilumab et perte de poids (il s'agissait d'un nouveau signal potentiel adressé au titulaire de l'AMM).
 - o Le titulaire de l'AMM a discuté de manière adéquate des signaux suivants : érythème polymorphe, hyperthyroïdie et thyroïdite auto-immune, événements thromboemboliques veineux, psoriasis, pneumonie éosinophile et granulomatose éosinophile avec polyangéite (GEPA), lymphome cutané à cellules T, augmentation de la pression artérielle, palpitations,

- et a conclu qu'il n'y a pas de preuves à l'appui d'une association causale entre le dupilumab et ces maladies, et a donc clôturé les signaux avec une surveillance par le biais d'un suivi de pharmacovigilance de routine.
- Pas de nouveaux risques identifiés dans le Plan de Gestion des Risques (PGR). Modifications de certains termes du PGR :
 - Les hypersensibilités systémiques et les événements liés à la conjonctivite et à la kératite chez les patients atteints de DA sont identifiés comme risques importants,
 - L'éosinophilie associée à des symptômes cliniques chez les patients asthmatiques ou les patients atteints de rhinosinuites et polypose nasosinusienne avec asthme comorbide (modifié) est identifié comme un risque potentiel important
 - L'utilisation chez les enfants atteints de DA < 6 mois et les patients asthmatiques < 6 ans (modifié) est identifié comme risque potentiel important,
 - L'utilisation chez les femmes enceintes et allaitantes, la sécurité à long terme chez les patients adultes et pédiatriques (modifié), l'effet du dupilumab sur la sécurité des vaccins vivants et les infections helminthiques sont identifiés en tant qu'informations manquantes.
 - Aucune information significative nouvelle ayant un impact sur la caractérisation des risques n'a été rapportée sur la période couverte par ce PSUR.
 - Pas de modification de la fréquence du PSUR.
 - Il a été demandé au titulaire de l'AMM de présenter une évaluation actualisée des données sur les signaux fermés concernant les événements thrombo-emboliques, l'hyperthyroïdie/la thyroïdite auto-immune et le psoriasis PSUR 2023-24.
 - Il a également été demandé une description plus transparente de l'évaluation de la causalité des cas signalés (critères clairs sur la base desquels les cas sont classés comme ayant une causalité "improbable", et clarification des éléments manquants).
 - Il a également été demandé au titulaire de l'AMM d'examiner les actions possibles pour réduire la proportion des EI pour lesquels les informations sont "insuffisantes pour permettre une évaluation valable".
 - Il a également été demandé au titulaire de l'AMM de continuer à surveiller étroitement les données de pharmacovigilance concernant l'érythème polymorphe, le lymphome cutané à cellules T, les événements liés au poids, en particulier chez les patients pédiatriques, les événements liés aux IgG4, la sécurité dans la population pédiatrique à partir de 6 mois, la cataracte, le syndrome de Guillain-Barré et le risque d'infection/réactivation virale, et de présenter une révision des données dans les PSUR si de nouvelles données significatives sont identifiées.
- PSUSA du 29/03/2021 au 28/03/2022 :
- En raison d'un nombre substantiel de cas de lymphome cutané à cellules T (CTCL) enregistrés à partir des sources de pharmacovigilance au cours de la période de ce DSUR, il avait été demandé au titulaire de l'AMM de présenter une mise à jour du rapport d'évaluation de sécurité concernant les CTCL et le dupilumab, et de discuter des raisons du nombre plus élevé que prévu de cas de CTCL signalés et de la validité des conclusions du rapport d'évaluation de sécurité. Le rapport d'évaluation de sécurité actualisé a été fourni le 28 octobre 2022 dans le cadre d'une procédure juridiquement contraignante faisant suite à la procédure PSUR actuelle (EMA/H/C/PSUSA/00010645/202203). Suite à ce dernier rapport, pas de lien retenu entre la survenue de CTCL et le dupilumab.
 - Il avait été demandé au titulaire de l'AMM de présenter une mise à jour de l'examen des données relatives au dupilumab et à la cataracte, en mettant l'accent sur les patients pédiatriques, les adolescents et les jeunes adultes (groupes d'âge ≤ 40 ans).
 - Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est prié de fournir le rapport d'évaluation de sécurité complété sur le signal fermé de l'érythème polymorphe (EM).
 - Il avait été demandé au titulaire de l'AMM de présenter une analyse des cas d'événements thromboemboliques veineux rapportés avec le dupilumab.

- Il avait été demandé au titulaire de l'AMM de fournir une évaluation de sécurité sur l'hyperthyroïdie et la thyroïdite auto-immune.
- PSUSA du 29/09/2020 au 28/03/2021 :
 - Aucun problème de sécurité majeur n'a été identifié au cours de la période couverte par le rapport.
 - Au cours de la période couverte par le rapport, deux signaux ont été ouverts : "Uvéite" et "Accident vasculaire cérébral ischémique" et ont été réfutés.
 - Au cours de la période couverte par le rapport, quatre signaux ont été clôturés : "Éruption de dermatite faciale/nouvelle région anatomique de dermatite avec prédilection pour le site facial" (réfuté) ; "Éruption faciale" (ajouté au RCP EMEA/H/C/004390/II/0046) ; "Lymphome cutané à cellules T (CTCL)" (réfuté, mais un nouvel examen cumulatif a été demandé dans le PSUR 2023) ; "Psoriasis" (réfuté).
 - Il avait été demandé au titulaire de l'AMM de fournir des informations supplémentaires concernant les résultats post-commercialisation de la "sécheresse oculaire". Sur la base des informations disponibles, le PRAC était d'accord avec le titulaire de l'AMM et a recommandé une mise à jour de la section 4.8 du RCP afin d'ajouter la "sécheresse oculaire" en tant qu'effet indésirable. La notice a été mise à jour en conséquence.

Synthèse des données des derniers PSUR et EPITT

Signaux retenus, intégrés au RCP du produit : kératites, « rash » faciaux.

Signaux clos, demande d'actualisation des données pour le PSUR à évaluer en 2024 : hyperthyroïdie et thyroïdites auto-immunes, évènements thrombo-emboliques veineux, psoriasis, lymphomes T cutanés.

Autre demande de mise à jour de la revue cumulative : cataracte chez les patients ≤ 40 ans

Signaux clos, poursuite du suivi de routine de Pharmacovigilance : accidents vasculaires cérébraux ischémiques, uvéite, dermatites faciales, pneumonies à éosinophiles et granulomatoses éosinophiliques avec polyangéite (GEPA), érythème polymorphe, perte de poids, pression artérielle augmentée et palpitations.

Données du dernier Rapport Périodique d'évaluation du rapport bénéfice-risque (PBRER)

Le dernier PBRER couvre la période du 29 Mars 2023 au 28 Mars 2024 et sera évalué au niveau européen à partir d'octobre 2024.

Le laboratoire a effectué une nouvelle analyse cumulative des cas d'hyperthyroïdies et thyroïdites auto-immunes. Il conclut que l'état actuel des données ne permet pas de retenir de lien causal entre le traitement par Dupilumab et la survenue d'hyperthyroïdie et de thyroïdites auto-immunes.

Le laboratoire a également effectué une nouvelle analyse cumulative des cas de psoriasis. Il conclut que cette nouvelle analyse n'apporte pas de données complémentaires par rapport à la précédente analyse des cas effectuée dans le dernier PSUR. Ces cas surviennent majoritairement chez des patients atteints de dermatite atopique, considérés comme ayant déjà un risque accru de psoriasis. Par conséquent, il conclut que les preuves restent insuffisantes pour étayer un lien de causalité entre le Dupilumab et la survenue de psoriasis *de novo*.

Aucune autre donnée significative relative aux autres signaux précédemment clos n'a été mise en évidence par le laboratoire dans ce dernier PBRER (analyse des cas de lymphomes T cutanés, de perte de poids (avec focus sur les cas pédiatriques), de maladies à IgG4, de cataracte, de syndrome de Guillain-Barré, de risque d'infection ou de réactivation virales, ou encore d'érythème polymorphe). La poursuite d'un suivi rapproché est proposée par le laboratoire pour les lymphomes T cutanés et les érythèmes polymorphes.

Aucun signal en faveur d'un risque de sécurité potentiel en population pédiatrique n'a été mis en évidence par le laboratoire dans ce PBRER. Le suivi de la sécurité d'emploi du Dupilumab en population pédiatrique se poursuit dans le cadre de l'enquête PEDISTAD⁸ (6 mois – 6 ans).

Concernant les événements thromboemboliques veineux et artériels, une analyse détaillée des données a été effectuée par le laboratoire dans ce dernier PBRER. L'analyse des données a pris en compte leur base de données mondiale de pharmacovigilance, les données de littérature, des essais cliniques, des études épidémiologiques, des bases de données externes et des données explorant la plausibilité biologique. Considérant l'ensemble de ces données, le signal relatif aux événements thromboemboliques artériels et veineux a été réfuté par le laboratoire.

Concernant les cas de thrombopénie auto-immune, une analyse identique a également été menée par le laboratoire, lui permettant de réfuter le signal.

Aucun nouveau risque de sécurité n'a été mis en évidence par le laboratoire dans le cadre de ce nouveau PBRER.

Concernant les données cumulatives relatives au risque d'éosinophilie associés à des symptômes cliniques chez les patients atteints d'asthme seul ou avec rhinosinusite avec polyposse nasale, les analyses des données du laboratoire retrouvent 1714 événements (déclarés dans le cadre de 1605 cas), dont 609 EI graves, du HLT « Affections éosinophiliques ».

Ces 1605 cas se rapportent à 23 PT MedDRA uniques. Les cinq PT MedDRA les plus fréquemment signalés étaient l'éosinophilie (n = 971 cas (56,65 %)), l'œsophagite à éosinophiles (n = 234 (13,65 %)), la GEPA (n = 199 (11,61 %)), la pneumonie à éosinophiles (n = 167 (9,74 %)) et le syndrome hyperéosinophilique (n = 25 (1,46 %)). Les autres PT pertinents comprenaient la pneumonie à éosinophile chronique n = 20 cas (1,17 %).

La répartition des cas de troubles éosinophiliques par groupe d'âge était la suivante :

Nourrisson : n = 4 (0,25%), Enfant : n = 47 (2,93%), Adolescent : n = 87 (5,42%), Adulte : n = 955 (59,50%), Personne âgée : n = 219 (13,64%), Inconnu : n = 293 (18,26%).

La répartition des cas de troubles éosinophiliques par sexe est la suivante : homme : n = 660 (41,12 %), femme : n = 675 (42,06 %), inconnu : n = 270 (16,82 %).

Au sein de la population pédiatrique (6 à 11 ans), 2 cas d'éosinophilie ont été considérés comme EI graves, dont un cas avec association d'arthralgies et myalgies.

Dans les études incluant des patients atteints de DA, aucun événement indésirable grave associé à une éosinophilie n'a été mis en évidence sur la période couverte par le dernier PBRER. Dans la population « poolée » incluant 2 essais de phase 3 évaluant le Dupilumab dans l'indication Asthme, 57 patients ont présentés une éosinophilie : 53 (3,4%) dans le groupe Dupilumab versus 4 (0,5%) dans le groupe placebo. L'un des facteurs confondant pouvant expliquer la survenue de ces éosinophilies est l'arrêt des corticoïdes exigée par le protocole d'étude, facteur connu pouvant aggraver l'éosinophilie dans le cadre des asthmes éosinophiliques.

L'analyse de ces cas par le laboratoire conclut que l'association de l'éosinophilie et des GEPA ou pneumonie à éosinophiles avec le traitement par Dupilumab est incertaine, du fait de la préexistence d'une histoire clinique de maladie éosinophilique, et de l'arrêt ou la diminution de la corticothérapie orale, qui peut constituer un facteur de risque de décompensation de la maladie éosinophilique sous-jacente.

1. Données générales de VigiBase

⁸ <https://catalogues.ema.europa.eu/node/4050/administrative-details>

En date de ce rapport, on retrouve 240 254 cas au niveau de la Vigibase® impliquant le Dupilumab (55% de femmes et 35% d'hommes). Un tiers des cas sont notifiés par des patients.

Les principaux effets notifiés sont liés à des réactions au site d'administration (entrant dans les 2 SOC principalement rapportés) et à des affections dermatologiques.

La figure suivante détaille le pourcentage d'EI par SOC dans la Vigibase® (**Fig. 11**).

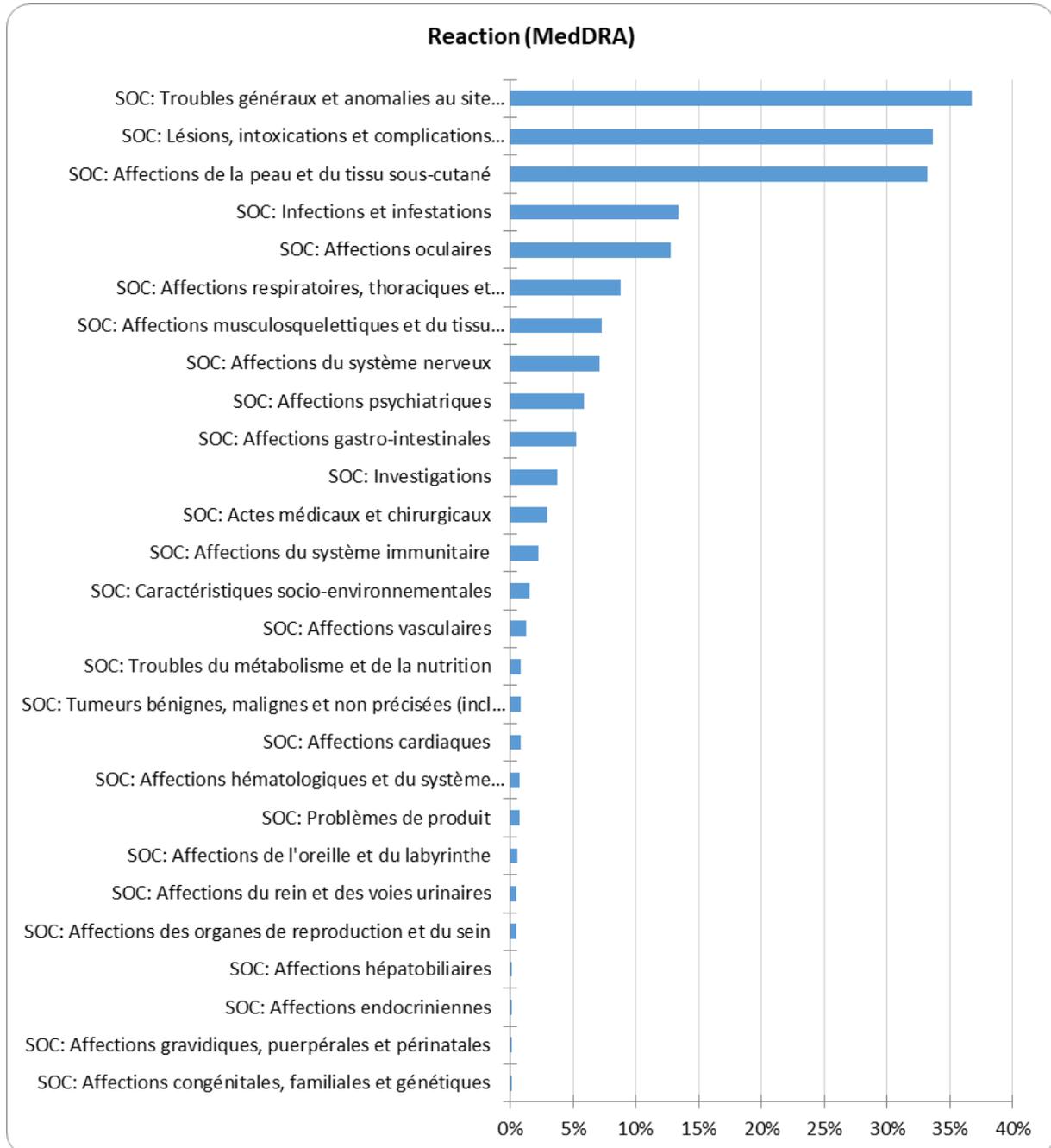


Figure 11 - Pourcentage d'effets indésirables par SOC dans la Vigibase.

La majorité des cas rapportés d'EI concerne des femmes (55%, en prenant en compte les valeurs manquantes), cependant il faut noter que la dermatite atopique, pour laquelle le dupilumab est indiqué, concerne également un plus grand nombre de femmes que d'hommes avec un pourcentage de femmes allant

de 50,2% à 61,5% selon les pays (91). 9% des déclarations ne précisent pas le sexe, ce qui peut entraîner une variation de la proportion de femmes allant de 55% à 65% au maximum.

Les types d'EI sont principalement en lien avec des atteintes dermatologiques : prurit (9,8%), rash (8%), ainsi que des réactions liées au site d'administration (douleur 6,4%).

Les EI se répartissent essentiellement en 3 grands SOC : un peu plus d'1/3 (36,7%) concernent le SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration, 1/3 concerne le SOC: Lésions, intoxications et complications d'interventions, et le dernier tiers le SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané. Les deux premiers SOC sont majoritairement en lien avec des problèmes liés à l'injection. Les autres SOC sont représentés de manière plus faible, à noter cependant 12,8% sur le SOC Affections oculaires dont les PT principaux sont les suivants : sécheresse oculaire, conjonctivite, prurit de l'œil. Ce sont des effets attendus.

Parmi l'ensemble des cas, 10% sont des cas graves, essentiellement liés à une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation.

Concernant les médicaments concomitants, on retrouve majoritairement les traitements de l'asthme et une corticothérapie (générale ou topique), en cohérence avec les pathologies traitées initialement par le dupilumab (asthme sévère, dermatite atopique...).

De 2018 (année de commercialisation) à 2023, on observe une augmentation des déclarations d'EI, superposable à l'augmentation du nombre de ventes.

1) **Médicaments associés rapportés**

Les médicaments associés rapportés sont liés aux pathologies traitées (asthme, DA). Ils sont détaillés dans le tableau ci-dessous (**Tab. 8**).

Tableau 8 - Médicaments associés rapportés dans les cas de la Vigibase.

Médicaments co-rapportés	Suspects/ interactions	Concomitants	Total
AI: Salbutamol	51	9 257	9 308
AI: Montelukast	66	7 381	7 447
AI: Cétirizine	37	5 441	5 478
AI: Prednisone	240	4 757	4 997
AI: Triamcinolone	65	4 849	4 914
AI: Fluticasone	45	4 800	4 845

Les PT majoritairement rapportés sont les suivants. Hormis les problèmes en lien avec l'administration du produit, les PT majoritairement rapportés sont ophtalmologiques et dermatologiques. Ils sont présentés dans la figure ci-dessous (**Fig. 12**).

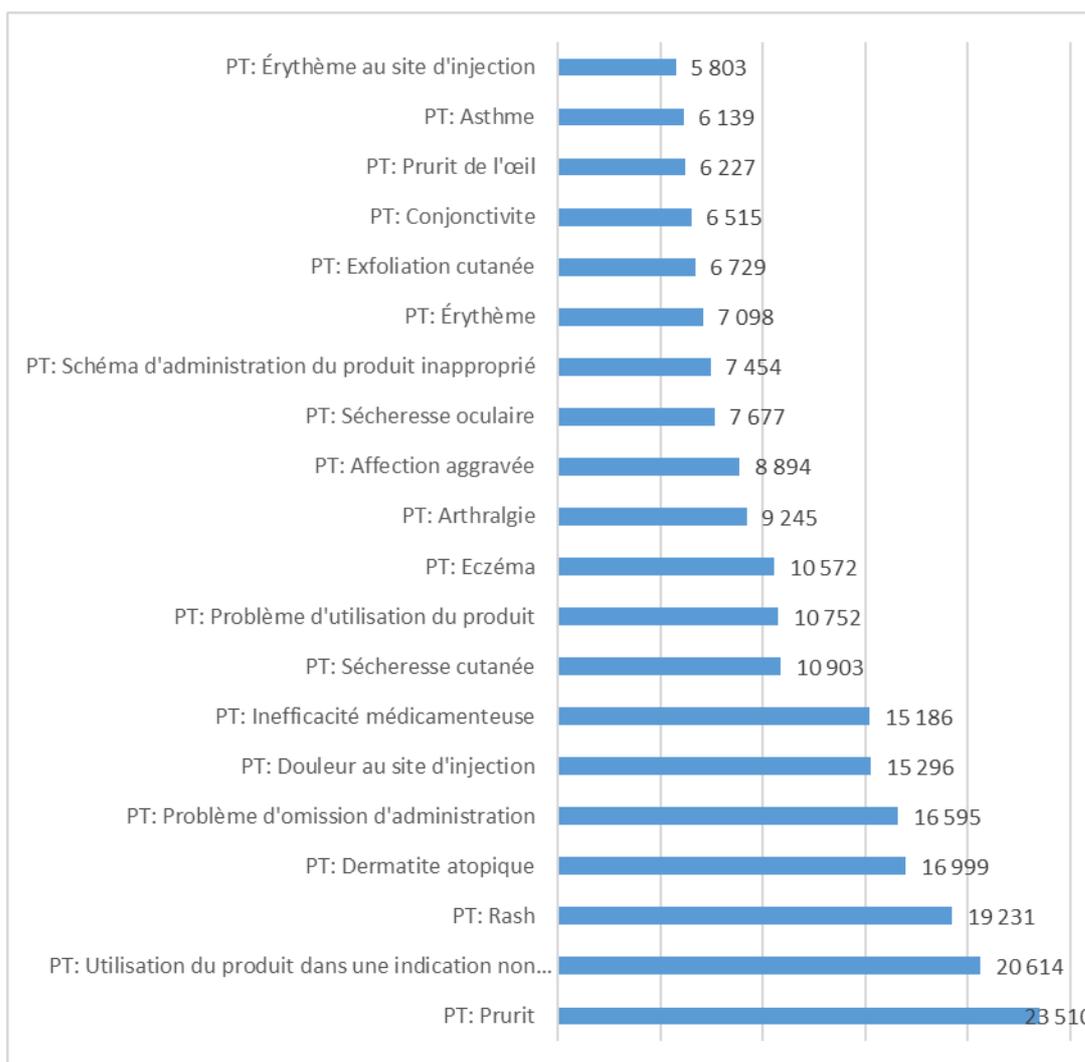


Figure 12 - Termes préférentiels les plus rapportés avec le Dupilumab dans la Vigibase.

2) **Cas graves**

Parmi les cas notifiés sur VigiBase® relatifs au dupilumab, on retrouve 10% de cas graves, avec principalement une hospitalisation et/ou prolongation d'hospitalisation. Au total, 892 (0,4%) cas avec décès sont notifiés.

3) **Analyse de SMQ/HLT spécifiques en lien avec les signaux précédemment identifiés et analysés dans les précédents PSUSA :**

Les SMQ, HLT et PT suivants, en lien avec certains signaux précédemment discutés, ont été explorés (**Fig. 13**).

- SMQ Evènements emboliques et thrombotiques, veineux
- SMQ Hyperthyroïdie
- HLT Thyroïdites aiguës et chroniques
- PT Erythème polymorphe
- HLT Manifestations psoriasiques

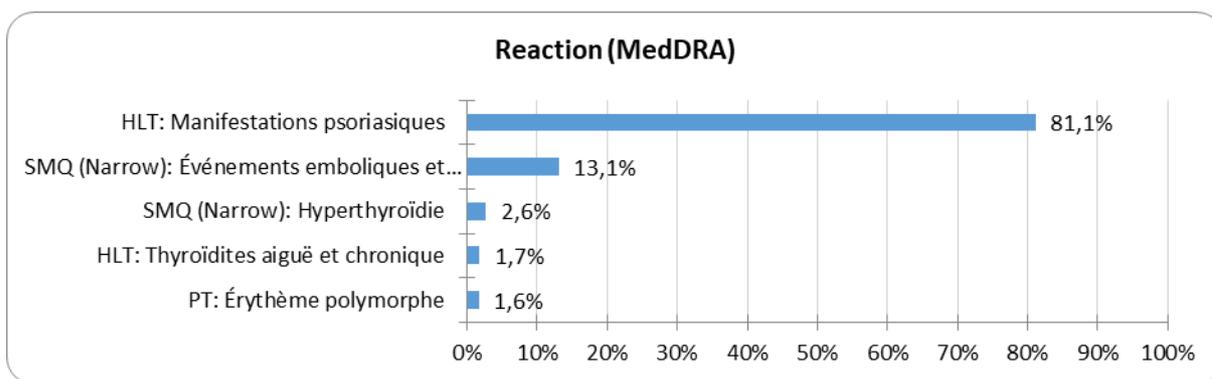


Figure 13 - Exploration de SMQ et HLT complémentaires analysés dans le cadre de l'enquête, dans la Vigibase.

Parmi ces SMQ/HLT/PT, 2 PT apparaissent comme rapportés de manière disproportionnée (borne basse de l'intervalle de confiance > 0) : il s'agit du psoriasis/dermatite psoriasiforme.

Réaction (PT)	N _{observed}	N _{expected}	IC ₀₂₅	IC	N _{dechall}	N _{rechall}	N _{serious}	N _{fatal}
Dermatite psoriasiforme	98	31	1,3	1,6	20	0	18	0
Psoriasis	1243	827	0,5	0,6	82	5	132	4

a SMQ évènements emboliques et thrombotiques, veineux

En interrogeant le SMQ évènements emboliques et thrombotiques, veineux, on retrouve 231 cas, détaillés dans la figure ci-dessous.

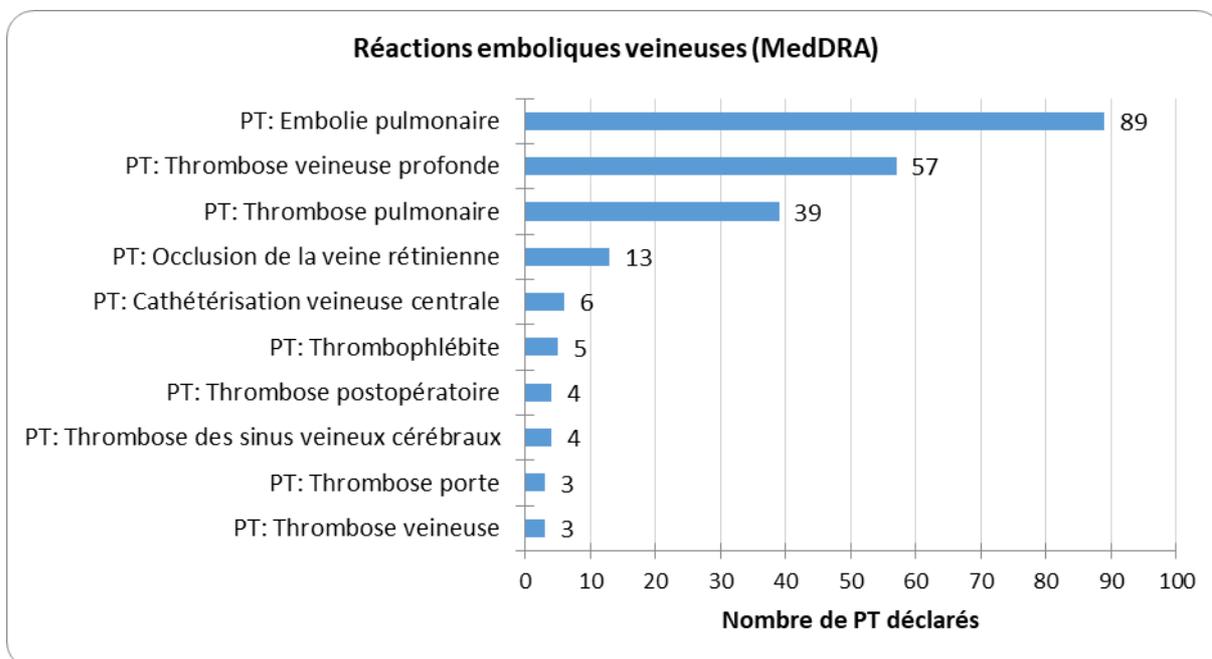


Figure 14 - SMQ évènement thromboemboliques veineux : interrogation de la Vigibase.

On retrouve 217 cas graves sur les 231, dont 6 fatals. L'analyse automatique de disproportionnalité VigiBase® ne retrouve aucun IC significatif pour les PT de cette SMQ.

b SMQ Hyperthyroïdie

46 cas sur VigiBase® pour le Dupilumab. Les 4 PT correspondants sont :

- Hyperthyroïdie (n = 24)
- Exophtalmie (n = 13)
- Maladie de Graves (n = 11)
- Ophtalmopathie endocrine (n = 2)

45 des cas sont qualifiés de graves, aucun décès rapporté.

c HLT Thyroïdites aiguës et chroniques

30 cas, les 5 PT sont :

- Thyroïdite auto-immune (n = 23)
- Thyroïdite (n = 3)
- Thyroïdite subaiguë (n = 2)
- Thyroïdite infectieuse (n = 1)
- Thyroïdite silencieuse (n = 1)

26 des 30 cas sont graves, dont 25 pour « autre condition médicale ». Aucun décès rapporté.

d PT érythème polymorphe

29 cas, les 4 LLT sont :

- Erythème polymorphe (n = 23)
- Erythème exsudatif multiforme (n = 4)
- Eruption érythémateuse multiforme (n = 1)
- Erythème polymorphe mineur (n = 1)

28 des cas sont graves, dont 27 pour « autre condition médicale ». Aucun décès rapporté.

VIII. Analyse de disproportionnalité sur les données de VigiBase® relatives au Dupilumab

Les données concernant les données de disproportionnalités relatives aux différents signaux discutés dans l'enquête sont résumés dans le tableau ci-dessous.

<i>Signal potentiel</i>	<i>Disproportionnalité VigiBase</i>
<i>Sclérites et épisclérite</i>	<i>Disproportionnalité VigiBase (IC 0,25 = 0,1)</i>
<i>Sarcoïdoses et lésions « sarcoïdes-like »</i>	<i>Pas de disproportionnalité VigiBase</i>
<i>Psoriasis</i>	<i>Disproportionnalité VigiBase (IC 0,25 = 0,4)</i>

<i>Rosacée et flush</i>	<i>Disproportionnalité VigiBase (IC 0,25 = 2,4)</i>
<i>Eczéma « paradoxal »</i>	<i>VigiBase 10 572 cas avec PT eczéma, disproportionnalité difficilement interprétable (indication DA = facteur confondant)</i>
<i>Lichen/réactions lichénoïdes</i>	<i>Disproportionnalité VigiBase 86 cas (IC 0,25 1,1)</i>
<i>Affections tendineuses</i>	<i>Disproportionnalité VigiBase (+ (IC 0.25 = 1.3)</i>
<i>Arthrites/polyarthrites</i>	<i>Disproportionnalité VigiBase pour l'arthrite séronégative (IC 0.25 à 0.3)</i>
<i>Prise de poids</i>	<i>Disproportionnalité VigiBase (IC 0.25 = 0.5)</i>
<i>Alopécie/pelade</i>	<i>Disproportionnalité VigiBase (IC 0.25 = 2.1)</i>
<i>Artérites à cellules géantes</i>	<i>Disproportionnalité VigiBase (ROR 2,2, IC95 % 1,19–4,16)</i>
<i>Granulomatose Eosinophiliques avec polyangéite (GEPA)</i>	<i>Disproportionnalité VigiBase (ROR 27,9, IC95 % 20,4–38,2)</i>
<i>Myalgies</i>	<i>Pas de disproportionnalité VigiBase</i>
<i>Céphalées</i>	<i>Pas de disproportionnalité VigiBase</i>

Le rapporteur propose de réaliser une analyse complète des données de disproportionnalité de VigiBase lors du prochain rapport d'enquête.

Données de la littérature

Recherches sur Pubmed

Une récente revue de la littérature publiée en Janvier 2024 dans *Dermatitis*® s'intéresse aux effets indésirables dermatologiques du Dupilumab. Les effets indésirables les plus fréquemment recensés étaient : dermatite de la face et du cou (299 cas), psoriasis (70 cas), alopecies (21 cas), lymphome T cutané (19 cas), atteintes oculaires sévères (19 cas) et toxidermies (6 cas). Par ailleurs, 56 cas d'arthralgies étaient également retrouvés. La majorité de ces effets indésirables ont régressé après l'arrêt du dupilumab ou l'adjonction d'un

traitement complémentaire. Néanmoins, 3 cas de décès suite à une évolution défavorable de ces effets indésirables supposés sont rapportés (47).

Une autre revue de la littérature publiée en 2022 par Anna Kychygina et ses collaborateurs dans *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, s'intéressait aux effets indésirables du Dupilumab dans le traitement des maladies allergiques. L'effet indésirable le plus rapporté dans la littérature selon cette revue était les réactions aux points d'injection. Les autres effets les plus rapportés étaient les complications ophtalmiques (sécheresses oculaires, conjonctivites, blépharites, kératite et prurit oculaire), dermatites de la tête et du cou, lésions psoriasiques, progression de lymphome T cutanés, pelades, hyperéosinophilie et arthrites (92).

La physiopathogénie de survenue de ces effets indésirables est encore incomplètement comprise. Parmi les hypothèses avancées dans la littérature, il a été suggéré que l'inhibition de la voie Th2 pouvait entraîner une aggravation des réponses immunitaires Th1 et Th17 (92). Concernant l'éosinophilie, effet indésirable connu et fréquent du traitement par Dupilumab, l'hypothèse physiopathologique principale avancée dans la littérature est une inhibition de la migration des éosinophiles du sang vers les tissus par inhibition de l'action de l'IL-4 et IL-13, qui sont des interleukines régulant l'expression de facteurs chimiotactiques pour les polynucléaires éosinophiles (93). Dans les essais randomisés, une hyperéosinophilie > 3 G/L survient chez 4 à 14% des patients traités. Cette éosinophilie est souvent transitoire (93–96). Une hyperéosinophilie \geq 5 G/L survient chez moins de 2% des patients traités par Dupilumab (97). Néanmoins, les atteintes d'organes peuvent ne pas être corrélées au taux d'éosinophiles. Un suivi clinique rapproché des patients à la recherche d'atteinte d'organes associés à l'éosinophilie est nécessaire, à compléter par des investigations complémentaires en cas d'apparition de symptômes évocateurs d'une atteinte d'organe (93).

Au préalable de cette enquête, nous avons mené une revue systématique de la littérature des effets indésirables inattendus (non cités dans le RCP du DUPIXENT®) mis en lien par les auteurs avec le traitement par Dupilumab. Nous avons inclus 133 cas. Les références des cas sont citées en **Annexe 4**. Le *sex ratio* était de 1,11. L'âge moyen de survenue était de 42 ans. Parmi ces patients, 108 étaient traités par Dupilumab pour une dermatite atopique, 14 pour un asthme, 5 pour une rhinite allergique, et 6 pour une autre indication. Aucun de ces patients n'était traité pour un prurigo nodulaire. Les effets indésirables inattendus les plus publiés étaient ceux relatifs aux affections cutanées, avec 96 cas (72%). Parmi ces effets indésirables cutanés, les plus fréquemment rapportés dans la littérature étaient le psoriasis (45 cas), la pelade (12 cas) et le mycosis fongoïde (10 cas) (il s'agit d'un lymphome T cutané). Le type d'effet indésirable cutané est détaillé en **figure 15**. Dans 11% des cas, l'effet survenait après la première injection. Le délai moyen de survenue était de 145 jours. Le nombre moyen d'injection avant survenue d'effets indésirables cutanés était de 7. Dans 7% des cas, l'effet récidivait. Dans 66% des cas, l'effet était réversible. La durée moyenne de ces effets était de 69 jours. Le Dupilumab a été arrêté dans 41% des cas.

Les effets indésirables non dermatologiques inattendus publiés mis en lien par les auteurs avec le traitement par Dupilumab sont détaillés dans la **figure 16**. Sur ces 37 autres cas, l'âge moyen de survenue était de 38 ans. Le *sex ratio* était à 1.18. Parmi ces cas, 24% sont survenus après la première injection. Le délai moyen de survenue était de 192 jours. Le nombre moyen d'injections avant survenue était de 9. On observe une récurrence de l'effet dans un cas seulement. Le traitement par Dupilumab a été stoppé dans 57% des cas.

Le détail des cas est présenté dans les **tableaux 9 et 10**.

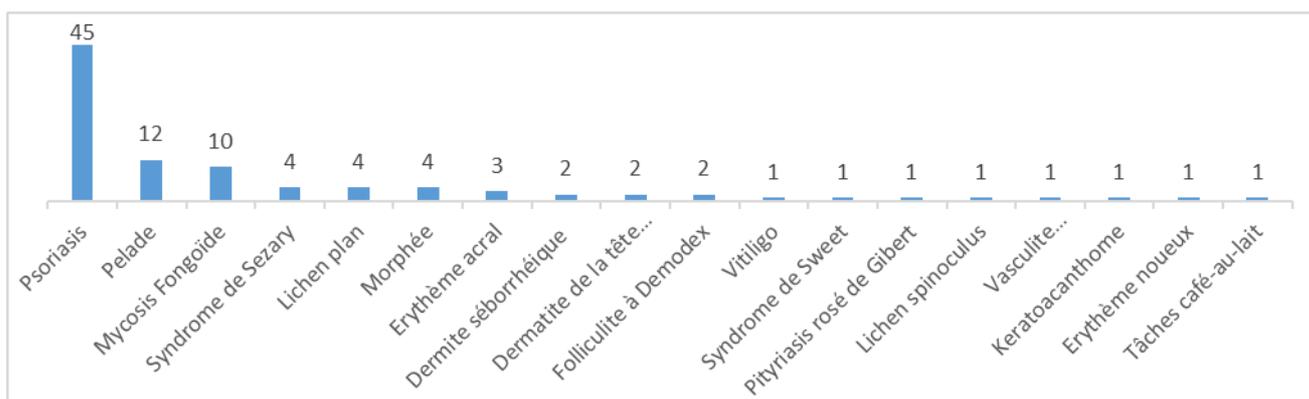


Figure 15 - Effets indésirables inattendus dermatologiques mis en lien avec le traitement par Dupilumab publiés dans la littérature.

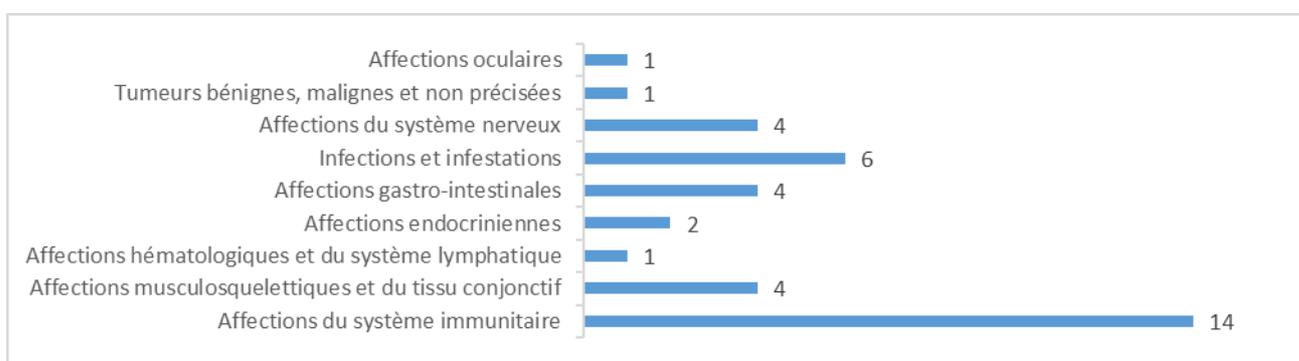


Figure 16 - Profil des atteintes d'organes des effets indésirables non dermatologiques inattendus mis en lien avec le Dupilumab publiés dans la littérature.

Tableau 9 - Détail des cas publiés d'effets indésirables cutanés mis en lien avec le traitement par dupilumab. ¹Donnée disponible pour 83 cas ; ²Donnée disponible pour 45 cas ; ³Donnée disponible pour 57 cas. ND : donnée non disponible.

Effet indésirable dermatologique inattendu publiés	Nombre de cas	Age moyen de survenue	Sexe masculin (nombre de cas)	Sexe féminin (nombre de cas)	Survenue après la première administration (nombre de cas)	Délai moyen de survenue (en jours) ¹	Nombre moyen d'injections avant survenue ²	Récurrence (nombre de cas)	Effet réversible (nombre de cas)	Durée moyenne de l'effet (en jours) ³	Arrêt du dupilumab (nombre de cas)
Psoriasis	45	44	27	18	0	170	10	2	34	80,2	21
Pelade	12	34	8	4	2	118	3	0	10	109,7	5
Mycosis Fongoïde	10	58	6	4	3	20	3	0	0	ND	4
Syndrome de Sézary	4	55	2	2	2	209	2	1	1	120	1
Lichen plan	4	37	1	3	0	370	4	0	1	55,5	2
Morphée	4	28	1	3	1	354	1	0	3	86,3	3
Erythème acral	3	26	1	2	1	252	17	1	3	27	0
Dermite séborrhéique	2	28	0	2	0	210	14	0	2	90	0
Dermatite de la tête et du cou	2	61	1	1	0	162	ND	0	2	65	0
Folliculite à Demodex	2	14	2	0	0	112	16	0	2	28	0
Vitiligo	1	17	1	0	0	90	6	1	0	ND	1
Syndrome de Sweet	1	53	0	1	1	14	1	0	1	60	1
Pityriasis rosé de Gibert	1	16	1	0	0	ND	ND	0	1	14	1
<i>Lichen spinoculus</i>	1	39	0	1	0	140	8	0	1	30	0
Vasculite leucocytoclasique	1	58	0	1	1	10	1	1	1	14	1
Kératoacanthome	1	85	0	1	0	30	ND	0	1	180	0
Erythème noueux	1	74	0	1	0	56	16	1	0	ND	1
Tâches café-au-lait	1	25	0	1	0	ND	ND	0	0	ND	0
TOTAL	96	42	51 (53%)	45 (47%)	11 (11%)	145	7	7 (7%)	63 (66%)	69	41 (43%)

Tableau 10 - Détail des cas publiés des effets indésirables non dermatologiques mis en lien avec le traitement par Dupilumab. ¹Donnée disponible pour 35 cas ; ²Donnée disponible pour 22 cas ; ³Donnée disponible pour 20 cas. ND : donnée non disponible. NA : non applicable.

Type d'effet indésirable	Nombre de cas	Age moyen	Sexe masculin (nombre de cas)	Sexe féminin (nombre de cas)	Sex ratio	Survenue après la première administration (nombre de cas)	Délai moyen de survenue (en jours) ¹	Nombre moyen d'injections avant survenue ²	Réurrence (nombre de cas)	Effet réversible (nombre de cas)	Durée moyenne de l'effet (en jours) ³	Arrêt du Dupilumab (nombre de cas)
Affections du système immunitaire												
Pneumopathie à éosinophile	7	54	2	5	0,41	5	73	1	0	6	85	2
Granulomatose éosinophilique avec polyangéite	6	54	3	3	1	1	114	6	0	4	70	4
Sarcoïdose	1	34	0	1	0	0	210	14	0	1	ND	1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif												
Lupus systémique	1	21	0	1	0	0	365	ND	0	1	90	1
Spondylarthrite	2	44	1	1	1	0	425	5	0	1	90	1
Polyarthrites	1	54	1	0	NA	0	60	ND	0	1	ND	0
Affections hématologiques et du système lymphatique												
Lymphome	1	38	1	0	NA	0	365	ND	0	1	60	1
Affections endocriniennes												
Thyroïdite	1	49	1	0	NA	0	54	4	0	1	60	1
Diabète	1	66	1	0	NA	0	ND	14	0	1	210	1
Affections gastro-intestinales												
Colites	1	17	1	0	NA	0	90	6	0	1	30	0
Pancréatites	3	31	3	0	NA	0	25	2	0	1	3	2
Infections et infestations												
Lymphadénite tuberculeuse	1	32	0	1	0	0	90	5	0	1	210	0
Infection fongique orale	1	25	0	1	0	1	ND	1	0	1	ND	1
Infections cutanées à <i>Staphylococcus Aureus</i>	2	15	1	1	1	1	56	7	1	1	14	1
Encéphalite herpétique	1	4	0	1	0	0	365	30	0	1	ND	0
Herpès cutané	1	53	0	1	0	1	10	1	0	0	ND	0
Affections du système nerveux												
Sclérose en plaque	1	21	1	0	NA	0	540	35	0	1	ND	1
Accident vasculaire cérébral	1	20	1	0	NA	0	180	ND	0	1	90	1
Neurosarcoïdose	1	79	1	0	NA	0	120	8	0	1	28	1
Polyneuropathie démyélinisante	1	38	1	0	NA	0	547	ND	0	0	ND	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)												
Cancer de vessie	1	46	1	0	NA	0	150	10	0	0	ND	1
Affections oculaires												
Rétinopathie "Purtscher-like"	1	48	0	1	0	0	17	2	0	0	ND	0
TOTAL	37	38	20 (54%)	17 (46%)	1,18	9 (24%)	192	9	1 (3%)	26 (70%)	80	21 (57%)

Une étude récente de J. Tisseau des Escotaix et al., dont l'abstract a été publié le 08/06/2024 dans la Revue française de Médecine Interne, s'est intéressée aux maladies inflammatoires systémiques sous traitement par Dupilumab (17). Il s'agit d'une étude multicentrique rétrospective par un appel à observations afin de recueillir les observations de patients présentant une maladie inflammatoire systémique apparue ou ayant rechuté suite à la mise sous dupilumab. Les auteurs ont également effectué une étude de pharmacovigilance à l'aide de la base de données Vigibase afin de tenter de confirmer ces signaux de pharmacovigilance potentiels. Ils ont étudié les Reporting Odds Ratios (ROR) des différentes pathologies suspectées en considérant comme un signal de pharmacovigilance celles dont le ROR était supérieur à 1. Les auteurs ont recueilli par l'appel à observations 18 cas de maladies inflammatoires apparues sous dupilumab (âge médian 62,5 ans (écart interquartile 49–72,3), hommes 39 %, femmes 61 %). Un seul cas sur les 18 était une rechute (GEPA) de maladies systémiques, les autres cas étant des maladies nouvellement diagnostiquées. Il s'agissait par ordre décroissant de GEPA (n=6), artérite à cellules géantes (n=4), granulomatoses (n=2, une cutanée et une sarcoïdose), deux polyarthrites non classées, un rhumatisme psoriasique, une maladie d'Addison, un purpura thrombopénique immunologique et une vascularite à éosinophiles. Le délai de survenue de la maladie après le début de traitement par dupilumab était de 5,5 mois en médiane (EIQ 3–21). La survenue de ces maladies a conduit à l'arrêt du dupilumab dans 15/18 cas (83 %). Une corticothérapie orale seule a été introduite dans 11/18 cas (61 %), et dans 5 cas la prise en charge a reposé sur une corticothérapie associée à un autre traitement (rituximab dans 2 cas, mépolizumab dans 2 cas, benralizumab dans un cas et méthotrexate dans un cas). Un cas de sarcoïdose a régressé spontanément sans arrêter le dupilumab.

L'analyse de la base de pharmacovigilance Vigibase a retrouvé un signal de pharmacovigilance pour les pathologies suivantes (par ordre décroissant) : la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (ROR 27,9, IC95 % 20,4–38,2), les arthrites séronégatives (ROR 6,30, IC95 % 2,76–14,3), les granulomatoses cutanées (ROR 5,49, IC95 % 1,33–22,7), la maladie d'Addison (ROR 3,35, IC95 % 1,24–9,05), le syndrome de Sjögren (ROR 2,88, IC95 % 1,70–4,9), la sarcoïdose (ROR 2,36, IC 95 % 1,42–3,95), l'artérite à cellules géantes (ROR 2,2, IC95 % 1,19–4,16) et le lupus érythémateux disséminé (ROR 1,9, IC95 % 1,33–2,8) (17).

B. Situations particulières : Mésusages, Erreurs médicamenteuses, Surdosages, Utilisations dans une population particulière, Expositions durant la grossesse/allaitement (le cas échéant)

IX. Analyse des erreurs médicamenteuses

Données relatives aux erreurs médicamenteuses transmises par l'ANSM

Quatre erreurs médicamenteuses en lien avec l'utilisation du DUPIXENT® ont été transmises pour analyse par l'ANSM.

Les EM [REDACTED] n'ont pas été analysées par elles concernaient un problème d'étiquetage des seringues utilisées lors de l'ATU nominative du DUPIXENT® dans la dermatite atopique.

EM [REDACTED] – Défaut d'approvisionnement du produit

L'EM [REDACTED] est relative à l'interruption du traitement par DUPIXENT® chez [REDACTED]

Typologie de l'erreur :

- Erreur initiale : Erreur d'administration/Administration de médicament interrompue
- Nature de l'erreur : Erreur dans l'approvisionnement en médicament

	Problème d'utilisation du produit	176	15,2%
	Mauvaise technique dans le processus d'utilisation de l'appareil	4	0,3%
	Mauvaise technique dans le processus d'utilisation du produit	10	0,9%
Total Erreurs de prescriptions, erreurs d'utilisation de produits et problèmes NOS		356	30,8%
Erreurs et problèmes liés à l'administration des produits	Surdosage accidentel	2	0,2%
	Produit contre-indiqué administré	2	0,2%
	Dose supplémentaire administrée	5	0,4%
	Calendrier inapproprié d'administration du produit	134	11,6%
	Dosage incorrect administré	2	0,2%
	Dose incorrecte administrée	52	4,5%
	Dose incorrecte administrée par l'appareil	2	0,2%
	Dose incorrecte administrée par le produit	1	0,1%
	Durée d'administration du produit incorrecte	1	0,1%
	Mauvaise voie d'administration du produit	21	1,8%
	Erreur d'administration du produit intercepté	1	0,1%
	Absence de rotation du site d'injection	2	0,2%
	Produit de mauvaise qualité administré	3	0,3%
	Produit administré à un endroit inapproprié	2	0,2%
	Produit administré par la mauvaise personne	1	0,1%
	Produit administré à un patient n'ayant pas l'âge requis	3	0,3%
	Erreur d'administration du produit	3	0,3%
	Omission par erreur de la dose de produit	10	0,9%
	Question de l'omission de la dose de produit	20	1,7%
	Le mauvais patient a reçu le produit	1	0,1%
Mauvais produit administré	2	0,2%	
Total Erreurs et problèmes liés à l'administration des produits		270	23,3%
Erreurs et problèmes liés à la distribution des produits	Erreur de distribution du dispositif	1	0,1%
	Erreur de distribution du produit intercepté	1	0,1%
	Erreur de distribution du produit	5	0,4%
Total Erreurs et problèmes liés à la distribution des produits		7	0,6%
Questions relatives à la distribution et au stockage des produits	Problème d'excursion de la température du produit	10	0,9%

Total Problèmes de distribution et de stockage des produits		10	0,9%
Erreurs et problèmes liés à la préparation des produits	Erreur de préparation du produit	12	1,0%
Total Erreurs et problèmes liés à la préparation du produit		12	1,0%
Erreurs et problèmes liés à la prescription de produits	Produit contre-indiqué prescrit	1	0,1%
	Erreur de prescription d'un produit intercepté	1	0,1%
	Erreur de prescription de produit	88	7,6%
	Problème de prescription de produits	289	25,0%
Total Erreurs et problèmes liés à la prescription de produits		379	32,8%
Erreurs de stockage des produits et problèmes dans le système d'utilisation des produits	Erreur de stockage du produit intercepté	12	1,0%
	Erreur de stockage du produit	111	9,6%
Total Erreurs de stockage des produits et problèmes dans le système d'utilisation des produits		123	10,6%
Total général		1157	

X. Analyse des cas et expositions grossesses/allaitements

Dupilumab, grossesse et allaitement

Indications thérapeutiques : Dermatite atopique / Asthme sévère / Polypose naso-sinusienne / Prurigo nodulaire / Œsophagite à éosinophiles

1 Données de la Base Nationale de Pharmacovigilance

Analyse des cas grossesse de la BNPV

Après élimination des doublons et erreurs de codage, 4 cas relatifs à la grossesse, survenus chez des femmes traitées par DUPIXENT®, ont été analysés.

Les cas sont détaillés dans le tableau ci-dessous (**Tab. 12**)

Tableau 12 - Détails des cas français en lien avec la grossesse sur la BNPV.

Age	ATCD	EFFET	MEDICAMENTS	COMMENTAIRE	TEMPS EXPOSITION
████	Asthme sévère à éosinophiles, associé à une ██████████ ██████████ ██████████	PT : Avortement spontané LLT : Fausse couche <	DUPIXENT : 300 mg, solution injectable en seringue pré remplie	Histoire clinique : Indication : asthme/PNS ██████████ début du traitement par DUPIXENT® avec amélioration rapide de la symptomatologie asthmatique. ██	Exposition pré-conceptionnelle : 10 mois Exposition grossesse :

- « Au cours d'une étude sur la reproduction chez le singe, en utilisant un anticorps de substitution spécifique du récepteur IL-4R α du singe, aucune malformation fœtale n'a été observée à des doses qui saturaient le récepteur IL-4R α . Une étude élargie du développement pré- et post-natal a montré que le médicament ne produisait pas d'effet indésirable sur les femelles gravides ou leurs progénitures jusqu'à 6 mois après la mise bas/après la naissance. »

3 **Donnée du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)**

Le CRAT ne donne pas de données concernant l'état des connaissances sur l'exposition au DUPIXENT® pendant la grossesse. Le site rappelle que « Le dupilumab est un anticorps monoclonal IgG4, inhibiteur de l'interleukine 4 et 13. Il est indiqué notamment dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère et l'asthme sévère. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est longue, d'environ 2 à 3 semaines, soit une élimination complète du compartiment plasmatique en 10 à 15 semaines (5 demi-vies). »

Concernant l'allaitement, le CRAT apporte les informations suivantes :

- Le passage du dupilumab dans le lait est faible (mesure effectuée sur un seul dosage).
- Aucun évènement particulier n'a été signalé parmi une dizaine d'enfants allaités par des mères traitées par dupilumab.
- De plus, compte-tenu de sa structure polypeptidique (IgG4), le dupilumab est probablement détruit dans le tube digestif, ce qui rend peu vraisemblable une exposition systémique de l'enfant via le lait.
- Au vu des données disponibles sur le dupilumab et l'allaitement, un allaitement maternel est envisageable en cas de traitement par dupilumab.

4 **Pubmed**

Une étude multicentrique rétrospective de séries de cas présentait 11 femmes enceintes et 2 femmes allaitantes (98). La moyenne de temps d'exposition au dupilumab est de 6.8 +/- 2.9 mois pendant la grossesse.

Les 11 femmes enceintes avaient entre 28 et 40 ans, et ont donné naissance à 12 enfants (1 grossesse gémellaire parmi les 11).

Données sur l'accouchement :

- 8 accouchements eutociques
- 3 accouchements dystociques avec délivrance par césarienne pour deux d'entre eux et le dernier à l'aide de ventouses.

Termes :

- 10 (90.9%) accouchements à terme, sans complication, enfants de poids normal.
- 1 accouchement de jumeaux prématurés (35 SA) nécessitant une césarienne. Enfants de petit poids (1.5kg et 2.0 kg). Par la suite, croissance des enfants normale et gain de poids.

Aucune complication ni durant la grossesse ni le postpartum. Aucun enfant n'a été atteint de dermatite atopique.

Le dupilumab, comme les autres anticorps IgG, traverse la barrière placentaire, surtout pendant les 2^e et 3^e trimestres.

L'Agence européenne des médicaments a indiqué que le taux d'avortement spontané chez les patientes traitées par le dupilumab ne dépassait pas celui de la population générale(99)

(https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-x-0004-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf).

En outre, une étude évaluant le profil de sécurité du dupilumab pendant la grossesse à l'aide des données de pharmacovigilance n'a révélé aucun effet indésirable (99).

Sept rapports de cas publiés concernant des femmes enceintes traitées par le dupilumab ont abouti à des naissances vivantes, avec seulement une naissance prématurée et un autre enfant de faible poids à la naissance (99).

5 **Données du laboratoire**

Sur les données transmises par le laboratoire, sur la totalité des cas (incluant les études sauf études versus placebo), on retrouve 5 cas de fausses couches spontanées. Après analyse des cas, 4 sont des doublons avec les cas de la BNPV.

Concernant les notifications spontanées post-marketing relatives à la grossesse transmises par le laboratoire, l'autre cas du SOC affections puerpérales concerne une grossesse démarrée sous DUPIXENT® en 2021 chez une femme atteinte d'asthme sévère. Pas de données sur l'issue de grossesse. Date de début du DUPIXENT® non précisée.

Trois autres cas de « grossesse normales » (chez 2 patientes atteintes de DA et une patiente atteinte d'asthme) ont été notifiés au laboratoire dans le cadre d'essais cliniques (sans placebo), sans précisions particulières.

6 **Données de la base mondiale VigiBase®**

Rappel des données en population générale : statistiques relatives aux fausses couches spontanées

Le risque de fausse couche est de 15,3% (IC 95% 12,5-18,7%) toutes grossesses confondues (97).

Le risque cumulatif global de fausse couche jusqu'à la 20^e semaine de gestation se situe entre 11 fausses couches pour 100 femmes et 21 fausses couches pour 100 femmes (11-22%) (98).

Concernant le risque de FCS lié à l'âge :

Les facteurs de risque de fausse couche comprennent un âge féminin très jeune ou plus élevé (moins de 20 ans et plus de 35 ans) (100).

Le risque de fausse couche était le plus faible chez les femmes âgées de 25 à 29 ans (10 %) et augmentait rapidement après 30 ans, atteignant 53 % chez les femmes âgées de 45 ans et plus (101).

Données issues de la Vigibase® :

Nous avons effectué une recherche spécifique pour la molécule active « dupilumab » pour le SOC « affections gravidiques ».

Nous retrouvons 231 cas issus de cette recherche. Parmi eux, on note 184 cas graves, dont 2 morts fœtales.

La majorité des cas notifiés concernent des fausses couches spontanées (57,1%). A noter que dans 16% de ces cas, il s'agit d'un PT « grossesse » relatif à une simple exposition au médicament durant la grossesse.

Les traitements concomitants notifiés pour ces cas sont essentiellement des médicaments utilisés dans l'asthme (dont corticoïdes) et des immunosuppresseurs (tacrolimus, dans 7 cas).

L'analyse des indices de disproportionnalité calculés automatiquement sur VigiBase® ne retrouve pas de disproportionnalité (IC025 < 0) pour aucun des PT du SOC affections gravidique notifié sur la base mondiale.

Autre requête VigiBase : uniquement PT « exposition pendant la grossesse » = 1072 cas dont 77 avortement spontanés.

- **7,18%** [6,43% ; 8,73%] avortements parmi les déclarations d'exposition pendant la grossesse.
- Pour 15% de FCS dans la population des femmes enceintes selon une étude parue dans The Lancet (100), donnée retrouvée également sur le site de l'assurance maladie.

Concernant le **SOC « Affections congénitales, familiales et génétiques »**, on retrouve 161 cas dans le monde. Cependant, la répartition des âges n'était pas compatible avec une exposition *in utero* au Dupilumab : en effet, 151 cas sur les 161 concernaient des patients âgés de plus de 12 ans, avec par exemple 25% des cas entre 18 et 44 ans, ainsi que 10 cas de plus de 75 ans. Le Dupilumab n'ayant été commercialisé qu'à partir de 2018, l'âge maximum d'un patient potentiellement exposé *in utero* ne pouvait pas dépasser 7 ans à l'année 2024. Cela peut s'expliquer par des erreurs de codage ou un codage des antécédents dans les effets.

Nous avons restreint la recherche aux 3 catégories d'âges suivants :

- 0 – 17 jours
- 28 jours à 23 mois
- 2 – 11 ans

Nous avons retrouvé 2 cas [REDACTED] issus des CRPV, qui sont détaillés dans la partie relative aux données BNPV.

Sur la base de données mondiale VigiBase, 3 autres cas dans le monde sont relatifs à des enfants d'âge compatible avec une exposition au dupilumab pendant la grossesse :

- | [REDACTED]
- | [REDACTED]
- | [REDACTED]

Ces 3 cas ne mentionnaient que le Dupilumab comme exposition, pas d'autre traitement. Pas d'autres cas rapportés.

Ces cas étant isolés et certains de ces événements étant fréquents (hypospadias, daltonisme, communication interventriculaire), il est difficile aux vues de ces données d'établir un lien entre le traitement par Dupilumab et la survenue de ces affections génétiques ou congénitales.

7 Autres

Après interrogation du CRPV de Lyon, aucun cas d'exposition au DUPIXENT® pendant la grossesse n'est répertorié sur TERAPEL au 24/05/2024.

Conclusion concernant la grossesse et l'allaitement :

Aucun nouveau risque identifié lors de la présente enquête concernant la grossesse et l'allaitement en lien avec l'utilisation du Dupilumab.

XI. Analyse des effets indésirables en population pédiatrique

A. Données de la BNPV

Un total de 66 cas pédiatriques sont issus des données de la BNPV, dont 20 cas graves.

Parmi les cas graves, on observe :

- 4 cas de conjonctivite et 1 cas de kératoconjonctivite
- 3 cas d'hyperéosinophilie
- 2 cas de douleurs au site d'injection (ayant abouti à l'arrêt du traitement)
- 1 cas de douleur thoracique (bilan étiologique négatif)
- 1 cas d'eczéma paradoxal chez un patient traité par dupilumab pour une DA
- 1 cas de psoriasis
- 1 cas de vomissements (bilan étiologique négatif)
- 1 cas d'épisclérite
- 1 cas de blépharite
- 1 cas d'hyperglycémie (en contexte infectieux, avec prise de CLINUTREN associée)
- 1 cas de tendinites
- 2 cas d'affections congénitales détaillées ci-dessous

Concernant le **SOC « Affections congénitales, familiales et génétiques »** (aussi détaillé dans la partie grossesse), nous avons retrouvé 2 cas français issus des CRPV :

[Redacted content]

Les effets graves rapportés sur la BNPV dans la population pédiatrique sont donc majoritairement des effets connus. Certains EI non connus sont discutés comme signaux dans le cadre de cette enquête. Il s'agit : [1] du psoriasis, retenu en signal modéré à risque faible, avec comme population d'intérêt particulière la population pédiatrique, pour laquelle le profil des psoriasis est majoritairement orienté Th1 ; [2] des épisclérites (2 cas dans la BNPV, dont 1 cas pédiatrique) ; [3] des affections tendineuses. Concernant les affections congénitales, bien que les deux cas de malformations observés soient différentes, une vigilance est à apporter concernant la surveillance des cas grossesse et affections congénitales lors de la poursuite de l'enquête.

B. Données de la littérature

Les cas pédiatriques (< 18 ans) relatifs à des EI inattendus (en vertu du RCP européen du DUPIXENT®) retrouvés lors de la revue de la littérature réalisée au préalable de cette enquête sont présentés en figure 17.

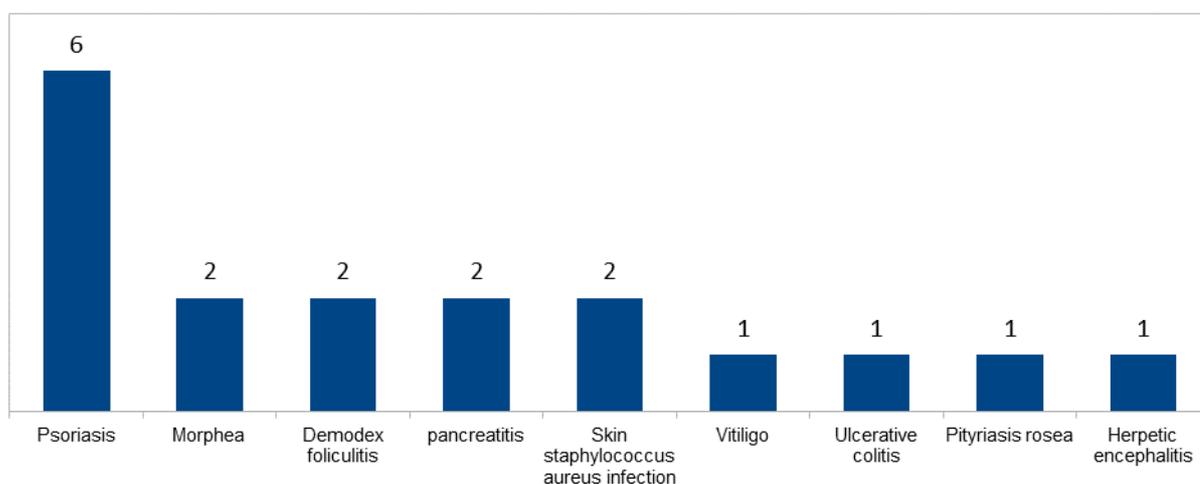


Figure 17 - Effets indésirables inattendus (en vertu du RCP européen du DUPIXENT®) retrouvés lors de la revue de la littérature des cas.

Concernant le cas d'encéphalite herpétique, publié dans *Pediatric Dermatology* en 2022, il s'agissait [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

C. Données de Vigibase

Le nombre d'EI notifiés au sein de la population pédiatrique sur Vigibase® est détaillé dans le tableau ci-dessous. Les effets survenus chez les nouveau-nés ont été traités dans la partie relative aux expositions durant la grossesse.

Age	Nombre d'EI	%
28 jours à 23 mois	566	0,2%
2 - 11 ans	9 468	3,9%
12 - 17 ans	11 462	4,8%

Concernant les cas de cataracte en population pédiatrique (revue cumulative demandée au laboratoire) :

Dans VigiBase® :

† [REDACTED]
 [REDACTED]
 | [REDACTED]
 [REDACTED]
 | [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

Conclusion concernant l'analyse des cas pédiatriques: le signal potentiel « cataracte » en population pédiatrique est à suivre et à analyser au regard de la revue cumulative demandée au laboratoire dans le cadre du PSUSA à évaluer en 2024. Ce signal devra être suivi lors des prochaines enquêtes. Le reste du profil de tolérance semble être globalement similaire en population pédiatrique que dans le reste de la population générale. La survenue de cas de psoriasis sous DUPIXENT® en population pédiatrique est un argument fort pour demander une réouverture de ce signal potentiel (qu'on retrouve également en population adulte). Des séries de cas ont notamment été publiées dans l'indication « maladie de Netherton » (cf. analyse des cas marquants). La publication d'un cas d'encéphalite herpétique en population pédiatrique doit également amener à une vigilance concernant les cas d'infections herpétiques sévères chez l'enfant, sans constituer un signal dans l'état actuel des données en date de cette enquête (1 seul cas en population pédiatrique dans VigiBase®).

XII. Discussion des résultats

Sur cette période d'enquête (du 22/01/2018 au 31/03/2024), 2317 cas ont été retenus pour l'analyse (654 cas issus de la BNPV et 1663 cas du laboratoire). Parmi ces cas, on retrouve 437 cas graves (et 989 EI graves), dont 272 cas rapportés par les CRPV et 165 cas provenant du laboratoire. Parmi les EI graves, 257 EI ont été considérés comme inattendus au moment de la notification (60 rapportés par les CRPV et 197 par le laboratoire). Néanmoins, le caractère inattendu des effets a pu varier sur cette large période couverte par l'enquête et avec l'évolution du RCP du DUPIXENT®. Le nombre d'EIG inattendus analysés dans le cadre de cette enquête (n=60) reste important.

Concernant les décès (N=8), les données disponibles ne permettent pas d'établir un lien direct ou indirect entre le dupilumab et la survenue de ces événements. [REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

Concernant les signaux clos pour lesquels une nouvelle revue cumulative avait été demandée pour le prochain PSUR à évaluer couvrant la période du 29/03/2023 au 28/03/2024 (**hyperthyroïdie et thyroïdite**)

auto-immunes, évènements thromboemboliques veineux, psoriasis, érythème polymorphe, lymphome T cutané, psoriasis), le laboratoire conclut dans le PBRER, que l'état actuel des données ne permet pas de retenir de lien entre la survenue de ces évènements et le traitement par dupilumab. Les données analysées dans le cadre de la présente enquête sont en accord avec ces conclusions, hormis pour le **psoriasis et la GEPA**. Le signal relatif à la GEPA avait été clos en février 2023, mais est mentionné en rubrique 4.4 du RCP.

Concernant le psoriasis, la persistance de nouvelles notifications de cas *de novo*, la notification de cas pédiatriques, la mise en évidence d'une association dans des études de cohorte et des revues systématiques et la plausibilité du mécanisme physiopathologique incitent à porter à nouveau à l'état de signal (modéré) cet effet indésirable. Ce dernier reste néanmoins très difficile à explorer sur un plan pharmacoépidémiologique. En effet, bien que classiquement vu comme deux entités dermatologiques différentes, le psoriasis et la DA partagent sur le plan physiopathologique à la fois des différences et des similarités. Le psoriasis est une dermatose largement médiée par la voie lymphocytaire Th17, tandis que la dermatite atopique est plus volontiers médiée par la voie Th2. Ces 2 entités partagent une activation lymphocytaire Th22 et des caractéristiques d'une activation Th1, avec production d'IL-22 et d'INF γ . Il peut donc exister des chevauchements entre les profils cliniques observés. Néanmoins, certains sous-types spécifiques de psoriasis (en particulier chez les populations asiatiques et pédiatriques) sont identifiés comme ayant une polarité Th17 forte avec un rôle prédominant de l'IL-17 (104). Par ailleurs, le mécanisme d'action du dupilumab avec réduction de la réponse Th2 peut amener à une augmentation de la réponse Th17 et ainsi à une plausibilité pharmacologique dans la survenue du psoriasis. Une revue cumulative des données centrées plus spécifiquement sur les populations pédiatriques pourrait être réalisée afin d'étudier plus spécifiquement le profil de ces psoriasis/dermatites psoriasiformes survenant chez les enfants traités par dupilumab. En effet, une incidence plus forte du psoriasis en population pédiatrique traité par dupilumab serait un argument en faveur de la survenue de psoriasis induits par le dupilumab. Des études complémentaires d'immunopharmacovigilance pourraient également apporter un éclairage complémentaire sur ce point. Le risque induit par cet effet reste faible, mais certaines formes de psoriasis peuvent être invalidantes, ce qui peut amener à moduler la balance bénéfico-risque dans les indications dermatologiques.

Concernant la **GEPA**, la description de plusieurs cas de novo dans la BNPV, de plusieurs cas publiés et la mise en évidence d'une disproportionnalité dans une récente étude analysant la Vigibase (ROR 27,9, IC95 % 20,4–38,2) (17) nous amène à porter la survenue de GEPA à l'état de signal (fort) à risque fort. Pour rappel, cet EI est mentionné en rubrique 4.4 du RCP, mais n'est pas indiqué dans la rubrique 4.8.

A l'instar de ce qui est observé pour le psoriasis, d'autres affections rhumatismales en lien avec une activation de la voie de IL-23 et IL-17 semblent émerger des données de la littérature et des données observées dans le cadre de cette enquête. Il s'agit essentiellement des **arthrites** inflammatoires, arthrites séronégatives, et des **affections tendineuses** (enthésites/enthésopathies/ténosynovites). Bien que les arthralgies soient mentionnées dans le RCP européen du DUPIXENT, les arthrites et les tendinopathies/entésopathies n'y figurent pas. Les données présentées dans cette enquête amènent à porter à l'état de signal (fort) à risque fort ces effets indésirables, sous tendus par une plausibilité pharmacologique. De plus, ces atteintes rhumatologiques peuvent avoir un caractère invalidant. Par ailleurs, le RCP américain mentionne dans sa rubrique « précautions d'emploi » : « la survenue ou l'aggravation de douleurs articulaires doit amener à une consultation médicale. Si les symptômes persistent ou s'aggravent, ils doivent amener à une évaluation rhumatologique et/ou un arrêt du DUPIXENT® ».

De façon plus large, concernant les affections musculosquelettiques, les **myalgies** apparaissent également comme un signal potentiel fort, à risque faible. Il s'agit d'un effet d'ores et déjà mentionné dans le RCP américain dans l'indication prurigo.

D'autres affections cutanées inflammatoires émergent de la présente enquête, pouvant constituer des signaux potentiels modérés, à risque faible. Il s'agit de la **rosacée** (incluant les bouffées vasomotrices, qui sont des manifestations classiques de cette affection dermatologique), du **lichen** (et réactions lichénoïdes au sens large) et des **eczémas « paradoxaux »**. La rosacée n'est en effet pas mentionnée en tant que telle dans le RCP du DUPIXENT, bien qu'il y soit fait mention d'éruption du visage. Le lien entre cette affection dermatologique et le dupilumab bénéficie d'une forte plausibilité biologique, puisque la prolifération du *Demodex follicularum* était d'ores et déjà l'une des pistes physiopathologiques avancée pour expliquer

certaines formes de conjonctivites induites par le dupilumab. Par ailleurs, cette affection présente également un profil Th17. Cet effet potentiel est souligné par des revues systématiques et des études de cohorte. L'un des facteurs confondants principal dans l'analyse de cette association est la corticothérapie, du fait de cas de rosacées cortico-induite. Néanmoins, la survenue de cas en dehors de toute application ou prise de corticothérapie renforce l'hypothèse d'un lien potentiel entre le dupilumab et la survenue de rosacées chez les patients traités. Concernant les réactions lichénoïdes, il s'agit d'un signal faible à faible risque, les cas restants peu nombreux sur la BNPV et VigiBase (respectivement 4 et 86 cas) et les données de la littérature discordantes. Concernant la survenue « d'eczéma paradoxal » (aggravation de l'eczéma préexistant ou survenue d'eczéma *de novo* dans une autre indication), 17 cas émergent de l'analyse de la BNPV. Des séries de cas et études de cohorte décrivent également la survenue de cet effet. L'analyse des données mondiales est rendue difficile par la confusion avec l'indication « dermatite atopique », pour laquelle la survenue de cet eczéma peut être considérée comme une inefficacité du traitement.

La mise en évidence de deux cas de **sclérites** et 2 cas d'**épisclérites** dans la BNPV, ainsi que la publication de 5 cas dans la littérature, amène à porter cet effet à l'état de signal faible, de risque fort pour les sclérites (pronostic visuel engagé) et de risque faible pour les épisclérites. Bien que la physiopathologie de ces affections oculaires soit encore partiellement incomprise et que le rôle de l'IL-23 et IL-17 ne soit pas établi dans ces maladies, l'immunité lymphocytaire T joue un rôle dans la survenue des sclérites et épisclérites (105).

Les données concernant la survenue de **sarcoïdoses** et « **lésions sarcoïdose-like** » amènent à porter ces effets comme signal potentiel faible, à risque fort pour les sarcoïdoses, et faible pour les « lésions sarcoïdose-like ». En effet, bien qu'un seul cas soit notifié dans la BNPV, 47 cas sont retrouvés dans VigiBase et la littérature retrouve des rapports de cas. Une étude récente réalisée sur la Vigibase retrouve une disproportionnalité en faveur d'un potentiel signal de pharmacovigilance concernant les granulomatoses cutanées (ROR 5,49, IC95 % 1,33–22,7) (17). De plus, une étude souligne une plausibilité biologique, avec la mise en évidence de réactions granulomateuses potentiellement induite par le dupilumab.

Les données concernant la survenue d'**artérites à cellules géantes** amènent à porter cet effet à l'état de signal faible à risque fort. Sur la BNPV, on dénombre 4 cas au total, et 16 cas dans les données du dernier PSUSA. De plus, une étude récente réalisée sur la Vigibase retrouve une disproportionnalité en faveur d'un potentiel signal de pharmacovigilance concernant les artérites à cellules géantes (ROR 2,2, IC95 % 1,19–4,16) (17). Il est néanmoins important de rappeler qu'il s'agit d'affections inflammatoires fréquentes (l'incidence varie en fonction des études et pays entre 1.1 à 43.6 nouveaux cas/100 000 habitant/an).

Bien que le signal « perte de poids » ait été clos dans le dernier PSUR et que les données de la littérature soient discordantes, la notification sur la BNPV de 12 cas de **prise de poids** sous DUPIXENT, dont certains cas marquants bien documentés avec des prises de poids significatives, amène à porter cet effet à l'état de signal modéré, à risque fort (compte tenu de la morbidité induite par le surpoids et l'obésité). Des *case reports* et des études de cohorte décrivent également cet effet potentiel. Bien que le mécanisme physiopathologique ne soit pas connu, la restauration du goût et de l'odorat dans l'indication ORL (rhinosinusite chronique avec polypose nasale) est avancée comme l'une des pistes physiopathologiques.

Le signal « **alopécie** » a été clôturé lors du PSUSA couvrant la période du 29/09/2020 au 28/03/2021. Néanmoins, compte tenu de l'augmentation progressive des cas déclarés sur la Vigibase, de la présence d'une disproportionnalité dans la Vigibase pour les pelades (IC 025 = 2.1) et de la publication de 5 cas de pelades sous Dupilumab avec réversibilité à l'arrêt du traitement, nous proposons de porter à l'état de signal modéré à faible risque la survenue d'alopécie sous Dupilumab.

La survenue de **céphalées** sous traitement par dupilumab constitue également un signal potentiel faible, à risque faible. Cette préconisation est motivée par la mise en évidence de 28 cas de céphalées potentiellement induites par le Dupilumab enregistrés dans la BNPV, dont 3 *rechallenge* positifs, et la mention fréquente de cet effet dans diverses études relatives à l'efficacité et la sécurité du dupilumab.

Il ne semble en revanche pas y avoir de signal particulier relatif aux **réactions douloureuses au point d'injection**. Ces douleurs ont abouti à l'arrêt définitif du traitement dans de rares cas. Ces douleurs peuvent

être limitées par certaines mesures (application d'un patch de lidocaïne avant les injections, switch vers une présentation en seringue avec réalisation des injections par une infirmière, utilisation d'un pack froid sur le site d'injection et réduction de la vitesse d'injection).

Certains effets d'intérêt ont été identifiés dans le cadre de cette enquête, mais l'état actuel des données ne permet pas de porter ces effets à l'état de signal. Ils sont néanmoins à suivre de façon rapprochée dans le cadre des prochains rapports d'enquête. Les effets d'intérêt sont les suivants : pneumopathies organisées cryptogéniques (POC), infections herpétiques sévères (avec focus sur les populations pédiatriques), vascularites pulmonaires et rétiniennes, maladie d'Addison, syndrome de Sjögren, lupus érythémateux disséminé, hyperhidroses, diabète *de novo*, grippe, thrombopénies, insuffisances cardiaques, scléroses en plaques, lymphomes T cutanés (signal clos), cataractes, troubles dépressifs, troubles anxieux et colites inflammatoires.

Concernant la **population pédiatrique**, hormis le signal potentiel de psoriasis, commun au profil de sécurité des adultes et déjà discuté plus haut, aucun signal particulier n'a été mis en évidence. La publication d'un cas d'encéphalite herpétique en population pédiatrique doit également amener à une vigilance concernant les cas d'**infections herpétiques sévères** chez l'enfant, sans constituer un signal dans l'état actuel des données en date de cette enquête (1 seul cas en population pédiatrique dans VigiBase®). Le profil de tolérance semble, dans l'état actuel des données, similaire à celui des adultes. **La survenue de cataracte chez l'enfant est un effet d'intérêt dont le suivi doit se poursuivre dans le cadre des rapports d'enquête ultérieurs.** Dans l'état actuel des données et de la littérature, il n'y a pas suffisamment d'arguments pour en faire un signal potentiel. De plus, la corticothérapie concomitante ou antérieure étant un facteur de risque de cataracte, cela constitue un facteur confondant important dans l'analyse de ces cas.

Concernant les **femmes enceintes et allaitantes**, aucun nouveau risque n'a été identifié dans le cadre de la présente enquête. D'après les données du dernier PSUR et les données de la présente enquête, le profil de tolérance du DUPIXENT® durant la grossesse semble bon. Néanmoins, des études cliniques complémentaires sont nécessaires pour confirmer la sécurité d'emploi du DUPIXENT® au cours de la grossesse (point déjà identifié dans le PGR du DUPIXENT®).

Concernant les **populations gériatriques**, pas de risque particulier identifié dans cette population au cours de la présente enquête. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer de façon prospective le profil de sécurité du DUPIXENT® chez les patients > 65 ans. Bien qu'aucun surrisque cardiovasculaire n'ait été identifié dans cette population au cours de cette enquête, l'analyse mériterait d'être confortée par des études complémentaires sur les événements thromboemboliques artériels chez les patients sous DUPIXENT® avec stratification sur l'âge et les facteurs de risque cardiovasculaires.

Aucun cas **d'erreur médicamenteuse ou de surdosage** n'ayant eu d'effet préoccupant n'a été identifié dans le cadre du présent rapport d'enquête.

Concernant les **autres points de vigilance**, le fait que les sociétés savantes recommandent que le suivi de l'éosinophilie soit effectué, mais ses modalités laissées à l'appréciation des cliniciens, sont un point qui nécessiterait d'être clarifié. **Des recommandations de suivi du taux d'éosinophiles et de réalisations d'examen complémentaires adaptés à la clinique pour rechercher d'éventuelles atteintes d'organes en lien avec cette éosinophilie pourraient être proposées** par le laboratoire, et soumises à l'approbation des sociétés savantes. L'hyperéosinophilie et ses complications sont par ailleurs un risque identifié et intégré dans le Plan de Gestion des Risques du DUPIXENT®.

Par ailleurs, dans l'état actuel de l'analyse des données de la BNPV, on ne met pas en évidence de signal potentiel concernant l'augmentation des cancers sous dupilumab, et les données de la littérature sur le sujet sont rassurantes. Néanmoins, certains *case reports* suggèrent une possible perturbation de l'immunité anticancéreuse induite par le médicament, induisant une accélération du processus de cancérogénèse. Il s'agit de la principale hypothèse avancée pour expliquer les lymphomes T cutanés observés sous dupilumab,

mais cela pourrait concerner d'autre type d'affections cancéreuses. De plus, le temps de latence des maladies cancéreuses peut être important. La survenue de maladies cancéreuses est donc à suivre de façon attentive lors des prochains rapports. Les pathologies cancéreuses ni figurent pas dans le PGR du DUPIXENT® au titre des « données manquantes ».

Les principales limitations de l'analyse des évènements discutés dans le cadre de cette enquête sont : [1] des facteurs confondants tels que les diagnostics différentiels des maladies pour lesquelles le Dupilumab est indiqué (en particulier lymphome T cutané, de présentation eczémateuse, et GEPA se révélant par un asthme) ; [2] les effets possiblement liés aux médicaments co-suspects (notamment la corticothérapie) et/ou à leur arrêt permis par l'efficacité du dupilumab (effet rebond).

Les signaux potentiels mis en évidence dans le cadre de cette enquête sont résumés dans le tableau ci-dessous (**Tab. 13**) :

Tableau 13 - Tableau de synthèse des éléments d'orientation en faveur des signaux identifiés.

Signal potentiel	Nb de cas BNPV sur la période de l'enquête (Graves et non graves)	PSUR	DAS BNPV, Vigibase	Bibliographie	Mécanisme d'action	Données précliniques disponibles si pertinent	Mention du RCP (4.4 ; 4.6 ; 4.8, en fonction des cas	Listé ou non dans PGR
Sclérites et épisclérite	2 cas de sclérites et 2 cas d'épisclérites	Non évalué	DAS BNPV + Disproportionnalité Vigibase (IC 0.25 = 0.1)	5 cas dans la littérature	Non élucidé	non	non	Non listé
Sarcoïdoses et lésions « sarcoïdes-like »	1 cas dans la BNPV	Non évalué	DAS BNPV – Pas de disproportionnalité Vigibase	3 cas publiés (2 sarcoïdoses, 1 lésions « sarcoïdose-like ») 1 Etude met en évidence une disproportionnalité Vigibase concernant les affections granulomateuses	Plausibilité physiopathologique (Mise en évidence de réactions granulomateuses potentiellement induites par le dupilumab)	non	non	Non listé
Psoriasis	9 cas	Signal clos	DAS BNPV + Disproportionnalité Vigibase (IC 0.25 = 0,4)	45 cas, revues systématiques, étude d'immunopharmacovigilance concluant à un lien probable	Plausibilité physiopathologique : switch immunité Th2 vers immunité Th1/Th17	non	non	Non listé
Rosacée et flush	7 cas	Non évalué	DAS BNPV + Disproportionnalité Vigibase (IC 0,25 = 2,4)	Revues systématiques et études de cohortes	Plausibilité physiopathologique : augmentation de l'inflammation Th17 entraînant une prolifération du Demodex	non	non	Non listé
Eczémas « paradoxa	17 cas	Non évalué	DAS BNPV	Etudes de cohorte,	Non élucidé	non	non	Non listé

I »			+ VigiBase 10 572 cas avec PT eczéma, dispropor tionnalit é difficilem ent interprét able (indicatio n DA = facteur confonda nt)	séries de cas				
Lichen/réactions lichénoïdes	4 cas	Non évalué	DAS BNPV + Dispropor tionnalit é VigiBase 86 cas (IC 0,25 1,1)	Rapports de cas, éléments de littératures discordants	Non élucidé	non	non	non
Affections tendineuses	3 cas	Non évalué	DAS BNPV + Dispropor tionnalit é VigiBase (+ (IC 0,25 = 1,3)	Rapports de cas, cohortes, étude d'immunopharmacovigilance	Plausibilité biologique : switch profil Th2 vers profil Th1	non	non	non
Arthrites/polyarthrites	5 cas (2 cas de polyarthrite, 3 cas d'arthrites)	Non évalué	DAS BNPV+ Dispropor tionnalit é VigiBase pour l'arthrite séronéga tive (IC 0,25 à 0,3)	Rapports de cas, étude d'immunopharmacovigilance, étude de disproportionnalité	Plausibilité biologique : switch profil Th2 vers profil Th1	non	Arthralgies mentionnées en rubrique 4.8	Arthralgies mentionnées en rubrique 4.8
Prise de poids	12 cas	Non évalué	DAS BNPV + Dispropor tionnalit é VigiBase (IC 0.25 = 0.5)	Rapports de cas, cohortes	Restauration du goût et l'odorat pour RC/PNS	non	non	non
Alopécie/pelade	4 cas	Signal clos en 2021	DAS BNPV + Dispropor tionnalit é VigiBase (IC 0.25 = 2.1)	12 cas (dont 5 avec dechallenge positif)	Non exploré	non	non	Non listé
Artérites à cellules géantes	4 cas dans la BNPV	Non évalué. 16 cas dans le dernier PSUR	DAS BNPV+ Dispropor tionnalit é Vigibase (ROR 2,2, IC95 % 1,19-	Rapports de cas, étude de disproportionnalité	Plausibilité biologique : switch profil th2 vers profil Th1	non	non	Non listé

			4,16)					
<i>Granulomatose Eosinophiliques avec polyangéite (GEPA)</i>	<i>6 cas dans la BNPV</i>	<i>Clos</i>	<i>DAS BNPV+ Disproportionnalité VigiBase (ROR 27,9, IC95 % 20,4-38,2)</i>	<i>Nombreux cas publiés</i>	<i>Identique à celui de l'hyperéosinophilie.</i>	<i>Cf. rubrique 4.4 Hyperéosinophilie dans le RCP</i>	<i>Rubrique 4.4</i>	<i>Listé en rubrique 4.4 mais non mentionné en 4.8</i>
<i>Myalgies</i>	<i>19 cas</i>	<i>Non évalué</i>	<i>DAS BNPV + Mentionné dans le RCP américain (3% des patients traités pour prurigo nodulaire) Pas de disproportionnalité VigiBase</i>	<i>Pas de publication spécifique retrouvé, mais cité dans les essais cliniques.</i>	<i>Non exploré</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>
<i>Céphalées</i>	<i>27 cas, dont cas avec rechallenge positifs</i>	<i>Non évalué</i>	<i>DAS BNPV + Pas de disproportionnalité VigiBase</i>	<i>Pas de publications retrouvés</i>	<i>Non exploré</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>

Les incidences de notification de ces cas sont détaillées dans le tableau ci-dessous (Tab. 14).

Tableau 14 - Incidences de notification des événements d'intérêts détaillés dans la discussion de l'enquête.

	Nombre de cas	TOTAL
Evènements d'intérêts	2317	46,8876 cas pour 1000 PA [46,8791 ; 46,8962]
Sclérites et épisclérites	4	0,0809 cas pour 1000 PA [0,0806 ; 0,0813]
Sarcoïdose	1	0,0202 cas pour 1000 PA [0,0201 ; 0,0204]
Psoriasis	9	0,1821 cas pour 1000 PA [0,1816 ; 0,1827]
Rosacée et flush	7	0,1417 cas pour 1000 PA [0,1412 ; 0,1421]

Eczéma paradoxaux	17	0,344 cas pour 1000 PA [0,3433 ; 0,3448]
Lichen/réactions lichénoïdes	4	0,0809 cas pour 1000 PA [0,0806 ; 0,0813]
Affections tendineuses	3	0,0607 cas pour 1000 PA [0,0604 ; 0,061]
Prise de poids	12	0,2428 cas pour 1000 PA [0,2422 ; 0,2435]
Myalgies	19	0,3845 cas pour 1000 PA [0,3837 ; 0,3853]
Céphalées	27	0,5464 cas pour 1000 PA [0,5455 ; 0,5473]
Artérites à cellules géantes / pseudopolyarthrite rhizomélique	4	0,0809 cas pour 1000 PA [0,0806 ; 0,0813]
GEPA	6	0,1214 cas pour 1000 PA [0,121 ; 0,1219]
Arthrites	6	0,1214 cas pour 1000 PA [0,121 ; 0,1219]

XIII. Conclusions

Il s'agit de la première enquête de pharmacovigilance française relative aux spécialités à base de Dupilumab, couvrant la période du 22/01/2018 au 31/03/2024.

Les signaux identifiés sont les suivants : [1] signaux forts : myalgies; GEPA (cité en 4.4) ; arthrites inflammatoires/séronégatives et tendinopathies [2] signaux modérés : psoriasis (avec un intérêt spécifique concernant les formes pédiatriques), rosacée, lichen/réactions lichénoïdes, eczémas paradoxaux (avec un intérêt spécifique concernant les indications non-dermatologiques du dupilumab), prise de poids, pelade/alopécie et artérites à cellules géantes ; [3] signaux faibles : sarcoïdose/lésions « sarcoïdoses like », , céphalées, sclérites et épisclérites.

Parallèlement, certains effets ne constituant pas des signaux dans l'état actuel des données nous semblent à surveiller de façon attentive lors des prochains rapports d'enquête :

pneumopathies organisées cryptogéniques (POC), infections herpétiques sévères (avec focus sur les populations pédiatriques), vascularites pulmonaires et rétiniennes, maladie d'Addison, syndrome de Sjögren, lupus érythémateux disséminé, hyperhidroses, diabète *de novo*, grippe, thrombopénies, scléroses en plaques, lymphomes T cutanés (signal clos), troubles dépressifs, troubles anxieux, cataractes, colites inflammatoires et insuffisance cardiaque (avec un intérêt particulier concernant les patients atteints de cardiopathie ischémique).

Aucun signal spécifique n'a été identifié dans le cadre de cette enquête dans les populations pédiatriques (hormis les psoriasis, mis en évidence également chez l'adulte), les femmes enceintes et les populations gériatriques. Concernant la population pédiatrique, la publication d'un cas d'encéphalite herpétique en

population pédiatrique doit également amener à une vigilance concernant les cas d'**infections herpétiques sévères** chez l'enfant, sans constituer un signal dans l'état actuel des données en date de cette enquête (1 seul cas en population pédiatrique dans VigiBase®).

Aucune erreur médicamenteuse n'ayant eu de conséquence préoccupante n'a été identifiée. Aucun lien direct n'a pu être établi entre les décès notifiés et le traitement par dupilumab. Les données manquantes identifiées sont les suivantes : sécurité d'emploi chez les femmes enceinte, événements thrombo-emboliques artériels chez les plus de 65 ans, effets à long terme (en particulier concernant la survenue d'affections cancéreuses). Les signaux, leurs forces et risques sont résumés dans le tableau ci-après (**Tab. 15**).

Concernant les autres points de vigilance, le fait que les sociétés savantes recommandent que le suivi de l'éosinophilie soit effectué, mais ses modalités laissées à l'appréciation des cliniciens, sont un point qui nécessiterait d'être clarifié. **Des recommandations de suivi du taux d'éosinophiles et de réalisations d'examens complémentaires adaptés à la clinique pour rechercher d'éventuelles atteintes d'organes en lien avec cette éosinophilie pourraient être proposées** par le laboratoire. L'hyperéosinophilie et ses complications sont par ailleurs un risque identifié et intégré dans le Plan de Gestion des Risques du DUPIXENT®.

Le rapporteur propose de poursuivre l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités à base de Dupilumab, incluant l'analyse de l'ensemble des événements indésirables graves et non graves notifiés, avec un focus sur les signaux potentiels et les effets d'intérêt détaillés dans la présente enquête. Le rapporteur propose également de réaliser une analyse complète des données de disproportionnalité de VigiBase lors du prochain rapport d'enquête.

Tableau 15 - Tableau de synthèse des signaux identifiés et des effets à surveiller dans le cadre de l'enquête.

	Affections concernées	Risque	Population d'intérêt
Signaux forts	GEPA	fort	non
	Arthrites inflammatoires/séronégatives	fort	non
	Affections tendineuses	fort	non
	Myalgies	faible	non
Signaux modérés	Psoriasis	faible	Population pédiatrique
	Pelades/alopécies	faible	Indications non dermatologiques
	Rosacées	faible	non
	Affections lichénoïdes	faible	non
	Artérites à cellules géantes	fort	Adultes et population gériatrique
	Eczémas paradoxaux	faible	Indications non dermatologiques
Signaux faibles	Prise de poids	fort	non
	Sclérites	fort	non
	Episclérites	faible	non
	Affections sarcoïdiques	fort	non
Effets à surveiller	Céphalées	faible	non
	Pneumopathies organisés cryptogéniques	fort	non

	Infections herpétiques sévères	fort	Population pédiatrique
	Vascularites pulmonaires	fort	non
	Vascularites rétiniennes	fort	non
	Hyperhidroses	faible	non
	Diabète <i>de novo</i>	fort	non
	Grippes	fort	non
	Thrombopénies	fort	non
	Insuffisances cardiaques	fort	Patients atteints de cardiopathies ischémiques
	Troubles anxieux et dépressifs	fort	non
	Colites inflammatoires	fort	non
	Syndromes de Sjögren	fort	non
	Lupus Erythémateux Disséminés	fort	non
	Scléroses en plaques	fort	non
	Maladies d'Addison	fort	non
	Lymphomes T cutanés	fort	non
	Cataractes	fort	Population pédiatrique

➤ **Références bibliographiques :**

1. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2022;36(9):1409-31.
2. Deschildre A, Abou Taam R, Drummond D, Giovannini-Chami L, Labouret G, Lejeune S, et al. Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adolescents (de 12 ans et plus) sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version courte. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 févr 2022;39(2):179-87.
3. Reco-PNS-FINAL-22.11.23-002.pdf [Internet]. [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.sforl.org/wp-content/uploads/2023/11/Reco-PNS-FINAL-22.11.23-002.pdf>
4. Production Scientifique [Internet]. SFORL. [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.sforl.org/production-scientifique/>
5. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Blecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *The Lancet Respiratory Medicine*. 1 juill 2016;4(7):549-56.
6. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *The Lancet*. 2 nov 2019;394(10209):1638-50.

7. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 1 oct 2021;9(10):1141-53.
8. Cai S, Xu S, Lou H, Zhang L. Comparison of Different Biologics for Treating Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Network Analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 1 juill 2022;10(7):1876-1886.e7.
9. Avis d'efficience de la HAS relatif à la prescription de DUPIXENT pour le traitement des adultes atteints de polypose nasosinusienne sévère insuffisamment contrôlée par des corticoïdes systémiques et la chirurgie. [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/dupixent_pns_16062020_avis_economique_biffe.pdf
10. Cognet M. Haute Autorité de santé.
11. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>
12. Epitools - Calculer les limites de confiance pour un éc ... [Internet]. [cité 3 juin 2024]. Disponible sur: <https://epitools.ausvet.com.au/ciproportion?page=CIProportion&lang=fr>
13. Mohan GC, Silverberg JI. Association of Vitiligo and Alopecia Areata With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 1 mai 2015;151(5):522-8.
14. Shimodaira Y, Takahashi S, Iijima K. Anti-IL-4Ralpha monoclonal antibody dupilumab mimics ulcerative colitis: a case report. *BMC Gastroenterol*. 8 mai 2021;21(1):207.
15. Binion D, Feagan BG, Mortensen E, Laws E, Maloney J, Martincova R, et al. S212 A Phase 2 Study Design to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Therapy Compared With Placebo in Adults With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis With an Eosinophilic Phenotype. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. oct 2023;118(10S):S159.
16. Carlé C, Bost C, Cosquer GL, Fortenfant F. Avancées dans le diagnostic biologique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 mai 2024;2024(562):58-64.
17. Masson E. EM-Consulte. [cité 12 juill 2024]. Induction de maladies inflammatoires systémiques sous traitement par dupilumab. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1668926/article/induction-de-maladies-inflammatoires-systemiques-s>
18. Barratt J, Cronin K, Adame M, Goodwin B, Tripple J. ATYPICAL CASE OF DUPILUMAB ASSOCIATED EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS WITH OCULAR INVOLVEMENT. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1 nov 2023;131(5):S134-5.
19. Cheng X, Wang F, Li H. Purtscher-Like Retinopathy in a Patient of Atopic Dermatitis Associated with Dupilumab Use: A Case Report. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2023;0(0):1-5.
20. Duhamel N, Rocher F, Dugourd PM, Terrier B, Martis N. Artérite à cellules géantes induite par le dupilumab. *La Revue de Médecine Interne*. 1 juin 2023;44:A156-7.
21. Bridgwood C, Wittmann M, Macleod T, Watad A, Newton D, Bhan K, et al. T Helper 2 IL-4/IL-13 Dual Blockade with Dupilumab Is Linked to Some Emergent T Helper 17-Type Diseases, Including Seronegative Arthritis and Enthesitis/Enthesopathy, but Not to Humoral Autoimmune Diseases. *Journal of Investigative Dermatology*. 1 oct 2022;142(10):2660-7.

22. Tisseau des Escotais J, Taillé C, Merindol J, Groh M, Smets P, Boudjemaa A, et al. Induction de maladies inflammatoires systémiques sous traitement par dupilumab. *La Revue de Médecine Interne*. 1 juin 2024;45:A127.
23. Schuster J, Georas SN. Dupilumab-Associated Sarcoidosis: Review of a Case and Consideration of Potential Mechanisms. 2024;C32. ALL THAT WHEEZES (AND THEN SOME): CASE STUDIES, A5317-A5317.
24. Belhomme N, Gaignon T, Jouneau S, Misery L, Abasq-Thomas C, Cador B, et al. Drug-induced granulomatosis is dupilumab the new kid on the block? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 34(7), e312-e313. 2020;
25. Eosinophilic pleural effusion and stroke with cutaneous vasculitis: Two cases of dupilumab-induced hypereosinophilia - Lommatzsch - 2021 - Allergy - Wiley Online Library [Internet]. [cité 27 mai 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.14964>
26. Padidam S, Raiji V, Moorthy R, Oliver A, Do B. Association of Dupilumab with Intraocular Inflammation. *Ocular Immunology and Inflammation*. 4 juill 2022;30(5):1068-73.
27. Wu D, Daniel BS, Lai AJX, Wong N, Lim DKA, Murrell DF, et al. Dupilumab-associated ocular manifestations: A review of clinical presentations and management. *Survey of Ophthalmology*. 1 sept 2022;67(5):1419-42.
28. Gelato F, Mastorino L, Cavalla P, Quaglino P, Cavaliere G, Vercellino M, et al. Onset of multiple sclerosis in a patient on dupilumab therapy for atopic dermatitis: A case report. *Dermatol Ther*. oct 2022;35(10):e15740.
29. Laageide L, Verhave B, Samkoff L, Looney R, Beck L. Relapsing-remitting multiple sclerosis arising in a patient with atopic dermatitis on dupilumab. *JAAD Case Rep*. 15 juill 2021;15:33-5.
30. Esposito M, De Berardinis A, Totaro R, Fargnoli MC. Dupilumab in patients with moderate to severe atopic dermatitis and multiple sclerosis. *JAAD Case Reports*. 1 janv 2023;31:1-5.
31. FREY S, KENDZIORA B, HOLCH JW, LINDNER L, FRENCH LE, WOLLENBERG A. Immune Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Atopic Dermatitis Treated with Dupilumab. *Acta Derm Venereol*. 9 mars 2021;101(3):960.
32. Libert EP, Thomas C, Aubert H, Barbarot S. Intérêt du dupilumab dans les eczéma sévères associés aux déficits immunitaires primitifs. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie - FMC*. 1 nov 2022;2(8, Supplement 1):A235.
33. Cottin V. Eosinophilic Pneumonia. In: Cottin V, Richeldi L, Brown K, McCormack FX, éditeurs. *Orphan Lung Diseases: A Clinical Guide to Rare Lung Disease* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2023 [cité 28 mai 2024]. p. 277-309. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-031-12950-6_17
34. Bach MS, Keeling BH, Yim E. A case of leukocytoclastic vasculitis in a patient on dupilumab. *JAAD Case Reports*. 1 déc 2023;42:49-51.
35. Nishiyama Y, Koya T, Nagano K, Abe S, Kimura Y, Shima K, et al. Two cases of dupilumab-associated eosinophilic pneumonia in asthma with eosinophilic chronic rhinosinusitis: IL-5-driven pathology? *Allergology International*. 2022;71(4):548-51.
36. Tamura T, Okano H, Koyanagi T, Umeno T, Nishii K, Kuyama S. A Case of Dupilumab-Induced Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Internal Medicine*. 2024;advpub.

37. Rosso C, De Corso E, Conti V, Nitro L, Saibene AM, Parazzini E, et al. Switching of biological therapy to dupilumab in comorbid patients with severe asthma and CRSwNP. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1 juin 2024;281(6):3017-23.
38. Uchida H, Kamata M, Watanabe A, Agematsu A, Nagata M, Fukaya S, et al. Dupilumab Improved Alopecia Areata in a Patient with Atopic Dermatitis: A Case Report. *Acta Dermato-Venereologica* [Internet]. 2019 [cité 28 mai 2024]; Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Dupilumab-Improved-Alopecia-Areata-in-a-Patient-A-Uchida-Kamata/8978bf06ce4950554c16bd2735ededdd6721550a>
39. Guttman-Yassky E, Renert-Yuval Y, Bares J, Chima M, Hawkes JE, Gilleaudeau P, et al. Phase 2a randomized clinical trial of dupilumab (anti-IL-4R α) for alopecia areata patients. *Allergy*. 2022;77(3):897-906.
40. Fowler E, Silverberg JI, Fox JD, Yosipovitch G. Psoriasiform Dermatitis After Initiation of Treatment with Dupilumab for Atopic Dermatitis. *Dermatitis*. juin 2019;30(3):234-6.
41. Brumfiel CM, Patel MH, Zirwas MJ. Development of psoriasis during treatment with dupilumab: A systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 mars 2022;86(3):708-9.
42. Psoriasiform dermatitis during dupilumab treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in children - Parker - 2021 - *Pediatric Dermatology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 28 mai 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pde.14820>
43. Quint T, Brunner PM, Sinz C, Steiner I, Ristl R, Vigl K, et al. Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis in an Austrian Cohort-Real-Life Data Shows Rosacea-Like Folliculitis. *Journal of Clinical Medicine*. avr 2020;9(4):1241.
44. Jo CE, Finstad A, Georgakopoulos JR, Piguet V, Yeung J, Drucker AM. Facial and neck erythema associated with dupilumab treatment: A systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 mai 2021;84(5):1339-47.
45. Heibel HD, Hendricks AJ, Foshee JP, Shi VY. Rosacea associated with dupilumab therapy. *Journal of Dermatological Treatment*. 2 janv 2021;32(1):114-6.
46. Owji S, Ungar B, Dubin DP, Poplausky D, Young JN, Ghalili S, et al. No association between dupilumab use and short-term cancer development in atopic dermatitis patients. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 1 mai 2023;11(5):1548-51.
47. Tsai JH, Tsai TF. A Review of Dupilumab-Induced Adverse Events to Dermatologists and the Potential Pathogenesis in the Treatment of Atopic Dermatitis. *Dermatitis*®. févr 2024;35(1):24-42.
48. Rowane M, Valencia R, Schend J, Jhaveri D, Hostoffer R. Something to Sweat About: Two Cases of Dupilumab-Induced Hyperhidrosis and Bromhidrosis. *Allergy & Rhinol (Providence)*. 1 janv 2020;11:2152656720927703.
49. Mizukawa Y, Sato Y, Ohyama M, Shiohara T. Restoration of sweating disturbance in atopic dermatitis treated with dupilumab. *Journal of Dermatological Science*. 1 oct 2020;100(1):79-81.
50. Kern L, Kleinheinrich L, Feldmann R, Sator P, Stella A, Breier F. Dupilumab-Induced Lichen Planus: A Case with Oral and Cutaneous Eruptions. *Case Rep Dermatol*. 30 nov 2022;14(3):356-61.
51. Kim TE, Shin MK. De novo case of lichenoid eruption following dupilumab treatment. *JAAD Case Rep*. 26 mai 2021;13:71-2.
52. Rehan Z, Pratt MD, Teo I, Petkiewicz S, Ayroud Y, Evans J, et al. Lichenoid-granulomatous drug reactions to dupilumab: A report of 2 cases. *JAAD Case Reports*. 1 mars 2023;33:13-6.

53. Pousti BT, Jin A, Sklovar L, Savage KT, Zhai LL, Mollanazar NK, et al. Dupilumab for the Treatment of Lichen Planus. *Cutis*. avr 2021;107(4):E8-10.
54. Kazemi S, Murphrey M, Hawkes JE. Rapid resolution of widespread cutaneous lichen planus and generalized pruritus in an elderly patient following treatment with dupilumab. *JAAD Case Rep*. déc 2022;30:108-10.
55. Mital R, Gray A, Minta A, Almhana F, Amin S, Hydol-Smith J, et al. Novel and Off-Label Biologic Use in the Management of Hidradenitis Suppurativa, Pyoderma Gangrenosum, Lichen Planus, and Seborrheic Dermatitis: A Narrative Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. janv 2023;13(1):77-94.
56. Dubin DP, Yassky D, Poplasky D, Young JN, Tan KJ, Gulati N. Dupilumab to treat drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A case series. *J Allergy Clin Immunol Pract*. déc 2023;11(12):3789-91.
57. Valido K, Patel V, Murphy MJ, Junejo MH, Patel DK, Deutsch A, et al. Treatment of prolonged drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome with dupilumab using a molecularly-guided approach. *JAAD Case Reports*. 1 juin 2024;48:49-53.
58. Shen C, Wu N, Liu Yang L, Wang B, Liu T, Tao J. Dupilumab as an Effective Therapy for Corticosteroid-Dependent/Resistant Type 2 Inflammation-Related Cutaneous Adverse Reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 4 oct 2023;0.
59. Park A, Wong L, Lang A, Kraus C, Anderson N, Elsensohn A. Cutaneous T-cell lymphoma following dupilumab use: a systematic review. *International Journal of Dermatology*. 2023;62(7):862-76.
60. Boesjes CM, van der Gang LF, Bakker DS, ten Cate TA, Spekhorst LS, de Graaf M, et al. Dupilumab-Associated Lymphoid Reactions in Patients With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatology*. 1 nov 2023;159(11):1240-7.
61. Tosca MA, Olcese R, Girosi D, Casalini E, Scaglione M, Ciprandi G. Hyperthyroidism in a 15-year-old adolescent treated with Dupilumab for severe allergic asthma and atopic dermatitis. *Allergologia et Immunopathologia*. 1 mai 2023;51(3):181-5.
62. Kurokawa Y, Oikawa Y, Shimada A, Yajima K. Dupilumab-related type 1 diabetes in a patient with atopic dermatitis: a case report. *Diabetol Int*. 1 janv 2022;13(1):300-3.
63. Blaylock TC, Leon D. Dupilumab-Related Diabetes Mellitus With Reversal of Symptoms in a Non-genetically Predisposed Patient. *Cureus*. janv 2024;16(1):e53080.
64. Su VYF, Chen TJ, Yeh CM, Chou KT, Hung MH, Chu SY, et al. Atopic dermatitis and risk of ischemic stroke: A nationwide population-based study. *Annals of Medicine*. 1 mars 2014;46(2):84-9.
65. Yuan M, Cao WF, Xie XF, Zhou HY, Wu XM. Relationship of atopic dermatitis with stroke and myocardial infarction: A meta-analysis. *Medicine*. déc 2018;97(49):e13512.
66. Jung HJ, Lee DH, Park MY, Ahn J. Cardiovascular comorbidities of atopic dermatitis: using National Health Insurance data in Korea. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 22 sept 2021;17(1):94.
67. Silverberg JI. Association between adult atopic dermatitis, cardiovascular disease, and increased heart attacks in three population-based studies. *Allergy*. oct 2015;70(10):1300-8.
68. Ivert LU, Johansson EK, Dal H, Lindelöf B, Wahlgren CF, Bradley M. Association Between Atopic Dermatitis and Cardiovascular Disease: A Nationwide Register-based Case-control Study from Sweden. *Acta Derm Venereol*. 1 sept 2019;99(10):865-70.

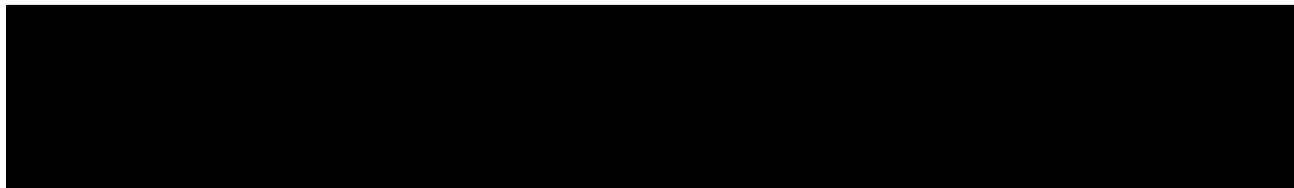
69. Huang J, Gui Y, Wu J, Xie Y. Investigating the association of atopic dermatitis with ischemic stroke and coronary heart disease: A mendelian randomization study. *Front Genet* [Internet]. 30 août 2022 [cité 31 mai 2024];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2022.956850/full>
70. Marshall VD, Moustafa F, Hawkins SD, Balkrishnan R, Feldman SR. Cardiovascular Disease Outcomes Associated with Three Major Inflammatory Dermatologic Diseases: A Propensity-Matched Case Control Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. déc 2016;6(4):649-58.
71. Drucker AM, Qureshi AA, Dummer TJB, Parker L, Li WQ. Atopic dermatitis and risk of hypertension, type 2 diabetes, myocardial infarction and stroke in a cross-sectional analysis from the Canadian Partnership for Tomorrow Project. *Br J Dermatol*. oct 2017;177(4):1043-51.
72. Thelen JC, van Zelst CM, van Brummelen SE, Rauh S, in 't Veen JCCM, Kappen JH, et al. Efficacy and safety of dupilumab as add-on therapy for patients with severe asthma: A real-world Dutch cohort study. *Respiratory Medicine*. 1 janv 2023;206:107058.
73. Zayed Y, Kheiri B, Banifadel M, Hicks M, Aburahma A, Hamid K, et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Asthma*. 3 oct 2019;56(10):1110-9.
74. Marko M, Pawliczak R. Skin infections during dupilumab monotherapy in moderate-to-severe atopic dermatitis – a meta-analysis of randomized clinical trials. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2 janv 2024;20(1):121-34.
75. Ferrucci SM, Tavecchio S, Ceresa A, Angileri L, Berti E, Marzano AV, et al. Which Factors Are Associated with Persistence of Depressive and Anxiety Symptoms in Patients Affected by Atopic Dermatitis despite 2-Year Treatment with Dupilumab? *Journal of Clinical Medicine*. janv 2024;13(7):1980.
76. Ferrucci SM, Tavecchio S, Nicolini G, Angileri L, Ceresa A, Del Tordello G, et al. Mental health in patients affected by atopic dermatitis: which effects of treatment with dupilumab? *International Clinical Psychopharmacology*. mai 2024;39(3):201.
77. Yildirim AM, Pradhan T, Zinn ZA. Dupilumab treatment for atopic dermatitis is associated with decreased utilization of psychostimulants for attention deficit hyperactivity disorder: A retrospective cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 avr 2023;88(4):956-8.
78. Martora F, Patruno C, D'Ascenzo S, Napolitano M. Injection site reactions after dupilumab or tralokinumab for atopic dermatitis. *Journal of Dermatological Treatment*. 31 déc 2024;35(1):2304027.
79. Deimling M von, Koehler TC, Frye BC, Maerker-Hermann E, Venhoff N. Two cases with new onset of ANCA-positive eosinophilic granulomatosis with polyangiitis under treatment with dupilumab: coincidence or causality? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 avr 2023;82(4):580-2.
80. Foti C, Romita P, Ambrogio F, Manno C, Filotico R, Cassano N, et al. Treatment of Severe Atopic Dermatitis with Dupilumab in Three Patients with Renal Diseases. *Life (Basel)*. 30 nov 2022;12(12):2002.
81. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 27 juin 2013;368(26):2455-66.
82. Hughes CD, Nathan J, Mathew L, Pink AE, Woolf RT, Smith C, et al. Characterization of a Musculoskeletal Syndrome of Enthesitis and Arthritis in Patients With Atopic Dermatitis Treated With Dupilumab, an Interleukin-4/13 Inhibitor. *Arthritis Rheumatol*. oct 2023;75(10):1793-7.
83. Johansson EK, Ivert LU, Bradley B, Lundqvist M, Bradley M. Weight gain in patients with severe atopic dermatitis treated with dupilumab: a cohort study. *BMC Dermatol*. 22 sept 2020;20(1):8.

84. Reale M, Licci G, Orlando P, Matucci A, Trabalzini F, Maggiore G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in the treatment of CRSwNP in the real-life setting: a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 19 mai 2024 [cité 3 juin 2024]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00405-024-08725-7>
85. Alvarez-Argote S, Almeida VA, Knas MC, Buday SL, Patterson M, O'Meara CC. Global IL4R α blockade exacerbates heart failure after an ischemic event in mice and humans. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. mai 2024;326(5):H1080-93.
86. Romano C. Safety and Effectiveness of Dupilumab in Prurigo Nodularis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 20 avr 2021;31(2):162-3.
87. Ke D, Diao Q, Zhou Y, Tao X, Zhang Z, Wen Y. Dupilumab for the treatment of severe atopic dermatitis in a 19-year-old man with Duchenne muscular dystrophy accompanied by heart failure: A case report. *Dermatologic Therapy*. 2022;35(6):e15390.
88. Chen H, Zhuo C, Zheng L. Assessing Causal Associations of Atopic Dermatitis With Heart Failure and Other Cardiovascular Outcomes: A Mendelian Randomization Study. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 15 juin 2022 [cité 26 août 2024];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/cardiovascular-medicine/articles/10.3389/fcvm.2022.868850/full>
89. Ascott A, Mulick A, Yu AM, Prieto-Merino D, Schmidt M, Abuabara K, et al. Atopic eczema and major cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 mai 2019;143(5):1821-9.
90. Gabet A, Grave C, Isnard R, Pousset F, Blacher J, Olié V. Epidémiologie de l'insuffisance cardiaque hospitalisée en France en 2022 et évolutions depuis 2012. *Journal of Epidemiology and Population Health*. 1 mars 2024;72:202366.
91. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*. 2018;73(6):1284-93.
92. Kychygina A, Cassagne M, Tauber M, Galiacy S, Paul C, Fournié P, et al. Dupilumab-Associated Adverse Events During Treatment of Allergic Diseases. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 1 juin 2022;62(3):519-33.
93. Caminati M, Olivieri B, Dama A, Micheletto C, Paggiaro P, Pinter P, et al. Dupilumab-induced hypereosinophilia: review of the literature and algorithm proposal for clinical management. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 3 juill 2022;16(7):713-21.
94. Castro Mario, Corren Jonathan, Pavord Ian D., Maspero Jorge, Wenzel Sally, Rabe Klaus F., et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine*. 28 juin 2018;378(26):2486-96.
95. Rabe Klaus F., Nair Parameswaran, Brusselle Guy, Maspero Jorge F., Castro Mario, Sher Lawrence, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *New England Journal of Medicine*. 28 juin 2018;378(26):2475-85.
96. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, Pavord ID, Papi A, Bourdin A, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 1 janv 2022;10(1):11-25.
97. dupixent-epar-product-information_en.pdf [Internet]. [cité 19 avr 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_en.pdf
98. Escolà H, Figueras-Nart I, Bonfill-Orti M, Coll Puigserver N, Martín-Santiago A, Rodríguez Serna M, et al. Dupilumab for atopic dermatitis during pregnancy and breastfeeding: Clinical experience in 13 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. sept 2023;37(9):e1156-60.

99. Khamisy-Farah R, Damiani G, Kong JD, Wu JH, Bragazzi NL. Safety profile of Dupilumab during pregnancy: a data mining and disproportionality analysis of over 37,000 reports from the WHO individual case safety reporting database (VigiBase™). *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* sept 2021;25(17):5448-51.
100. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podsek M, Stephenson MD, Fisher J, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *The Lancet.* 1 mai 2021;397(10285):1658-67.
101. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Håberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ.* 20 mars 2019;364:l869.
102. Rao M, Grove D, Haggstrom A. A rare presentation of herpes simplex virus encephalitis occurring in a pediatric patient on dupilumab for atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2022;39(2):288-90.
103. Shi JQ, Dong XS, Zhang LL, Liu ZH. Herpes simplex virus encephalitis in atopic dermatitis patients and responses to dupilumab: A real association or a chance occurrence? *Pediatric Dermatology.* 2022;39(5):848-9.
104. Guttman-Yassky E, Krueger JG. Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum? *Curr Opin Immunol.* oct 2017;48:68-73.
105. Héron E, Bourcier T. Sclérites et épisclérites. *Journal Français d'Ophtalmologie.* 1 oct 2017;40(8):681-95.

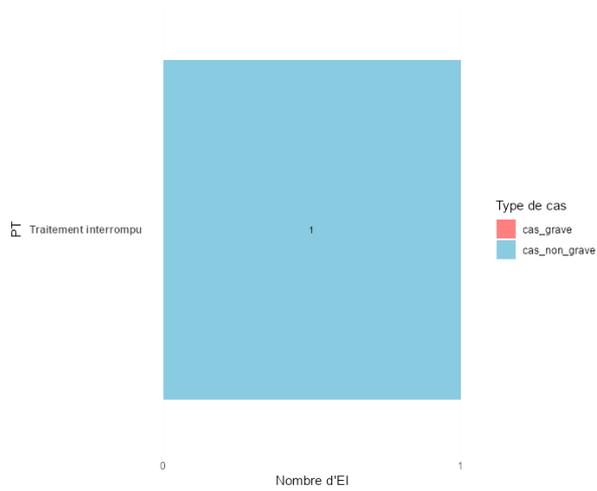
XIV. Annexes

Annexe 1 – Données de ventes de DUPIXENT® en France fournies par le laboratoire.

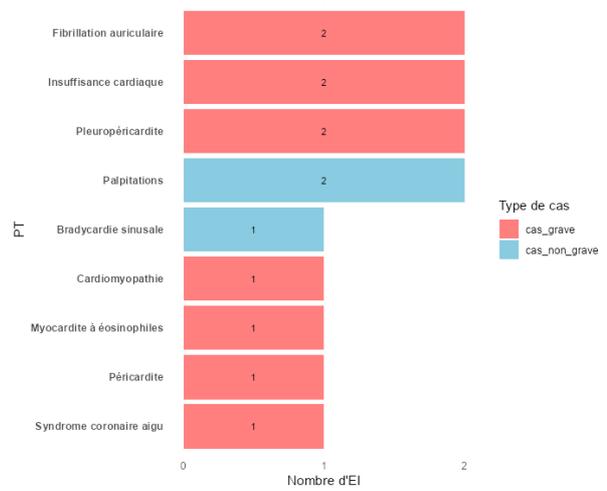


Annexe 2 - Synthèse des EI de la BNPV par SOC

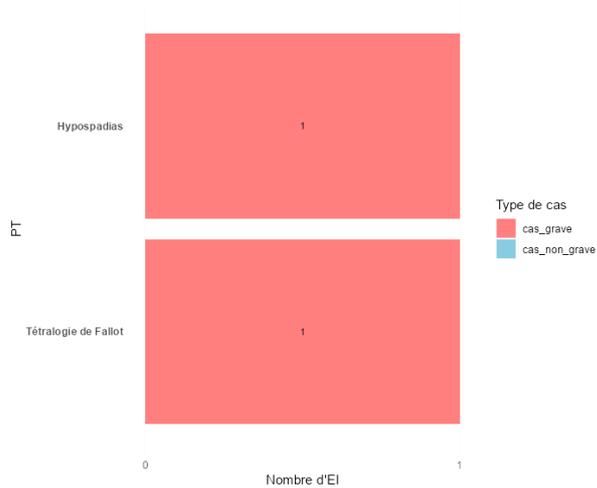
El par SOC : Actes médicaux et chirurgicaux



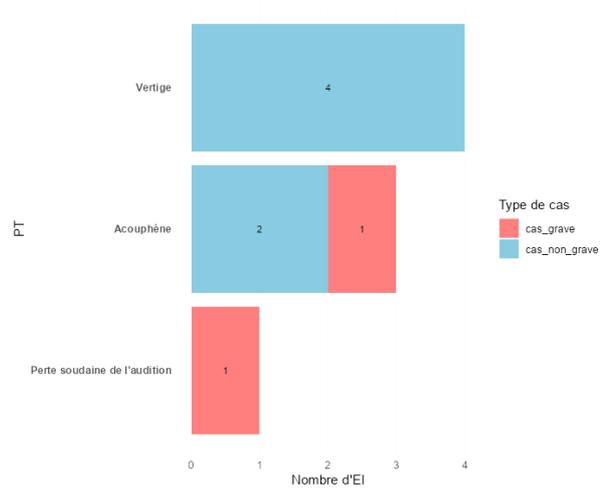
El par SOC : Affections cardiaques



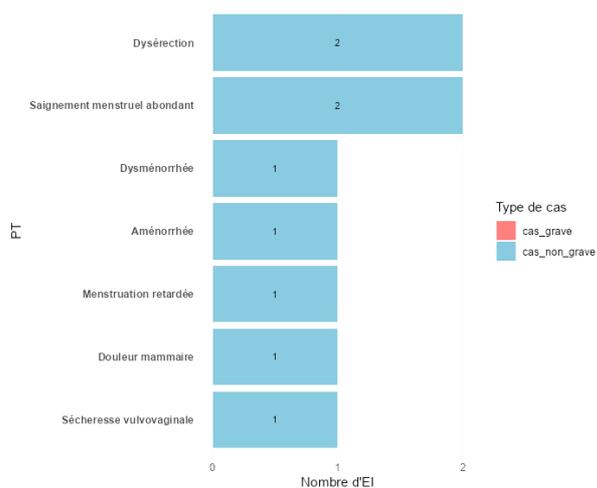
El par SOC : Affections congénitales, familiales et génétiques



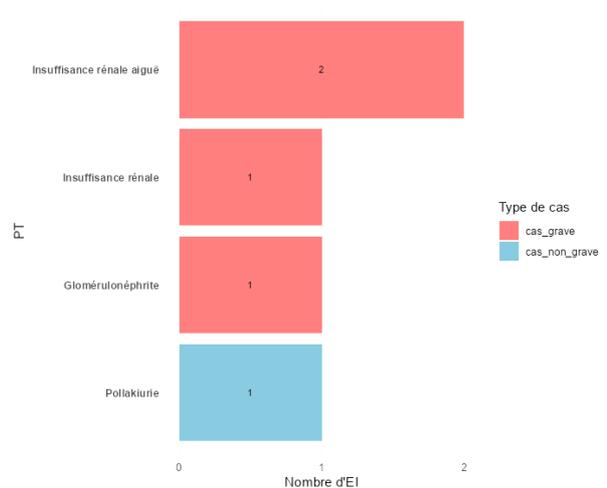
El par SOC : Affections de l'oreille et du labyrinthe

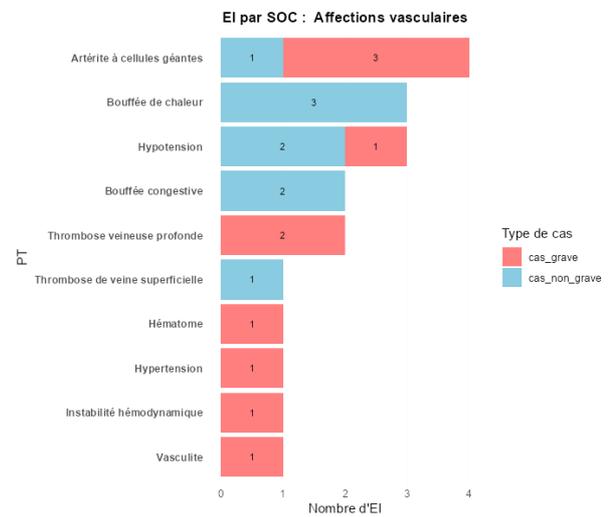
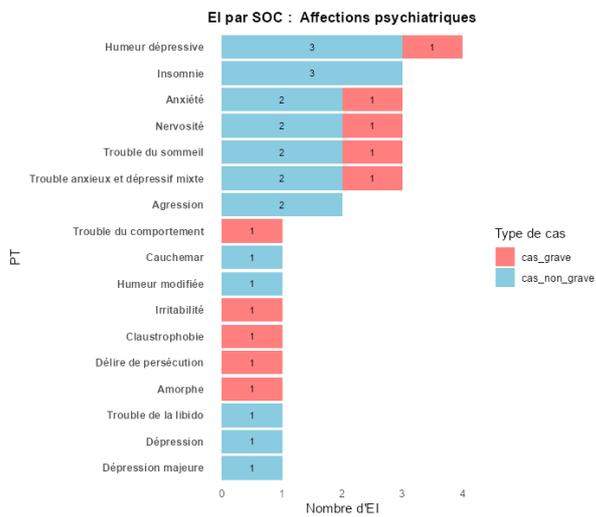
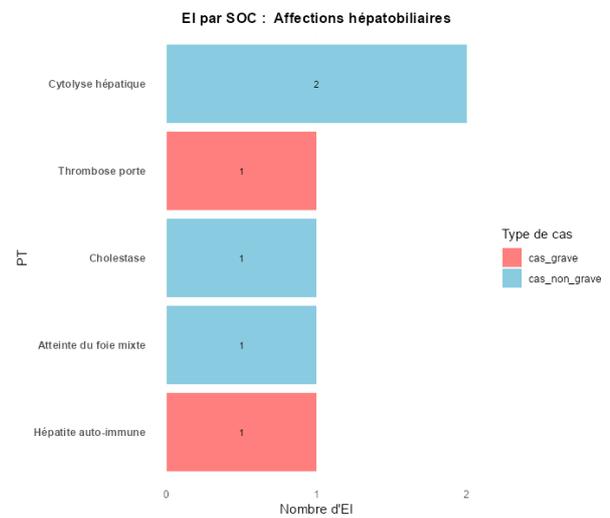
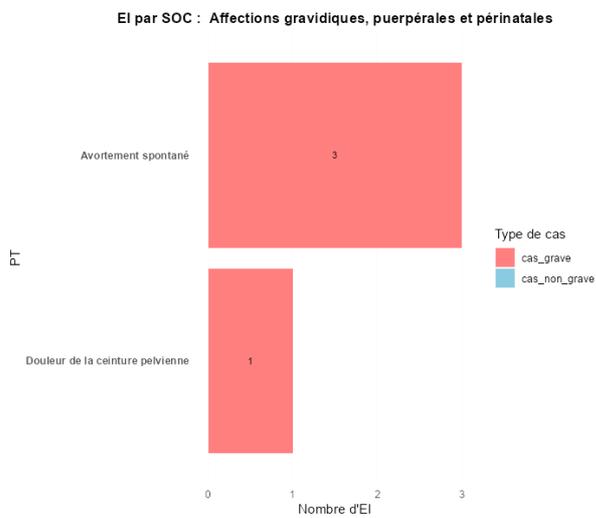
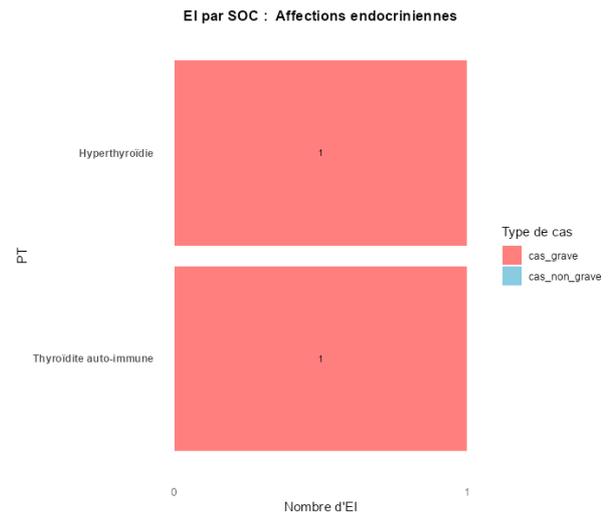
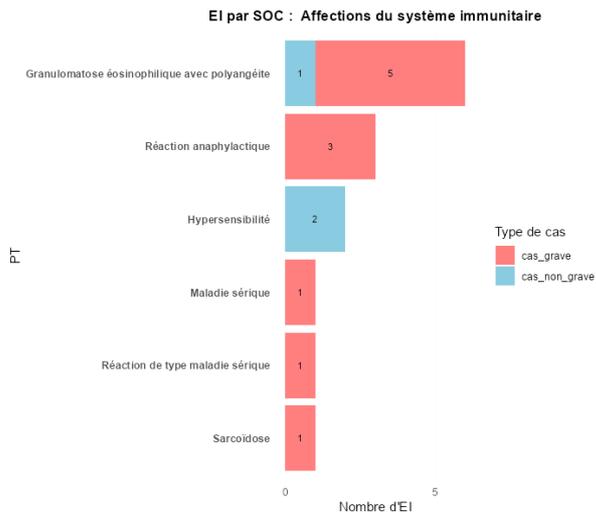


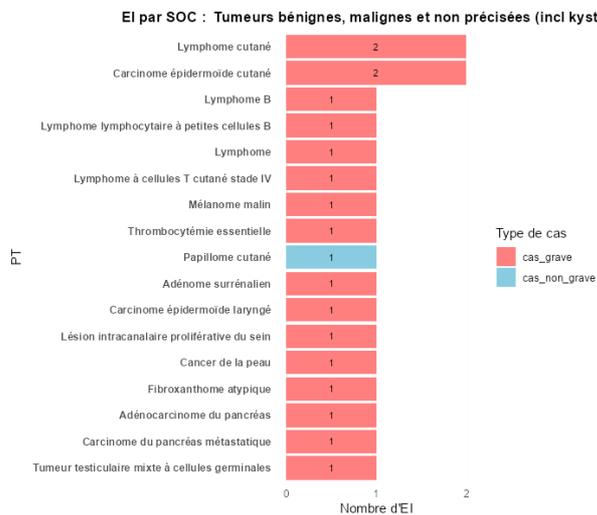
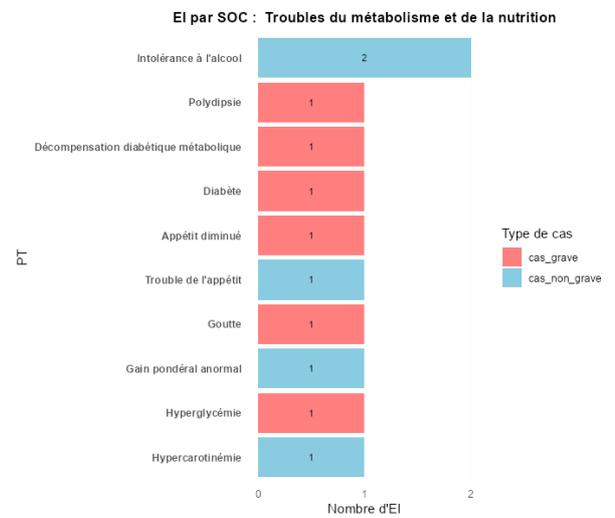
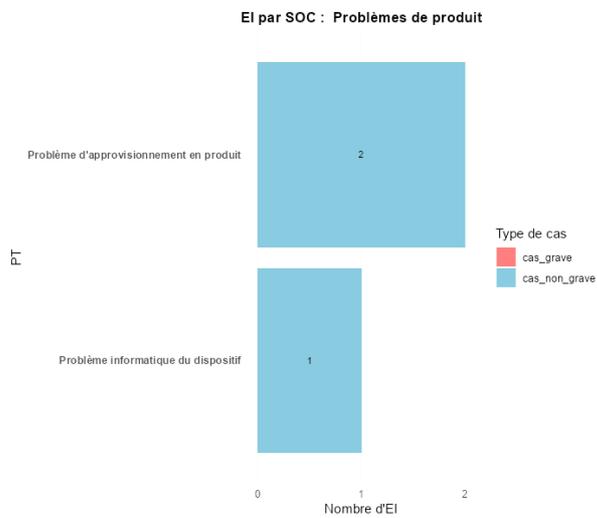
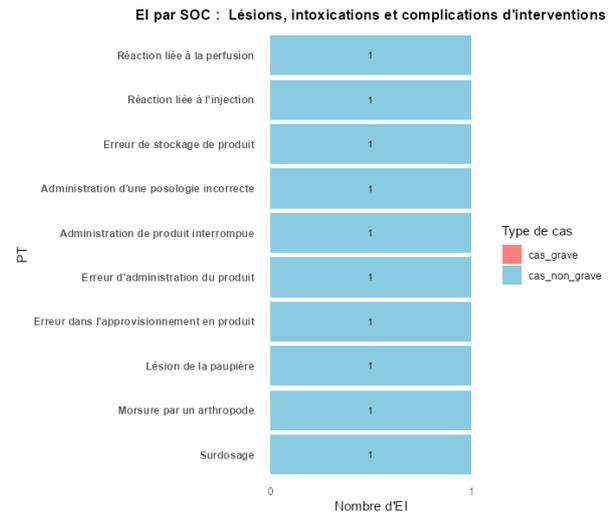
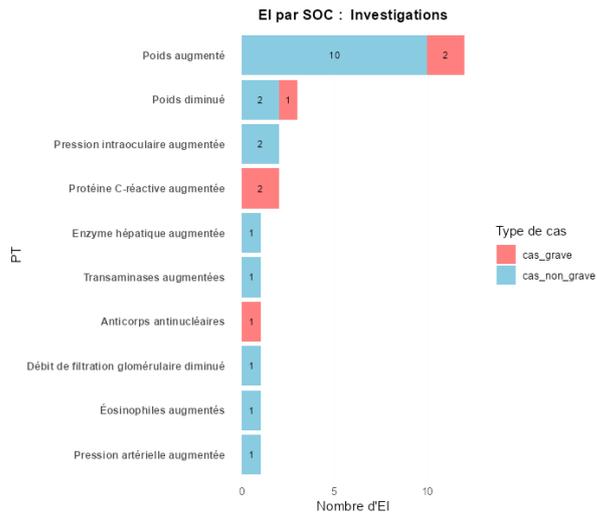
El par SOC : Affections des organes de reproduction et du sein



El par SOC : Affections du rein et des voies urinaires







Annexe 3 - Résultats de la Détection Automatisée du Signal sur la BNPV

Preferential Term (PT)	Nombre de cas (BNPV)	Nombre de cas attendu	FDR (False Discovery Rate)	STATUT DE L'EI	STATUT DU SIGNAL	COMMENTAIRES
Pleuropéricardite	2	0,04	0,004688805	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Suivi de PV standard
Érythème noueux	2	0,32	0,034717964	Non listé	Signal potentiel clos	Suivi de PV standard
Rash avec exfoliation	2	0,18	0,022584237	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Hypersensibilités systémiques identifiées comme risque important dans de PGR
Rosacée	2	0,11	0,014496984	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)	Nouveau signal potentiel	Rash cutané du visage mentionné dans la rubrique 4.8 du RCP - Suivi de PV standard
Kératodermie palmoplantaire	2	0,05	0,006489206	Non listé	Signal potentiel (en association avec le psoriasis)	Suivi de PV standard
Rash papuleux	6	1,85	0,004296432	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Hypersensibilités systémiques identifiées comme risque important dans de PGR
Dermatite	3	0,19	0,002614205	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Suivi de PV standard
Lichen plan	4	0,21	0,000221887	Non listé	Nouveau signal potentiel	Suivi de PV standard
Pelade	4	0,12	3,01588E-05	Non listé	Signal potentiel clos. Proposition de réouverture du signal.	Signal clos lors du PSUSA couvrant la période du 29/09/2020 au 28/03/2021
Eczéma	15	3,69	1,8883E-06	Non listé	Les eczémas paradoxaux constituent un signal potentiel.	Suivi de PV standard
Vitiligo	5	0,14	1,39516E-06	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Suivi de PV standard
Psoriasis	9	0,80	2,7316E-07	Non listé	Signal potentiel clos. Proposition de réouverture du signal.	Demande d'actualisation des données dans le prochain PSUR

Dermatite psoriasiforme	7	0,28	5,93997E-08	Non listé	Signal potentiel clos. Proposition de réouverture du signal.	Demande d'actualisation des données dans le prochain PSUR
Dermatite atopique	5	0,05	9,95445E-09	Non listé	Les eczémas paradoxaux constituent un signal potentiel.	Suivi de PV standard
Granulomatose éosinophilique avec polyangéite	6	0,02	1,30288E-12	Listé en 4.4	Signal potentiel clos. Proposition de réouverture du signal.	Eosinophilie associée à des symptômes cliniques chez les patients asthmatiques identifié comme risque potentiel important dans le PGR
Céphalée	27	19,90	0,01749491	Non listé	Nouveau signal potentiel	Suivi de PV standard
Sensation de brûlure	4	1,10	0,011962759	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Suivi de PV standard
Ulcère aphteux	4	0,82	0,005992882	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Suivi de PV standard
Avortement spontané	3	0,54	0,012920958	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Utilisation chez la femme enceinte identifié comme "informations manquantes" dans le PGR
Éosinophilie	50	5,00	8,89645E-33	Liste en 4.4 et 4.8	Liste en 4.4 et 4.8	Eosinophilie associée à des symptômes cliniques chez les patients asthmatiques identifié comme risque potentiel important dans le PGR
Pseudopolyarthrite rhizomélique	2	0,22	0,025888923	Non listé	Nouveau signal potentiel	Suivi de PV standard
Polyarthrite	2	0,17	0,021961065	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)	Nouveau signal potentiel	Arthralgies cités en rubrique 4.8

Douleur musculosquelettique	3	0,54	0,013136569	Non listé	Peut-être associé aux signaux potentiels "arthrites" et "myalgies"	Suivi de PV standard
Arthrite	3	0,45	0,009831509	Non listé	Nouveau signal potentiel	Suivi de PV standard
Ténosynovite	2	0,06	0,008357268	Non listé	Nouveau signal potentiel	Suivi de PV standard
Affection rhumatismale	2	0,05	0,007117594	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)	Nouveau signal potentiel	Arthralgies cités en rubrique 4.8
Myalgie	19	11,07	0,003787193	Non listé	Nouveau signal potentiel	Suivi de PV standard
Arthralgie	61	8,80	2,71792E-31	Listé en 4.8	Listé en 4.8	Suivi de PV standard
Anévrisme rétinien	1	0,00	0,049833128	Non listé	pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Suivi de PV standard
Œdème palpébral	4	1,77	0,038201852	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Evènements liés à la conjonctivite et la kératite chez les patients atteints de DA listés dans le PGR
Vision trouble	6	2,88	0,023400849	Listé en 4.4	Listé en 4.4	Evènements liés à la conjonctivite et la kératite chez les patients atteints de DA listés dans le PGR
Prurit de l'œil	2	0,14	0,018153011	Listé en 4.8	Listé en 4.8	Evènements liés à la conjonctivite et la kératite chez les patients atteints de DA listés dans le PGR
Trouble de l'œil	2	0,13	0,017738107	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)	Evènements liés à la conjonctivite et la kératite chez les patients atteints de DA listés dans le PGR

Hyperhémie oculaire	3	0,49	0,011257222	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Evènements liés à la conjonctivite et la kératite chez les patients atteints de DA listés dans le PGR
Kératite ulcéralive	2	0,07	0,009447326	Liste en 4.4 et 4.8	Liste en 4.4 et 4.8	Evènements liés à la conjonctivite et la kératite chez les patients atteints de DA listés dans le PGR
Augmentation de la sécrétion lacrymale	3	0,27	0,004757225	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Evènements liés à la conjonctivite et la kératite chez les patients atteints de DA listés dans le PGR
Épisclérite	2	0,03	0,003678766	Non listé	Nouveau signal potentiel	Evènements liés à la conjonctivite et la kératite chez les patients atteints de DA listés dans le PGR
Xérophtalmie	2	0,03	0,003365899	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Evènements liés à la conjonctivite et la kératite chez les patients atteints de DA listés dans le PGR
Sclérite	2	0,03	0,002861497	Non listé	Nouveau signal potentiel	Evènements liés à la conjonctivite et la kératite chez les patients atteints de DA listés dans le PGR
Baisse de l'acuité visuelle	5	0,74	0,000866241	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Evènements liés à la conjonctivite et la kératite chez les patients atteints de DA listés dans le PGR
Conjonctivite non infectieuse	4	0,00	3,95185E-09	Liste en 4.4 et 4.8	Liste en 4.4 et 4.8	Evènements liés à la conjonctivite et la kératite chez les patients atteints de DA listés dans le PGR
Sécheresse oculaire	10	0,41	4,60387E-11	Listé en 4.8	Listé en 4.8	Evènements liés à la conjonctivite et la kératite chez les patients atteints de DA listés dans le PGR

Conjonctivite allergique	7	0,05	6,41548E-13	Listé en 4.8	Listé en 4.8	Evènements liés à la conjonctivite et la kératite chez les patients atteints de DA listés dans le PGR
Kératite	13	0,16	1,23201E-20	Listé en 4.8	Listé en 4.8	Evènements liés à la conjonctivite et la kératite chez les patients atteints de DA listés dans le PGR
Blépharite	22	0,07	2,24645E-47	Listé en 4.8	Listé en 4.8	Evènements liés à la conjonctivite et la kératite chez les patients atteints de DA listés dans le PGR
Nervosité	3	0,71	0,020788998	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Suivi de PV standard
Humeur dépressive	3	0,68	0,018843138	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Suivi de PV standard
Trouble anxieux et dépressif mixte	2	0,05	0,007372794	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Suivi de PV standard
Sarcoïdose pulmonaire	2	0,04	0,005311911	Non listé	Nouveau signal potentiel	Suivi de PV standard
Pneumonie organisée	3	0,18	0,002393857	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Suivi de PV standard
Asthme	7	0,53	2,99894E-06	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Suivi de PV standard
Pneumopathie à éosinophiles	5	0,14	1,29171E-06	Listé en 4.4	Listé en 4.4	Eosinophilie associée à des symptômes cliniques chez les patients asthmatiques identifié comme risque potentiel important dans le PGR
Artérite à cellules géantes	4	0,07	4,20742E-06	Non listé	Nouveau signal potentiel	Suivi de PV standard

Péricardite méningococcique	1	0,00	0,0449342	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Suivi de PV standard
Rhinite	2	0,36	0,038572176	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Suivi de PV standard
Pneumonie à Pneumocystis jirovecii	2	0,28	0,031491315	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Suivi de PV standard
Dermohypodermite	2	0,20	0,024326558	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Suivi de PV standard
Rash pustuleux	4	1,06	0,010881082	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Hypersensibilités systémiques identifiées comme risque important dans le PGR
Herpès	3	0,13	0,001373784	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Herpès buccal mentionné en 4,4 et 4,8
Herpès buccal	4	0,26	0,000405558	Listé en 4.8	Listé en 4.8	Suivi de PV standard
Conjonctivite	68	0,72	3,7897E-109	Liste en 4.4 et 4.8	Liste en 4.4 et 4.8	Evènements liés à la conjonctivite et la kératite chez les patients atteints de DA listés dans le PGR
Protéine C-réactive augmentée	2	0,31	0,034568278	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Suivi de PV standard
Pression intraoculaire augmentée	2	0,04	0,005069662	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Suivi de PV standard
Poids augmenté	12	4,58	0,000610664	Non listé	Nouveau signal potentiel	Demande d'actualisation des données dans le prochain PSUR
Morsure par un arthropode	1	0,00	0,04493016	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Suivi de PV standard
Problème d'approvisionnement en produit	2	0,08	0,01071063	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Suivi de PV standard

Hypercarotinémié	1	0,00	0,044932853	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Suivi de PV standard
Intolérance à l'alcool	2	0,05	0,006670678	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Suivi de PV standard
Gonflement du visage	2	0,37	0,039663128	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Terme proche "angioedème" listé en rubrique 4.8
Xérose	2	0,17	0,021430302	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Suivi de PV standard
Urticaire au site d'injection	2	0,08	0,011722018	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Suivi de PV standard
Récidive de la maladie	3	0,35	0,006991185	Autre (préciser dans commentaires)	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Peut être lié à une inefficacité du traitement
Rash au site d'injection	3	0,23	0,003663817	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Erythème au point d'injection mentionné en rubrique 4.8
Asthénie	26	15,00	0,001047181	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Suivi de PV standard
Érythème au site d'injection	6	0,95	0,000317675	Listé en 4.8	Listé en 4.8	Suivi de PV standard
Œdème au site d'injection	5	0,47	0,000201974	Listé en 4.8	Listé en 4.8	Suivi de PV standard
Hématome au site d'injection	4	0,19	0,000161404	Terme approchant listé (préciser dans commentaires)	œdème et ecchymose au point d'injection mentionné en rubrique 4.8	œdème et ecchymose au point d'injection mentionné en rubrique 4.8
Douleur au site d'injection	15	2,46	2,44939E-08	Listé en 4.8	Listé en 4.8	Suivi de PV standard
Réaction au site d'injection	13	1,70	2,38632E-08	Listé en 4.8	Listé en 4.8	Suivi de PV standard
Réaction paradoxale au médicament	6	0,06	2,88183E-10	Non listé	Les eczémas paradoxaux constituent un	Suivi de PV standard

					signal potentiel.	
Affection aggravée	26	4,83	3,60057E-12	Non listé	pas de signal d'inefficacité médicamenteuse retenu à ce stade de l'enquête	Suivi de PV standard
Tumeur testiculaire mixte à cellules germinales	1	0,00	0,044935547	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Suivi de PV standard
Lymphome à cellules T cutané stade IV	1	0,00	0,044931506	Non listé	Signal potentiel clos	Demande d'actualisation des données dans le prochain PSUR
Carcinome épidermoïde cutané	2	0,09	0,012827229	Non listé	Pas de signal retenu à ce stade de l'enquête	Suivi de PV standard
Lymphome cutané	2	0,01	0,001460701	Non listé	Signal potentiel clos	Demande d'actualisation des données dans le prochain PSUR

Annexe 4 – Séries et rapports de cas inclus dans la revue de la littérature des cas inattendus.

1. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2022;36(9):1409-31.
2. Deschildre A, Abou Taam R, Drummond D, Giovannini-Chami L, Labouret G, Lejeune S, et al. Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adolescents (de 12 ans et plus) sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version courte. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 févr 2022;39(2):179-87.
3. Reco-PNS-FINAL-22.11.23-002.pdf [Internet]. [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.sforl.org/wp-content/uploads/2023/11/Reco-PNS-FINAL-22.11.23-002.pdf>
4. Production Scientifique [Internet]. SFORL. [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.sforl.org/production-scientifique/>
5. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *The Lancet Respiratory Medicine*. 1 juill 2016;4(7):549-56.
6. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP

SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *The Lancet*. 2 nov 2019;394(10209):1638-50.

7. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 1 oct 2021;9(10):1141-53.
8. Cai S, Xu S, Lou H, Zhang L. Comparison of Different Biologics for Treating Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Network Analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 1 juill 2022;10(7):1876-1886.e7.
9. Avis d'efficience de la HAS relatif à la prescription de DUPIXENT pour le traitement des adultes atteints de polypose nasosinusienne sévère insuffisamment contrôlée par des corticoïdes systémiques et la chirurgie. [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/dupixent_pns_16062020_avis_economique_biffe.pdf
10. Cagnet M. Haute Autorité de santé.
11. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>
12. Epitools - Calculer les limites de confiance pour un éc ... [Internet]. [cité 3 juin 2024]. Disponible sur: <https://epitools.ausvet.com.au/ciproportion?page=CIProportion&lang=fr>
13. Mohan GC, Silverberg JI. Association of Vitiligo and Alopecia Areata With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 1 mai 2015;151(5):522-8.
14. Shimodaira Y, Takahashi S, Iijima K. Anti-IL-4Ralpha monoclonal antibody dupilumab mimics ulcerative colitis: a case report. *BMC Gastroenterol*. 8 mai 2021;21(1):207.
15. Binion D, Feagan BG, Mortensen E, Laws E, Maloney J, Martincova R, et al. S212 A Phase 2 Study Design to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Therapy Compared With Placebo in Adults With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis With an Eosinophilic Phenotype. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. oct 2023;118(10S):S159.
16. Carlé C, Bost C, Cosquer GL, Fortenfant F. Avancées dans le diagnostic biologique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 mai 2024;2024(562):58-64.
17. Masson E. EM-Consulte. [cité 12 juill 2024]. Induction de maladies inflammatoires systémiques sous traitement par dupilumab. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1668926/article/induction-de-maladies-inflammatoires-systemiques-s>
18. Barratt J, Cronin K, Adame M, Goodwin B, Tripple J. ATYPICAL CASE OF DUPILUMAB ASSOCIATED EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS WITH OCULAR INVOLVEMENT. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1 nov 2023;131(5):S134-5.
19. Cheng X, Wang F, Li H. Purtscher-Like Retinopathy in a Patient of Atopic Dermatitis Associated with Dupilumab Use: A Case Report. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2023;0(0):1-5.
20. Duhamel N, Rocher F, Dugourd PM, Terrier B, Martis N. Artérite à cellules géantes induite par le dupilumab. *La Revue de Médecine Interne*. 1 juin 2023;44:A156-7.
21. Bridgwood C, Wittmann M, Macleod T, Watad A, Newton D, Bhan K, et al. T Helper 2 IL-4/IL-13 Dual Blockade with Dupilumab Is Linked to Some Emergent T Helper 17-Type Diseases, Including Seronegative Arthritis and Enthesitis/Enthesopathy, but Not to Humoral Autoimmune Diseases. *Journal of Investigative Dermatology*. 1 oct 2022;142(10):2660-7.

22. Tisseau des Escotais J, Taillé C, Merindol J, Groh M, Smets P, Boudjemaa A, et al. Induction de maladies inflammatoires systémiques sous traitement par dupilumab. *La Revue de Médecine Interne*. 1 juin 2024;45:A127.
23. Schuster J, Georas SN. Dupilumab-Associated Sarcoidosis: Review of a Case and Consideration of Potential Mechanisms. 2024;C32. ALL THAT WHEEZES (AND THEN SOME): CASE STUDIES, A5317-A5317.
24. Belhomme N, Gaignon T, Jouneau S, Misery L, Abasq-Thomas C, Cador B, et al. Drug-induced granulomatosis is dupilumab the new kid on the block? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 34(7), e312-e313. 2020;
25. Eosinophilic pleural effusion and stroke with cutaneous vasculitis: Two cases of dupilumab-induced hypereosinophilia - Lommatzsch - 2021 - Allergy - Wiley Online Library [Internet]. [cité 27 mai 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.14964>
26. Padidam S, Raiji V, Moorthy R, Oliver A, Do B. Association of Dupilumab with Intraocular Inflammation. *Ocular Immunology and Inflammation*. 4 juill 2022;30(5):1068-73.
27. Wu D, Daniel BS, Lai AJX, Wong N, Lim DKA, Murrell DF, et al. Dupilumab-associated ocular manifestations: A review of clinical presentations and management. *Survey of Ophthalmology*. 1 sept 2022;67(5):1419-42.
28. Gelato F, Mastorino L, Cavalla P, Quaglino P, Cavaliere G, Vercellino M, et al. Onset of multiple sclerosis in a patient on dupilumab therapy for atopic dermatitis: A case report. *Dermatol Ther*. oct 2022;35(10):e15740.
29. Laageide L, Verhave B, Samkoff L, Looney R, Beck L. Relapsing-remitting multiple sclerosis arising in a patient with atopic dermatitis on dupilumab. *JAAD Case Rep*. 15 juill 2021;15:33-5.
30. Esposito M, De Berardinis A, Totaro R, Fargnoli MC. Dupilumab in patients with moderate to severe atopic dermatitis and multiple sclerosis. *JAAD Case Reports*. 1 janv 2023;31:1-5.
31. FREY S, KENDZIORA B, HOLCH JW, LINDNER L, FRENCH LE, WOLLENBERG A. Immune Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Atopic Dermatitis Treated with Dupilumab. *Acta Derm Venereol*. 9 mars 2021;101(3):960.
32. Libert EP, Thomas C, Aubert H, Barbarot S. Intérêt du dupilumab dans les eczéma sévères associés aux déficits immunitaires primitifs. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie - FMC*. 1 nov 2022;2(8, Supplement 1):A235.
33. Cottin V. Eosinophilic Pneumonia. In: Cottin V, Richeldi L, Brown K, McCormack FX, éditeurs. *Orphan Lung Diseases: A Clinical Guide to Rare Lung Disease* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2023 [cité 28 mai 2024]. p. 277-309. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-031-12950-6_17
34. Bach MS, Keeling BH, Yim E. A case of leukocytoclastic vasculitis in a patient on dupilumab. *JAAD Case Reports*. 1 déc 2023;42:49-51.
35. Nishiyama Y, Koya T, Nagano K, Abe S, Kimura Y, Shima K, et al. Two cases of dupilumab-associated eosinophilic pneumonia in asthma with eosinophilic chronic rhinosinusitis: IL-5-driven pathology? *Allergology International*. 2022;71(4):548-51.
36. Tamura T, Okano H, Koyanagi T, Umeno T, Nishii K, Kuyama S. A Case of Dupilumab-Induced Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Internal Medicine*. 2024;advpub.

37. Rosso C, De Corso E, Conti V, Nitro L, Saibene AM, Parazzini E, et al. Switching of biological therapy to dupilumab in comorbid patients with severe asthma and CRSwNP. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1 juin 2024;281(6):3017-23.
38. Uchida H, Kamata M, Watanabe A, Agematsu A, Nagata M, Fukaya S, et al. Dupilumab Improved Alopecia Areata in a Patient with Atopic Dermatitis: A Case Report. *Acta Dermato-Venereologica* [Internet]. 2019 [cité 28 mai 2024]; Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Dupilumab-Improved-Alopecia-Areata-in-a-Patient-A-Uchida-Kamata/8978bf06ce4950554c16bd2735ededdd6721550a>
39. Guttman-Yassky E, Renert-Yuval Y, Bares J, Chima M, Hawkes JE, Gilleaudeau P, et al. Phase 2a randomized clinical trial of dupilumab (anti-IL-4R α) for alopecia areata patients. *Allergy*. 2022;77(3):897-906.
40. Fowler E, Silverberg JI, Fox JD, Yosipovitch G. Psoriasiform Dermatitis After Initiation of Treatment with Dupilumab for Atopic Dermatitis. *Dermatitis*. juin 2019;30(3):234-6.
41. Brumfiel CM, Patel MH, Zirwas MJ. Development of psoriasis during treatment with dupilumab: A systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 mars 2022;86(3):708-9.
42. Psoriasiform dermatitis during dupilumab treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in children - Parker - 2021 - *Pediatric Dermatology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 28 mai 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pde.14820>
43. Quint T, Brunner PM, Sinz C, Steiner I, Ristl R, Vigl K, et al. Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis in an Austrian Cohort-Real-Life Data Shows Rosacea-Like Folliculitis. *Journal of Clinical Medicine*. avr 2020;9(4):1241.
44. Jo CE, Finstad A, Georgakopoulos JR, Piguet V, Yeung J, Drucker AM. Facial and neck erythema associated with dupilumab treatment: A systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 mai 2021;84(5):1339-47.
45. Heibel HD, Hendricks AJ, Foshee JP, Shi VY. Rosacea associated with dupilumab therapy. *Journal of Dermatological Treatment*. 2 janv 2021;32(1):114-6.
46. Owji S, Ungar B, Dubin DP, Poplausky D, Young JN, Ghalili S, et al. No association between dupilumab use and short-term cancer development in atopic dermatitis patients. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 1 mai 2023;11(5):1548-51.
47. Tsai JH, Tsai TF. A Review of Dupilumab-Induced Adverse Events to Dermatologists and the Potential Pathogenesis in the Treatment of Atopic Dermatitis. *Dermatitis*®. févr 2024;35(1):24-42.
48. Rowane M, Valencia R, Schend J, Jhaveri D, Hostoffer R. Something to Sweat About: Two Cases of Dupilumab-Induced Hyperhidrosis and Bromhidrosis. *Allergy & Rhinol (Providence)*. 1 janv 2020;11:2152656720927703.
49. Mizukawa Y, Sato Y, Ohyama M, Shiohara T. Restoration of sweating disturbance in atopic dermatitis treated with dupilumab. *Journal of Dermatological Science*. 1 oct 2020;100(1):79-81.
50. Kern L, Kleinheinrich L, Feldmann R, Sator P, Stella A, Breier F. Dupilumab-Induced Lichen Planus: A Case with Oral and Cutaneous Eruptions. *Case Rep Dermatol*. 30 nov 2022;14(3):356-61.
51. Kim TE, Shin MK. De novo case of lichenoid eruption following dupilumab treatment. *JAAD Case Rep*. 26 mai 2021;13:71-2.
52. Rehan Z, Pratt MD, Teo I, Petkiewicz S, Ayroud Y, Evans J, et al. Lichenoid-granulomatous drug reactions to dupilumab: A report of 2 cases. *JAAD Case Reports*. 1 mars 2023;33:13-6.

53. Pousti BT, Jin A, Sklovar L, Savage KT, Zhai LL, Mollanazar NK, et al. Dupilumab for the Treatment of Lichen Planus. *Cutis*. avr 2021;107(4):E8-10.
54. Kazemi S, Murphrey M, Hawkes JE. Rapid resolution of widespread cutaneous lichen planus and generalized pruritus in an elderly patient following treatment with dupilumab. *JAAD Case Rep*. déc 2022;30:108-10.
55. Mital R, Gray A, Minta A, Almhana F, Amin S, Hydol-Smith J, et al. Novel and Off-Label Biologic Use in the Management of Hidradenitis Suppurativa, Pyoderma Gangrenosum, Lichen Planus, and Seborrheic Dermatitis: A Narrative Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. janv 2023;13(1):77-94.
56. Dubin DP, Yassky D, Poplousky D, Young JN, Tan KJ, Gulati N. Dupilumab to treat drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A case series. *J Allergy Clin Immunol Pract*. déc 2023;11(12):3789-91.
57. Valido K, Patel V, Murphy MJ, Junejo MH, Patel DK, Deutsch A, et al. Treatment of prolonged drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome with dupilumab using a molecularly-guided approach. *JAAD Case Reports*. 1 juin 2024;48:49-53.
58. Shen C, Wu N, Liu Yang L, Wang B, Liu T, Tao J. Dupilumab as an Effective Therapy for Corticosteroid-Dependent/Resistant Type 2 Inflammation-Related Cutaneous Adverse Reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 4 oct 2023;0.
59. Park A, Wong L, Lang A, Kraus C, Anderson N, Elsensohn A. Cutaneous T-cell lymphoma following dupilumab use: a systematic review. *International Journal of Dermatology*. 2023;62(7):862-76.
60. Boesjes CM, van der Gang LF, Bakker DS, ten Cate TA, Spekhorst LS, de Graaf M, et al. Dupilumab-Associated Lymphoid Reactions in Patients With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatology*. 1 nov 2023;159(11):1240-7.
61. Tosca MA, Olcese R, Girosi D, Casalini E, Scaglione M, Ciprandi G. Hyperthyroidism in a 15-year-old adolescent treated with Dupilumab for severe allergic asthma and atopic dermatitis. *Allergologia et Immunopathologia*. 1 mai 2023;51(3):181-5.
62. Kurokawa Y, Oikawa Y, Shimada A, Yajima K. Dupilumab-related type 1 diabetes in a patient with atopic dermatitis: a case report. *Diabetol Int*. 1 janv 2022;13(1):300-3.
63. Blaylock TC, Leon D. Dupilumab-Related Diabetes Mellitus With Reversal of Symptoms in a Non-genetically Predisposed Patient. *Cureus*. janv 2024;16(1):e53080.
64. Su VYF, Chen TJ, Yeh CM, Chou KT, Hung MH, Chu SY, et al. Atopic dermatitis and risk of ischemic stroke: A nationwide population-based study. *Annals of Medicine*. 1 mars 2014;46(2):84-9.
65. Yuan M, Cao WF, Xie XF, Zhou HY, Wu XM. Relationship of atopic dermatitis with stroke and myocardial infarction: A meta-analysis. *Medicine*. déc 2018;97(49):e13512.
66. Jung HJ, Lee DH, Park MY, Ahn J. Cardiovascular comorbidities of atopic dermatitis: using National Health Insurance data in Korea. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 22 sept 2021;17(1):94.
67. Silverberg JI. Association between adult atopic dermatitis, cardiovascular disease, and increased heart attacks in three population-based studies. *Allergy*. oct 2015;70(10):1300-8.
68. Ivert LU, Johansson EK, Dal H, Lindelöf B, Wahlgren CF, Bradley M. Association Between Atopic Dermatitis and Cardiovascular Disease: A Nationwide Register-based Case-control Study from Sweden. *Acta Derm Venereol*. 1 sept 2019;99(10):865-70.

69. Huang J, Gui Y, Wu J, Xie Y. Investigating the association of atopic dermatitis with ischemic stroke and coronary heart disease: A mendelian randomization study. *Front Genet* [Internet]. 30 août 2022 [cité 31 mai 2024];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2022.956850/full>
70. Marshall VD, Moustafa F, Hawkins SD, Balkrishnan R, Feldman SR. Cardiovascular Disease Outcomes Associated with Three Major Inflammatory Dermatologic Diseases: A Propensity-Matched Case Control Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. déc 2016;6(4):649-58.
71. Drucker AM, Qureshi AA, Dummer TJB, Parker L, Li WQ. Atopic dermatitis and risk of hypertension, type 2 diabetes, myocardial infarction and stroke in a cross-sectional analysis from the Canadian Partnership for Tomorrow Project. *Br J Dermatol*. oct 2017;177(4):1043-51.
72. Thelen JC, van Zelst CM, van Brummelen SE, Rauh S, in 't Veen JCCM, Kappen JH, et al. Efficacy and safety of dupilumab as add-on therapy for patients with severe asthma: A real-world Dutch cohort study. *Respiratory Medicine*. 1 janv 2023;206:107058.
73. Zayed Y, Kheiri B, Banifadel M, Hicks M, Aburahma A, Hamid K, et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Asthma*. 3 oct 2019;56(10):1110-9.
74. Marko M, Pawliczak R. Skin infections during dupilumab monotherapy in moderate-to-severe atopic dermatitis – a meta-analysis of randomized clinical trials. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2 janv 2024;20(1):121-34.
75. Ferrucci SM, Tavecchio S, Ceresa A, Angileri L, Berti E, Marzano AV, et al. Which Factors Are Associated with Persistence of Depressive and Anxiety Symptoms in Patients Affected by Atopic Dermatitis despite 2-Year Treatment with Dupilumab? *Journal of Clinical Medicine*. janv 2024;13(7):1980.
76. Ferrucci SM, Tavecchio S, Nicolini G, Angileri L, Ceresa A, Del Tordello G, et al. Mental health in patients affected by atopic dermatitis: which effects of treatment with dupilumab? *International Clinical Psychopharmacology*. mai 2024;39(3):201.
77. Yildirim AM, Pradhan T, Zinn ZA. Dupilumab treatment for atopic dermatitis is associated with decreased utilization of psychostimulants for attention deficit hyperactivity disorder: A retrospective cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 avr 2023;88(4):956-8.
78. Martora F, Patruno C, D'Ascenzo S, Napolitano M. Injection site reactions after dupilumab or tralokinumab for atopic dermatitis. *Journal of Dermatological Treatment*. 31 déc 2024;35(1):2304027.
79. Deimling M von, Koehler TC, Frye BC, Maerker-Hermann E, Venhoff N. Two cases with new onset of ANCA-positive eosinophilic granulomatosis with polyangiitis under treatment with dupilumab: coincidence or causality? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 avr 2023;82(4):580-2.
80. Foti C, Romita P, Ambrogio F, Manno C, Filotico R, Cassano N, et al. Treatment of Severe Atopic Dermatitis with Dupilumab in Three Patients with Renal Diseases. *Life (Basel)*. 30 nov 2022;12(12):2002.
81. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 27 juin 2013;368(26):2455-66.
82. Hughes CD, Nathan J, Mathew L, Pink AE, Woolf RT, Smith C, et al. Characterization of a Musculoskeletal Syndrome of Enthesitis and Arthritis in Patients With Atopic Dermatitis Treated With Dupilumab, an Interleukin-4/13 Inhibitor. *Arthritis Rheumatol*. oct 2023;75(10):1793-7.
83. Johansson EK, Ivert LU, Bradley B, Lundqvist M, Bradley M. Weight gain in patients with severe atopic dermatitis treated with dupilumab: a cohort study. *BMC Dermatol*. 22 sept 2020;20(1):8.

84. Reale M, Licci G, Orlando P, Matucci A, Trabalzini F, Maggiore G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in the treatment of CRSwNP in the real-life setting: a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 19 mai 2024 [cité 3 juin 2024]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00405-024-08725-7>
85. Alvarez-Argote S, Almeida VA, Knas MC, Buday SL, Patterson M, O'Meara CC. Global IL4R α blockade exacerbates heart failure after an ischemic event in mice and humans. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. mai 2024;326(5):H1080-93.
86. Romano C. Safety and Effectiveness of Dupilumab in Prurigo Nodularis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 20 avr 2021;31(2):162-3.
87. Ke D, Diao Q, Zhou Y, Tao X, Zhang Z, Wen Y. Dupilumab for the treatment of severe atopic dermatitis in a 19-year-old man with Duchenne muscular dystrophy accompanied by heart failure: A case report. *Dermatologic Therapy*. 2022;35(6):e15390.
88. Chen H, Zhuo C, Zheng L. Assessing Causal Associations of Atopic Dermatitis With Heart Failure and Other Cardiovascular Outcomes: A Mendelian Randomization Study. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 15 juin 2022 [cité 26 août 2024];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/cardiovascular-medicine/articles/10.3389/fcvm.2022.868850/full>
89. Ascott A, Mulick A, Yu AM, Prieto-Merino D, Schmidt M, Abuabara K, et al. Atopic eczema and major cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 mai 2019;143(5):1821-9.
90. Gabet A, Grave C, Isnard R, Pousset F, Blacher J, Olié V. Epidémiologie de l'insuffisance cardiaque hospitalisée en France en 2022 et évolutions depuis 2012. *Journal of Epidemiology and Population Health*. 1 mars 2024;72:202366.
91. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*. 2018;73(6):1284-93.
92. Kychygina A, Cassagne M, Tauber M, Galiacy S, Paul C, Fournié P, et al. Dupilumab-Associated Adverse Events During Treatment of Allergic Diseases. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 1 juin 2022;62(3):519-33.
93. Caminati M, Olivieri B, Dama A, Micheletto C, Paggiaro P, Pinter P, et al. Dupilumab-induced hypereosinophilia: review of the literature and algorithm proposal for clinical management. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 3 juill 2022;16(7):713-21.
94. Castro Mario, Corren Jonathan, Pavord Ian D., Maspero Jorge, Wenzel Sally, Rabe Klaus F., et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine*. 28 juin 2018;378(26):2486-96.
95. Rabe Klaus F., Nair Parameswaran, Brusselle Guy, Maspero Jorge F., Castro Mario, Sher Lawrence, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *New England Journal of Medicine*. 28 juin 2018;378(26):2475-85.
96. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, Pavord ID, Papi A, Bourdin A, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 1 janv 2022;10(1):11-25.
97. [dupixent-epar-product-information_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_en.pdf) [Internet]. [cité 19 avr 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_en.pdf
98. Escolà H, Figueras-Nart I, Bonfill-Orti M, Coll Puigserver N, Martín-Santiago A, Rodríguez Serna M, et al. Dupilumab for atopic dermatitis during pregnancy and breastfeeding: Clinical experience in 13 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. sept 2023;37(9):e1156-60.

99. Khamisy-Farah R, Damiani G, Kong JD, Wu JH, Bragazzi NL. Safety profile of Dupilumab during pregnancy: a data mining and disproportionality analysis of over 37,000 reports from the WHO individual case safety reporting database (VigiBase™). Eur Rev Med Pharmacol Sci. sept 2021;25(17):5448-51.
100. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podesek M, Stephenson MD, Fisher J, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. The Lancet. 1 mai 2021;397(10285):1658-67.
101. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Håberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. BMJ. 20 mars 2019;364:l869.
102. Rao M, Grove D, Haggstrom A. A rare presentation of herpes simplex virus encephalitis occurring in a pediatric patient on dupilumab for atopic dermatitis. Pediatr Dermatol. 2022;39(2):288-90.
103. Shi JQ, Dong XS, Zhang LL, Liu ZH. Herpes simplex virus encephalitis in atopic dermatitis patients and responses to dupilumab: A real association or a chance occurrence? Pediatric Dermatology. 2022;39(5):848-9.
104. Guttman-Yassky E, Krueger JG. Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum? Curr Opin Immunol. oct 2017;48:68-73.
105. Héron E, Bourcier T. Sclérites et épisclérites. Journal Français d'Ophtalmologie. 1 oct 2017;40(8):681-95.

Annexe 5 : Lien du résumé des caractéristiques du produit du princeps (dernière mise à jour 16/01/2018) et notice.

https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_fr.pdf

Annexe 6 : Tableau comparatif montrant l'évolution des RCP du DUPIXENT® dans le temps

<p>1. Notifications are issued for type I variations and Article 61(3) notifications (unless part of a group including a type II variation or extension application or a worksharing application). Opinions are issued for all other procedures.</p> <p>2. A Commission decision (CD) is issued for procedures that affect the terms of the marketing authorisation (e.g. summary of product characteristics, annex II, labelling, package leaflet). The CD is issued within two months of the opinion for variations falling under the scope of Article 23.1a(a) of Regulation (EU) No. 712/2012, or within one year for other procedures.</p> <p>3. SmPC (Summary of Product Characteristics), Annex II, Labelling, PL (Package Leaflet).</p>					
Application number	Scope	Opinion/ Notification ¹ issued on	Commission Decision Issued ² / amended on	Product Information affected ³	Summary

II/0078	Update of sections 4.2 of the SmPC in order to allow the use of the Dupixent Prefilled Pen presentations for patients aged 2 to < 12 years of age based on final results of the R668-AD-1434 sub-study; this is an interventional open-label sub-study which purpose is to evaluate the PK, safety, immunogenicity, and efficacy of repeat doses of dupilumab (200 mg Q4W, 300 mg Q4W, and 200 mg Q2W) administered SC using a PFP with a skin pinch in children ≥2 to <12 years of age. The Package Leaflet is updated accordingly. In addition, the MA took the opportunity to update the list of local representatives in the Package Leaflet. C.1.4 - Change(s) in the SPC, Labelling or PL due to new quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data	21/03/2024	19/04/2024	SmPC and PL	The applicant supported the introduction of the pre-filled pen (PFP) for patients aged 2 to < 12 years of age with the final results of R668-AD-1434 sub-study. Based on the provided data on pharmacokinetics, safety, immunogenicity, and efficacy of repeat doses of Dupixent, there are no new safety findings or differences between age and weight cohorts. The safety profile is consistent with the known safety profile of Dupixent. The administration via PFP seems to be well tolerated in children aged ≥2 to <12 years. In conclusion, the study results substantiate the safe and efficient use of the PFP in patients ≥2 to <12 years. For more information, please refer to the Summary of Product Characteristics.
IA/0085	B.II.e.5.b - Change in pack size of the finished product - Deletion of a pack size(s)	08/04/2024		SmPC, Labelling and PL	
II/0072	Update of sections 4.8, 5.1 and 5.2 of the SmPC in order to update the safety and efficacy information relevant to patients with hand and foot Atopic Dermatitis based on the results from study R668-AD-1924. This is a Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients with Moderate-to-Severe Atopic Hand and Foot Dermatitis. C.1.4 - Change(s) in the SPC, Labelling or PL due to new quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data	31/08/2023	19/04/2024	SmPC	The efficacy and safety of dupilumab have been assessed in a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled R668-AD-1924 study investigating the efficacy and safety of dupilumab monotherapy over 16 weeks in adult and adolescent patients with moderate-to-severe atopic hand and foot dermatitis. The study met all pre-specified efficacy endpoints that assessed skin lesions and other domains of atopic hand and foot dermatitis. No specific safety concern arises from the safety data collected in adolescents. The safety data resulting from the study suggests that dupilumab is well tolerated in patients with hand and foot dermatitis and is overall consistent with the known safety profile in the AD study populations and AD patients. This information has been reflected in section 4.8, 5.1 and 5.2 of the SmPC. For more information, please refer to the Summary of Product Characteristics.
IB/0075	C.1.7.b - Deletion of - a strength	28/07/2023	19/04/2024	SmPC, Annex II, Labelling and PL	

II/0071	Update of section 4.8 of the SmPC in order to support the longer-term (5-year) safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe Atopic Dermatitis (AD) based on final results from study R668-AD-1225 listed as a specific PASS category 3 study in the RMP. The study R668-AD-1225 was a phase 3, multicenter, open-label extension (OLE) study of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD) who had previously participated in dupilumab clinical trials. The main objective of this study is to assess the long-term safety of dupilumab administered in adult patients with AD. C.I.4 - Change(s) in the SPC, Labelling or PL due to new quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data	15/06/2023	19/04/2024	SmPC	Long term safety of dupilumab have been assessed in the open-label extension study R668-AD-1225 which enrolled adult study subjects with moderate-to-severe Atopic Dermatitis (AD) who had previously participated in controlled studies of dupilumab. The submitted results are consistent with the known safety profile in adults with moderate-to-severe AD. This information has been reflected in section 4.8 of the SmPC. For more information, please refer to the Summary of Product Characteristics.
II/0068	Update of sections 4.8 and 5.1 of the SmPC to include long-term safety and efficacy information in children based on final results from study LTS14424 - EXCURSION. This is an interventional one-year study, to evaluate the long-term safety and tolerability of dupilumab in children 6 to 11 years of age with asthma, who participated in a previous dupilumab asthma clinical study EFC14153.	14/04/2023	19/04/2024	SmPC	Long term safety and efficacy of dupilumab have been assessed in the open-label extension study EXCURSION in children 6 to 11 years of age with moderate-to-severe asthma who previously participated in the parent study VOYAGE. The submitted results are consistent with the efficacy and safety data results from the parent study. This information has been reflected in sections 4.8 and 5.1 of the SmPC. For more information, please refer to the Summary of Product Characteristics.

II/0060	<p>Extension of indication to include treatment of severe atopic dermatitis in paediatric patients from 6 months to <6 years of age based on final results from Study R668-AD-1539; this is a phase 2/3 study investigating the pharmacokinetics, safety, and efficacy of dupilumab in patients aged ≥ 6 Months to <6 years with moderate-to-severe atopic dermatitis. As a consequence, sections 4.1, 4.2, 4.4, 4.8, 5.1, 5.2 of the SmPC are updated. The Package Leaflet is updated in accordance. Version 9.0 of the RMP has also been approved. The variation leads to amendments to the Summary of Product Characteristics and Package Leaflet and to the Risk Management Plan (RMP). Amendments to the marketing authorisation. In view of the data submitted with the variation, amendments to Annex(es) I and IIIB and to the Risk Management Plan are recommended. Paediatric data Furthermore, the CHMP reviewed the available paediatric data of studies subject to the agreed Paediatric Investigation Plan P/0329/2021 and the results of these studies are reflected in the Summary of Product Characteristics (SmPC) and, as appropriate, the Package Leaflet. C.I.6.a - Change(s) to therapeutic indication(s) - Addition of a new therapeutic indication or modification of an approved one.</p>	26/01/2023	15/03/2023	SmPC and PL	Please refer to Scientific Discussion 'Dupixent-H-C-004390-II-0060'.
---------	--	------------	------------	-------------	--

II/0062	<p>Extension of indication to include treatment of eosinophilic esophagitis (EoE) in adults and adolescents 12 years and older, weighing at least 40 kg, who are inadequately controlled by, are intolerant to, or who are not candidates for conventional medicinal therapy, based on the pivotal Study R668-EE-1774. This is an ongoing phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-part (A, B, C) safety and efficacy study with an initial 24-week treatment period in adults (≥ 18 years of age) and adolescents (≥ 12 to < 18 years of age) with EoE, and which includes an extended treatment period to a total of 52 weeks. As a consequence, sections 4.1, 4.2, 4.8, 5.1, and 5.2 of the SmPC are updated. The Package Leaflet is updated in accordance. Version 8.2 of the RMP has also been approved. The variation leads to amendments to the Summary of Product Characteristics and Package Leaflet and to the Risk Management Plan (RMP). Amendments to the marketing authorisation In view of the data submitted with the variation, amendments to Annex(es) I and IIIB and to the Risk Management Plan are recommended. Paediatric data Furthermore, the CHMP reviewed the available paediatric data of studies subject to the agreed Paediatric Investigation Plan P/0361/2021 and the results of these studies are reflected in the Summary of Product Characteristics (SmPC) and, as appropriate, the Package Leaflet. Similarity with authorised orphan medicinal products The CHMP by consensus is of the opinion that Dupixent is not similar to Jorveza within the meaning of Article 3 of Commission Regulation (EC) No. 847/200. See appendix 1. C.I.6.a - Change(s) to therapeutic indication(s) - Addition of a new therapeutic indication or modification of an approved one</p>	15/12/2022	23/01/2023	SmPC and PL	Please refer to Scientific Discussion 'Dupixent-H-C-004390-II-0062'
T/0067	Transfer of Marketing Authorisation	21/11/2022	16/12/2022	SmPC, Labelling and PL	

II/0063	<p>Extension of indication to include treatment of adults with moderate to severe prurigo nodularis (PN) who are candidates for systemic therapy, based on results from studies EFC16459 and EFC16460 (PRIME and PRIME2); these are two phase 3, 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, parallel group studies undertaken to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients 18 years of age and older with moderate to severe PN, who are inadequately controlled on topical prescription therapies or when those therapies are not advisable. As a consequence, sections 4.1, 4.2, 4.4, 4.8, 5.1, 5.2 and 6.1 of the SmPC are updated. The Package Leaflet is updated in accordance. Version 8.1 of the RMP has also been approved. Furthermore, the PI is brought in line with the current excipients guideline. The variation leads to amendments to the Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet and to the Risk Management Plan (RMP). Amendments to the marketing authorisation In view of the data submitted with the variation, amendments to Annexes I, IIIA and IIIB and to the Risk Management Plan are recommended. Additional market protection</p> <p>Furthermore, the CHMP reviewed the data submitted by the MAH, taking into account the provisions of Article 14(11) of Regulation (EC) No 726/2004, and considers that the new therapeutic indication brings significant clinical benefit in comparison with existing therapies (see appendix). C.I.6.a - Change(s) to therapeutic indication(s) - Addition of a new therapeutic indication or modification of an approved one</p>	10/11/2022	12/12/2022	SmPC, Labelling and PL	Please refer to Scientific Discussion 'Dupixent-H-C-004390-II-63'
R/0053	Renewal of the marketing authorisation.	23/06/2022	02/09/2022	SmPC, Annex II, Labelling and PL	Based on the review of data on quality, safety and efficacy, the CHMP considered that the benefit-risk balance of Dupixent in the approved indication remains favourable and therefore recommended the renewal of the marketing authorisation with unlimited validity.

II/0059/G	<p>This was an application for a group of variations. B.IV.1.c - Change of a measuring or administration device - Addition or replacement of a device which is an integrated part of the primary packaging</p> <p>B.II.e.5.a.1 - Change in pack size of the finished product - Change in the number of units (e.g. tablets, ampoules, etc.) in a pack - Change within the range of the currently approved pack sizes</p> <p>B.II.e.5.a.1 - Change in pack size of the finished product - Change in the number of units (e.g. tablets, ampoules, etc.) in a pack - Change within the range of the currently approved pack sizes</p> <p>B.II.e.5.a.1 - Change in pack size of the finished product - Change in the number of units (e.g. tablets, ampoules, etc.) in a pack - Change within the range of the currently approved pack sizes</p> <p>B.II.e.5.a.1 - Change in pack size of the finished product - Change in the number of units (e.g. tablets, ampoules, etc.) in a pack - Change within the range of the currently approved pack sizes</p> <p>B.II.e.5.a.1 - Change in pack size of the finished product - Change in the number of units (e.g. tablets, ampoules, etc.) in a pack - Change within the range of the currently approved pack sizes</p> <p>B.IV.1.c - Change of a measuring or administration device - Addition or replacement of a device which is an integrated part of the primary packaging</p>	30/06/2022	29/09/2022	SmPC, Labelling and PL	
-----------	--	------------	------------	------------------------	--

X/0045/G	<p>This was an application for a group of variations. Extension application to add a new strength of 100 mg solution for injection in pre-filled syringe with safety system (PFS-S) grouped with a type II variation (C.I.6.a) to include the treatment of asthma in children from 6 to 11 years old as add-on maintenance treatment for severe asthma with type 2 inflammation characterised by raised blood eosinophils and/or raised fraction of exhaled nitric oxide (FeNO), who are inadequately controlled with medium to high dose ICS plus another medicinal product for maintenance treatment. As a consequence, SmPC sections 4.1, 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 and 5.2 have been updated and the Package Leaflet has been updated accordingly. Furthermore, the PI is brought in line with the latest QRD template version 10.2 Rev1. The RMP has been amended (version 6.1). Annex I_2.(c) Change or addition of a new strength/potency C.I.6.a - Change(s) to therapeutic indication(s) - Addition of a new therapeutic indication or modification of an approved one</p>	27/01/2022	04/04/2022	SmPC, Labelling and PL	Refer to the scientific discussion: EMEA/H/C/004390/X/0045/G
II/0046	<p>Update of section 4.8 to include a new ADR and review frequencies based on an updated safety review C.I.4 - Change(s) in the SPC, Labelling or PL due to new quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data</p>	30/09/2021	06/01/2022	SmPC and PL	<p>Based on the cumulative review of cases of facial rash observed in clinical trial data, reported in post-marketing setting and in the literature, an association between dupilumab and the adverse effect of facial rash is considered a possibility. Therefore facial rash is added as new undesirable effect under section 4.8 of the SmPC with a frequency of uncommon based on pooled clinical trial data.</p>

II/0044	C.I.4 - Change(s) in the SPC, Labelling or PL due to new quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data	24/06/2021	06/01/2022	SmPC	The submitted data of study AD1225 originate from a period between data cutoffs of 11 April 2016 and 01 December 2018 and include 1192 patients with a treatment exposure of ≥ 100 weeks, 357 patients with a treatment exposure duration of ≥ 148 weeks, and 139 patients with a treatment exposure duration of ≥ 156 weeks who had previously participated in controlled studies of dupilumab. No new safety concerns arise from the submitted data and their results suggest a continuously good tolerability. Overall cumulatively, in study (AD-1225), the long-term safety of repeat doses of dupilumab was assessed in 2,677 adults with moderate-to-severe AD exposed to 300 mg weekly dosing (99.7 %), including 347 who completed at least 148 weeks of the study. The long-term safety profile observed in this study up to 3 years was generally consistent with the safety profile of dupilumab observed in controlled studies.
II/0039	C.I.4 - Change(s) in the SPC, Labelling or PL due to new quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data	20/05/2021	06/01/2022	SmPC and PL	The MAH pooled several studies supporting the safety profile as defined in the initial Marketing authorisation and further variation applications for the indications currently approved. This included 12 completed randomized, placebo controlled clinical trials. These studies involved 4,206 patients receiving dupilumab and 2,326 patients receiving placebo during the placebo-controlled treatment period. The pooling of studies resulted in amendment and/or clarification of frequencies of several adverse drug reactions as follows: Injection site reactions (common), arthralgia (common) angioedema (uncommon); Blepharitis (uncommon); keratitis (uncommon); ulcerative keratitis (rare) ; anaphylactic reaction (are). Injection site reactions were grouped to include erythema, oedema, pruritus, swelling and pain. Headache was removed from the list of adverse drug reactions with appropriate justification. For more information, please refer to the Summary of Product Characteristics.
IB/0047	C.I.z - Changes (Safety/Efficacy) of Human and Veterinary Medicinal Products - Other variation	19/05/2021	06/01/2022	SmPC, Labelling and PL	The applicant is taking corrective action on Dupixent product information as a result of a quality check on its translations in all European languages against the English version. Based on the EMA classification changes Q &As document, and considering that the changes are editorial in nature but impacting the SmPC [thus excluding the possibility of an art. (61)3], a variation Type IB C .I .z was agreed with the EMA Product Lead.
PSUSA/10645/202003	Periodic Safety Update EU Single assessment - dupilumab	12/11/2020	11/01/2021	SmPC and PL	Refer to Scientific conclusions and grounds recommending the variation to terms of the Marketing Authorisation(s)' for PSUSA/10645/202003.

IB/0037/G	This was an application for a group of variations. B.II.f.1.b.5 - Stability of FP - Extension of the shelf life of the finished product - Biological/immunological medicinal product in accordance with an approved stability protocol B.II.b.1.a - Replacement or addition of a manufacturing site for the FP - Secondary packaging site	22/12/2020	06/01/2022	SmPC	
IB/0035/G	This was an application for a group of variations. B.II.d.1.z - Change in the specification parameters and/or limits of the finished product - Other variation B.II.b.1.z - Replacement or addition of a manufacturing site for the FP - Other variation B.II.f.1.b.5 - Stability of FP - Extension of the shelf life of the finished product - Biological/immunological medicinal product in accordance with an approved stability protocol B.II.e.7.a - Change in supplier of packaging components or devices (when mentioned in the dossier) - Deletion of a supplier	09/12/2020	06/01/2022	SmPC	
II/0027	C.I.6.a - Change(s) to therapeutic indication(s) - Addition of a new therapeutic indication or modification of an approved one	15/10/2020	25/11/2020	SmPC and PL	Please refer to Scientific Discussion 'EMEA/H/C/004390/II/0027'.
II/0032	C.I.4 - Change(s) in the SPC, Labelling or PL due to new quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data	17/09/2020	25/11/2020	SmPC	Reference is made to the Request for Supplementary Information (RSI) dated 23 July 2020 concerning the application for a type II variation with proposed labeling update for asthma adults and adolescent patients based on the open label extension study's (LTS12551) clinical study report (CSR) fulfilling the article 46 requirement (EMEA /H /C /004390 /II /0032).
PSUSA/10645/201909	Periodic Safety Update EU Single assessment - dupilumab	30/04/2020	25/06/2020	SmPC and PL	Refer to Scientific conclusions and grounds recommending the variation to terms of the Marketing Authorisation(s)' for PSUSA/10645/201909.

II/0030	Update of section 4.8 of the SmPC to include arthralgia as a new Adverse Drug Reaction (ADR) with a frequency not known. This is based on safety review of post-marketing data and PRAC recommendation adopted in the last PSUR assessment dated April 2020. The package leaflet is updated accordingly. C.I.4 - Change(s) in the SPC, Labelling or PL due to new quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data	14/05/2020	25/11/2020	SmPC and PL	Available data from the literature and reported post-marketing cases suggest evidence for a causal association between dupilumab exposure and 'Arthralgia', i.e. joint pain. Therefore, arthralgia is added as new ADR to section 4.8. of the SmPC with a frequency "unknown" based on post marketing data.
IB/0023	B.II.f.1.b.5 - Stability of FP - Extension of the shelf life of the finished product - Biological/immunological medicinal product in accordance with an approved stability protocol	20/12/2019	25/06/2020	SmPC	
II/0017	The application is for an extension of indication in patients with severe CRSwNP, who are As a consequence of this new indication on patients with CRSwNP, sections 4.1, 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 and 5.2 of the SmPC are being updated to include pharmacological, efficacy and safety data. The Package Leaflet (PL) is updated accordingly. Additionally minor editorial QRD changes on excipients to the SmPC are introduced in section 6.6 in the 300mg and 200mg strength accordingly. Corresponding changes are implemented in the 200mg strength. Consequently the Annex IIIA is updated. C.I.6.a - Change(s) to therapeutic indication(s) - Addition of a new therapeutic indication or modification of an approved one	19/09/2019	24/10/2019	SmPC and PL	Please refer to the assessment report.

II/0018/G	<p>This was an application for a group of variations. B.II.b.1.a - Replacement or addition of a manufacturing site for the FP - Secondary packaging site B.II.b.2.c.3 - Change to importer, batch release arrangements and quality control testing of the FP - Including batch control/testing for a biol/immunol product and any of the test methods is a biol/immunol/immunochemical method B.II.b.2.z - Change to importer, batch release arrangements and quality control testing of the FP - Other variation B.II.b.2.z - Change to importer, batch release arrangements and quality control testing of the FP - Other variation B.II.e.1.b.2 - Change in immediate packaging of the finished product - Change in type/addition of a new container - Sterile medicinal products and biological/immunological medicinal products B.II.e.5.a.1 - Change in pack size of the finished product - Change in the number of units (e.g. tablets, ampoules, etc.) in a pack - Change within the range of the currently approved pack sizes B.II.e.5.a.1 - Change in pack size of the finished product - Change in the number of units (e.g. tablets, ampoules, etc.) in a pack - Change within the range of the currently approved pack sizes B.II.e.5.a.1 - Change in pack size of the finished product - Change in the number of units (e.g. tablets, ampoules, etc.) in a pack - Change within the range of the currently approved pack sizes</p>	17/10/2019	25/06/2020	SmPC, Annex II and Labelling	
II/0012	<p>Extension of Indication for Dupixent to extend the atopic dermatitis indication to the paediatric adolescent population 12 years to 17 years. This is also submitted in accordance with the requirement of Article 46. As a consequence, sections 4.1, 4.2, 4.8, 5.1 and 5.2 of the SmPC are updated. The Package Leaflet is updated in accordance. The variation leads to amendments to the Summary of Product Characteristics and Package Leaflet and to the Risk Management Plan (RMP). C.I.6.a - Change(s) to therapeutic indication(s) - Addition of a new therapeutic indication or modification of an approved one</p>	27/06/2019	01/08/2019	SmPC and PL	Please refer to the variation assessment report.

IB/0015	B.II.f.1.b.5 - Stability of FP - Extension of the shelf life of the finished product - Biological/immunological medicinal product in accordance with an approved stability protocol	16/05/2019	01/08/2019	SmPC and PL	
X/0004/G	This was an application for a group of variations. Annex I_2.(c) Change or addition of a new strength/potency C.1.6.a - Change(s) to therapeutic indication(s) - Addition of a new therapeutic indication or modification of an approved one	28/02/2019	06/05/2019	SmPC, Labelling and PL	Addition of asthma indication and a new formulated drug substance (175 mg/mL FDS) and two drug product presentations (200 mg pre-filled syringe with safety system [PFS-S] and pre-filled pen [PFP]).
IB/0010	B.II.f.1.b.5 - Stability of FP - Extension of the shelf life of the finished product - Biological/immunological medicinal product in accordance with an approved stability protocol	07/09/2018	17/12/2018	SmPC	
IB/0001	B.II.f.1.b.5 - Stability of FP - Extension of the shelf life of the finished product - Biological/immunological medicinal product in accordance with an approved stability protocol	16/01/2018	17/12/2018	SmPC and PL	

Annexe 7 : Listing des cas marquants transmis par les CRPV

Numéro CRPV	Effets indésirables
TO20190113	Dépression
LL20191788	Troubles de la mémoire et de l'attention, arthralgies
PV20200316	Diabète de type 2, décompensation brutale
SE20190513	Myélite ischémique ou inflammatoire
RS20200913	Arthralgies, malaise, asthénie, augmentation de la CRP, thrombopénie
PV20220371	Hypertension intracrânienne
TS20221412	Accident vasculaire cérébelleux
LY20222813	Dissection de l'artère vertébrale - Accident vasculaire cérébral ischémique
BR20222581	Douleur à l'injection
LY2023000133	Pleuropéricardite
PA2023000603	Syndrome de Guillain-Barré
LL2023001040	Insuffisance rénale
LY2023001150	Douleurs maxillofaciales
DJ20212065	Toux - Asthme - Aggravation de la maladie
BS2023000615	Syndrome de Tietze
RN2023000831	Tendinite
LM2023000554	Prise de poids
DJ20220497	Hyperthyroïdie
PV20221625	Adénome surrénale - Maladie de Hashimoto
NT20211258	Pneumopathie
GR2023000460	Méningoencéphalite virale - Grippe
AN2023001262	Infection liée à une prothèse - Bactériémie à Staphylococcus aureus sensible à la méthicilline - Spondylodiscite
MA2023002882	Prise de Poids
TS2024000454	Sepsis fatal à Capnocytophaga canimorsus
RN20181528	Colite hémorragique / rectocolite hémorragique
PP20190384	Polyarthrite
LL20200214	Vascularite rétinienne
RS20214154	Aggravation de la maladie - Granulomatose éosinophilique avec polyangéite
GR20220683	Allergie au site d'injection - Réaction d'hypersensibilité au site d'injection
DJ2023000242	Épanchement pleural à éosinophiles - Éosinophilie
BR2023000382	Artérite temporale ou artérite à cellules géantes
BR2023000220	Sclérite antérieure
LM2023000348	Réaction de type sclérodermique - Arthralgie - Atrophie musculaire - Hyperéosinophilie - Prurit
PB2023000949	Sclérose en plaques rémittente-récurrente
AN2023001192	Purpura Thrombopénique Immunologique
PV2023000744	Sarcoïdose pulmonaire
BS2023000866	Cluster de 3 cas : Pneumopathie organisée cryptogénique
MP20181491	lymphome cutané
LL20201347	Lymphome cutané T

PV2023000896	Lymphome lymphocytaire à petites cellules B
MP2023001749	Lymphome à cellules T cutané stade IV
PO20180244	Pelade
TO20191644	Erythème diffus et kératodermie palmoplantaire
LL20201346	Psoriasis
RN20201730	Flush sur le visage lors de la consommation d'alcool
PV20200785	Psoriasis
PV20220419	Psoriasis en plaques
NY20221978	Carcinome épidermoïde cutané
LM20222830	Réaction eczématiforme généralisée
ST20211494	Fibroxanthome atypique - Fatigue
PV20221602	Dermatite/éruption psoriasiforme
MP2023001715	Psoriasis palmoplantaire / Hyperkératose palmoplantaire
ST2023001311	Rash pustuleux - Douleur cutanée - Nodule cutané - Kystes cutanés SAI - Rosacée
BS2023000740	Hyperhidrose
NT20222610	Lichen plan aggravé
MP2023002145	Syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)
DJ2024000451	Psoriasis
ST2024000700	Pelade
NT20213667	Embolie pulmonaire
NT2023000206	Thrombose porte - Varices de l'œsophage