

## **Décision n° 2024.0270/DC/SEM du 10 octobre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité DUPIXENT (dupilumab)**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 10 octobre 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;  
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;  
Vu le règlement intérieur du collège ;  
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;  
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité DUPIXENT (dupilumab) ;  
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire SANOFI WINTHROP INDUSTRIE pour la spécialité DUPIXENT (dupilumab) reçue le 19 juin 2024 ;  
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;  
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 28 juin 2024 au demandeur ;  
Vu les éléments reçus le 16 juillet 2024 ;  
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 22 juillet 2024 au demandeur ;  
Vu l'avis de la commission de la transparence du 25 septembre 2024 ;

DÉCIDE :

### Article 1<sup>er</sup>

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament DUPIXENT (dupilumab), dans l'indication « 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 corticoïdes 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 », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire SANOFI WINTHROP INDUSTRIE a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

La commission de la transparence (CT) a considéré que l'indication visée par la demande constitue une maladie grave et invalidante, dès lors que la BPCO concerne environ 7,5% de la population adulte, soit environ 3,5 millions de personnes. La population éligible à la triple thérapie inhalée a été estimée par la Commission de la Transparence à un maximum de 200 000 patients. Parmi ces patients, approximativement 50% continuent à avoir des exacerbations malgré une prise en charge optimale. La BPCO entraîne un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie du fait de la dyspnée, de la limitation d'activité, du risque d'insuffisance respiratoire chronique, des manifestations extra-respiratoires et des exacerbations. Ces dernières peuvent engager le pronostic vital. La BPCO ne peut pas être guérie et l'obstruction bronchique qui la définit ne peut être complètement réversible. Ainsi, son évolution peut aboutir dans les stades avancés à une insuffisance respiratoire chronique.

La CT a néanmoins estimé que :

- Il existe des traitements appropriés dans la mesure où des traitements non médicamenteux, tels que l'arrêt du tabac et la réhabilitation respiratoire, sont recommandés dans la prise en charge de la BPCO, quel que soit le niveau de gravité de la maladie et notamment en cas d'échec de la trithérapie CSI/LABA/LAMA ou de la bithérapie LABA/LAMA en cas d'intolérance aux CSI. Par ailleurs, en cas de persistance des exacerbations sous triple thérapie inhalée (ou bithérapie si les éosinophiles sont  $< 100 /\mu\text{L}$ ), on peut utiliser des macrolides (indiqués notamment selon les AMM dans le traitement des « exacerbations des bronchites chroniques ») dont l'utilisation est préférentiellement réservée aux anciens fumeurs.
- La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements non médicamenteux appropriés à mettre en place de façon optimale. Il convient de s'assurer de la meilleure observance possible des patients, car une absence de contrôle de la maladie, en particulier dans la BPCO, peut traduire une mauvaise administration médicamenteuse, et en raison du fait que ce médicament n'est pas susceptible d'être innovant (cf. ci-après).
- Ce médicament n'est pas présumé innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents car dans les études disponibles (BOREAS et NOTUS), l'arrêt du tabac et la réhabilitation respiratoire ont été des options qui n'ont pas été appliquées de façon optimale alors qu'il s'agit de mesures de première intention dans la prise en charge de la BPCO. Plus de la moitié des patients inclus dans le groupe placebo étaient contrôlés (c'est-à-dire sans exacerbation au cours des études) avec une trithérapie CSI/LABA/LAMA, ou une bithérapie LABA/LAMA en cas d'intolérance aux CSI. Par ailleurs, l'efficacité a été démontrée sur un critère de jugement principal composite, regroupant exacerbations modérées ou sévères, sans effet mesuré sur chaque composante du critère, mais de signification cependant différente pour les patients, l'effet semblant essentiellement porté par les exacerbations modérées (90% des exacerbations observées). En outre, le critère de jugement est variable pour un patient dans le temps, en effet le taux d'exacerbations modérées ou sévères dans le groupe placebo était de 2,1 ou 2,3 avant l'inclusion, et de 1,1 ou 1,3 après 52 semaines et le recul est limité à une seule année de traitement pour estimer un taux annualisé d'exacerbations. Bien que le plan de développement soit adapté, il ne prévoit pas d'autres études dans cette indication. Pour l'ensemble des raisons énumérées ci-dessus, **Dupixent (dupilumab)** n'est pas susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

Le collège s'approprie les motifs de la CT sur l'ensemble des points.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères énoncés aux 1°, 2°, et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis pour l'indication « 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 corticoïdes 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 ».

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut être que rejetée.

## Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 10 octobre 2024.

Pour le collège :  
*La présidente de séance*  
Pr Anne-Claude CREMIEUX  
*Signé*

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

dupilumab

## DUPIXENT 300 mg,

solution injectable en seringue préremplie

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 25 septembre 2024

- Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
- Adulte
- Secteur : Hôpital

## Synthèse

**Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « 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 corticoïdes 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 »**

**Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique****La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante.**

Il est estimé que la BPCO concerne environ 7,5% de la population adulte, soit environ 3,5 millions de personnes. La population éligible à la triple thérapie inhalée a été estimée par la Commission de la Transparence à un maximum de 200 000 patients<sup>1</sup>. Parmi ces patients, approximativement 50% continuent à avoir des exacerbations malgré une prise en charge optimale sous triple thérapie inhalée. La BPCO entraîne un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie du fait de la dyspnée, de la limitation d'activité, du risque d'insuffisance respiratoire chronique, des manifestations extra-respiratoires et des exacerbations. Ces dernières peuvent engager le pronostic vital.

La BPCO ne peut pas être guérie et l'obstruction bronchique qui la définit ne peut être complètement réversible ; son évolution peut aboutir dans les stades avancés à une insuffisance respiratoire chronique.

**Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où :**

- il existe des traitements non médicamenteux, arrêt du tabac et réhabilitation respiratoire, recommandés dans la prise en charge de la BPCO, quel que soit le niveau de gravité de la maladie, et notamment en cas d'échec de la trithérapie CSI/LABA/LAMA ou de la bithérapie LABA/LAMA en cas d'intolérance aux CSI;

<sup>1</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18988\\_TRIXEO\\_AEROSPHERE\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18988.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18988_TRIXEO_AEROSPHERE_PIC_INS_AvisDef_CT18988.pdf)

- en cas de persistance des exacerbations sous triple thérapie inhalée (ou bithérapie si les éosinophiles sont  $< 100 \text{ } \mu\text{L}$ ), on peut utiliser des macrolides (indiqués notamment selon les AMM dans le traitement des « exacerbations des bronchites chroniques »), dont l'utilisation est préférentiellement réservée aux anciens fumeurs.

**La mise en œuvre du traitement peut être différée puisque :**

- il existe des traitements non médicamenteux appropriés à mettre en place de façon optimale ;
- il convient de s'assurer de la meilleure compliance possible des patients, car une absence de contrôle de la maladie, en particulier dans la BPCO, peut traduire une mauvaise administration médicamenteuse.


**Ce médicament n'est pas susceptible d'être innovant car :**

- dans les études disponibles (BOREAS et NOTUS), l'arrêt du tabac et la réhabilitation respiratoire ont été des options qui n'ont pas été appliquées de façon optimale alors qu'il s'agit de mesures de première intention dans la prise en charge de la BPCO ;
- plus de la moitié des patients étaient contrôlés (c'est-à-dire sans exacerbation au cours des études) avec une trithérapie CSI/LABA/LAMA, ou une bithérapie LABA/LAMA en cas d'intolérance aux CSI, dans le groupe placebo ;
- l'efficacité a été démontrée sur un critère de jugement principal composite, regroupant exacerbations modérées ou sévères, sans effet mesuré sur chaque composante du critère, de signification cependant différente pour les patients (selon que les exacerbations sont modérées ou sévères elles se traduisent différemment notamment pour les symptômes, la qualité de vie et l'hospitalisation) ;
- l'effet semblant essentiellement porté par les exacerbations modérées (90% des exacerbations observées) ;
- le critère de jugement est variable , en effet le taux d'exacerbations modérées ou sévères dans le groupe placebo était de 2,1 ou 2,3 avant l'inclusion, et de 1,1 ou 1,3 après 52 semaines ;
- le recul est limité à une seule année de traitement pour estimer un taux annualisé d'exacerbations ;
- bien que le plan de développement soit adapté, il ne prévoit pas d'autres études dans cette indication ;
- pour l'ensemble des raisons énumérées ci-dessus, Dupixent (dupilumab) n'est pas susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>5</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
Épidémiologie	6
2.2 Prise en charge de la maladie	6
2.3 Couverture du besoin médical	9
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>9</b>
3.1 Données disponibles	9
3.1.1 Méthodologies des études BOREAS et NOTUS	10
3.1.2 Résultats de l'étude BOREAS	13
3.1.3 Résultats de l'étude NOTUS	16
3.2 Profil de tolérance	19
3.2.1 Tolérance de l'étude BOREAS	19
3.2.2 Tolérance de l'étude NOTUS	21
3.3 Synthèse des résultats des études BOREAS et NOTUS	23
3.4 Modification du parcours de soins	25
3.5 Programme d'études	25
<b>4. Discussion</b>	<b>25</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>26</b>
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	26
5.2 Absence de traitement approprié	26
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	27
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	27
5.5 Recommandations	27
<b>6. Annexe</b>	<b>28</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)   
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle  
Haute Autorité de santé – Service communication et information  
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – [Date]

# 1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Indication concernée par l'évaluation	<b>Indication de l'AMM :</b> « 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 (voir rubrique 5.1 du RCP). »
DCI (code ATC) Présentations concernées	dupilumab (D11AH05) DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie (avec dispositif de protection de l'aiguille) – Boîte de 2 seringues préremplies (CIP : 34009 301 166 4 7) –
Laboratoire	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure d'octroi) : 26/09/2017 (procédure centralisée) Extension d'indication dans la BPCO : 28/06/2024
Conditions et statuts	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> – Liste I – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : dermatologue, pneumologue, médecin interniste, pédiatre, ORL, hépato-gastro-entérologue ou allergologue. <b>Statut particulier</b> – Médicament d'exception
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte est de 300 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'IL-4 et l'IL-13.
Mécanisme d'action	Le dupilumab inhibe la signalisation de l'IL-4 via le récepteur de type I (IL-4Rα/γc), et la signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13 via le récepteur de type II (IL-4Rα/IL-13Rα). L'IL-4 et l'IL-13 sont des cytokines majeures impliquées dans l'inflammation de type 2. Le blocage de la voie IL-4/ IL-13 avec le dupilumab diminue plusieurs médiateurs de l'inflammation de type 2.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, DUPIXENT (dupilumab) est notamment commercialisé dans l'Union Européenne, les États-Unis et le Royaume-Uni. DUPIXENT (dupilumab) dispose d'une AMM dans la BPCO en Allemagne, Pays-Bas, Espagne, Belgique, Italie.
Autres indications de l'AMM	DUPIXENT (dupilumab) est également indiqué dans : – la dermatite atopique ; – l'asthme sévère ; – la polypose naso-sinusienne sévère ; – le prurigo nodulaire modéré à sévère ; – l'œsophagite à éosinophiles.

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
	(Cf. RCP pour le libellé exact des indications de l'AMM)
Rappel d'autres évaluations	La Commission a rendu un favorable à l'inscription de ce médicament sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la même indication que celle faisant l'objet du présent avis le 25 septembre 2024.
Évaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen et d'adoption: 25 septembre 2024.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Oui (Santé respiratoire France)</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

Selon le groupe international Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) de 2024, la BPCO est une maladie pulmonaire hétérogène, caractérisée par des symptômes respiratoires chroniques (dyspnée, toux, production d'expectorations et/ou exacerbations) en raison d'anomalies des voies respiratoires (bronchite, bronchiolite) et/ou des alvéoles (emphysème) conduisant à l'obstruction persistante, souvent progressive, des voies respiratoires<sup>2</sup>. La BPCO ne peut être guérie et par définition l'obstruction bronchique qui la définit ne peut être complètement réversible ; son évolution peut aboutir dans les stades avancés à une insuffisance respiratoire chronique.

Pour les patients, la BPCO est une source majeure de handicap en raison de la dyspnée, la limitation d'activité, les exacerbations, le risque d'insuffisance respiratoire chronique et les manifestations extra-respiratoires qu'elle entraîne.

Les exacerbations correspondent à des épisodes aigus d'aggravation des symptômes, parfois mortels. La sévérité des exacerbations est déterminée *a posteriori* selon sa prise en charge. Trois niveaux sont distingués :

- l'exacerbation légère, traitée par un bronchodilatateur à courte durée d'action ;
- l'exacerbation modérée, traitée par un bronchodilatateur à courte durée d'action et des corticostéroïdes oraux ± des antibiotiques ;
- l'exacerbation sévère, nécessitant une hospitalisation ou une visite aux urgences. Les exacerbations sévères peuvent aussi être associées à une insuffisance respiratoire aiguë.

L'inflammation de type 2 est caractérisée notamment par la présence de lymphocytes T helper 2 (Th2) et de cellules lymphoïdes innées de type 2 (Type 2 innate lymphoid cell - ILC2) qui sont des acteurs de la régulation de l'immunité de type 2. Les différents processus pathogènes déclenchés par la cascade de réponses inflammatoires de type 2 (remodelage des voies aériennes, destruction du parenchyme pulmonaire, excès de production de mucus) contribuent à l'obstruction des voies aériennes, à la limitation du débit respiratoire et au risque de survenue d'exacerbations.

<sup>2</sup> Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) - 2024 report. [2024 GOLD Report - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD \(goldcopd.org\)](https://goldcopd.org/2024-report/)



Dans la BPCO avec inflammation de type 2, l'augmentation du taux d'éosinophiles sanguins est corrélée à une augmentation du taux d'éosinophiles pulmonaires et à la présence d'un taux plus élevé de marqueurs de l'inflammation de type 2 dans les voies aériennes.

## Épidémiologie

En France, les données épidémiologiques relatives à la BPCO et en particulier celles relatives à la population ayant une inflammation de type 2 et étant en échec des traitements disponibles restent limitées.

Il est estimé que la BPCO concerne environ 7,5% de la population adulte soit environ 3,5 millions de personnes<sup>3</sup>. En France, d'après une estimation de Santé Publique France, environ 18 000 décès ont été liés à la BPCO en 2014.

Dans environ 70 à 80% des cas, la BPCO est attribuable au tabagisme<sup>4</sup>. Les autres facteurs de risque comprennent notamment les expositions professionnelles (environ 15%), la pollution atmosphérique, ou encore des facteurs génétiques.

## 2.2 Prise en charge de la maladie

Le diagnostic de la BPCO est confirmé par spirométrie après administration d'un bronchodilatateur lorsque la mesure du rapport Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) / Capacité Vitale Forcée (CVF) est < 0,70.

La prise en charge thérapeutique de la BPCO se fait par palier en fonction de la situation clinique du patient et de son traitement antérieur. La Commission rappelle :

- l'importance de la réduction des facteurs de risque et en particulier l'éviction du tabac (aide au sevrage tabagique),
- l'importance de la vaccination (grippale, pneumococcique, COVID-19),
- qu'un bon équilibre diététique, des conseils d'activités physiques sont nécessaires, voire une réhabilitation respiratoire ;
- que l'observance, la technique d'utilisation du dispositif d'inhalation, les comorbidités et l'évolution de la fonction respiratoire doivent être systématiquement évalués avant toute adaptation thérapeutique ;
- qu'en cas d'efficacité insuffisante ou d'effet indésirable, une décroissance thérapeutique et en particulier l'arrêt des corticostéroïdes inhalés doivent être envisagés.

La stratégie thérapeutique s'appuie sur les recommandations établies dans le parcours de soins actualisé par la HAS<sup>5</sup>, de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF)<sup>6</sup> et GOLD.

**En 1ère intention**, les bronchodilatateurs de courte durée d'action,  $\beta$ -2-agonistes et anticholinergiques sont pris à la demande en cas de dyspnée, de limitation d'exercice. En cas de dyspnée quotidienne et/ou d'exacerbations, malgré leur utilisation pluriquotidienne :

<sup>3</sup> BPCO – Causes fréquentes : tabagisme et expositions professionnelles - Article HAS. 2019 : [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2974843/fr/bpco-causes-frequentes-tabagisme-et-expositions-professionnelles](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974843/fr/bpco-causes-frequentes-tabagisme-et-expositions-professionnelles)

<sup>4</sup> Santé publique France - BPCO et insuffisance respiratoire chronique. 2019 : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bpco-et-insuffisance-respiratoire-chronique>

<sup>5</sup> Guide du parcours de soins - Bronchopneumopathie chronique obstructive[en ligne]. Saint-Denis la Plaine: Haute autorité de santé (HAS); Juin 2014 Actualisation Novembre 2019 [consulté le 02/02/2023]. Disponible sur: [app\\_323\\_guide\\_bpco\\_actu\\_2019\\_vf.pdf](http://app_323_guide_bpco_actu_2019_vf.pdf) (has-sante.fr)

<sup>6</sup> Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de BPCO en état stable . Position de la SPLF Actualisation 2021 [consulté le 2/02/2023]. Disponible sur: <http://splf.fr/optimisation-du-traitement-medicamenteux-des-patients-atteints-de-bpco-en-etat-stable-position-de-la-splf-actualisation-2021/>



- un traitement continu par un bronchodilatateur de longue durée d'action (BDLA) est nécessaire ;
- un LAMA sera privilégié en cas d'antécédent d'exacerbations.

Si une réponse symptomatique satisfaisante n'est pas obtenue, il convient de :

- vérifier la technique d'inhalation et les conditions d'utilisation du bronchodilatateur : changer de dispositif d'inhalation le cas échéant, puis proposer l'utilisation d'une chambre d'inhalation ;
- vérifier la prise en charge du tabagisme ;
- éliminer un diagnostic différentiel ou associé : asthme, insuffisance cardiaque, hypertension pulmonaire ;
- changer de classe de bronchodilatateurs.

**En 2<sup>e</sup> intention**, en cas de persistance des symptômes, une association thérapeutique peut être envisagée :

- deux BDLA : un LAMA et un LABA si le symptôme principal est la dyspnée, seule ou associée à des exacerbations (mMRC  $\geq 2$ ) :
  - cette association sera privilégiée compte tenu du risque de pneumonie des corticoïdes inhalés ;
  - en cas de persistance d'exacerbations fréquentes, cette bithérapie sera changée pour l'association d'un LABA et d'un CSI ;
- un LABA et un CSI en cas d'exacerbations récurrentes sans dyspnée significative et de composante asthmatique (antécédent d'atopie, forte réversibilité du VEMS, variabilité des symptômes), cette association sera arrêtée en cas de pneumonie ou d'autre effet indésirable, et remplacée par l'association de deux BDLA.

**En 3<sup>e</sup> intention**, en cas de persistance des symptômes altérant la qualité de vie, en cas de persistance des exacerbations, une triple association fixe LAMA / LABA / CSI peut être proposée :

- les associations triples ne sont prises en charge par l'assurance maladie que dans les BPCO sévères, leur service médical rendu étant insuffisant dans les BPCO modérées ;
- cette association sera arrêtée en cas de pneumonie ou d'autre effet indésirable, et remplacée par l'association de deux BDLA.

Il est à noter que les recommandations de la SPLF 2021 (cf. Figure 4 en annexe) incluent le taux d'éosinophiles sanguins dans la prise de décision du traitement pharmacologique pour les patients :

- « La mesure de l'éosinophilie n'a un intérêt que pour les patients exacerbateurs.
- L'utilisation de l'éosinophilie comme biomarqueur doit être prudente compte tenu de variabilité au cours du temps. Son dosage doit être réalisé à l'état stable.
- Il est probablement préférable d'utiliser un seuil en valeur absolue plutôt qu'un pourcentage du taux de leucocytes.
- L'éosinophilie reste un critère secondaire dans la prise en charge des patients BPCO. Le rapport bénéfice/risque de la corticothérapie inhalée doit être évaluée essentiellement en fonction du profil clinique de chaque patient (exacerbation, antécédent de pneumonie) et de la présence de comorbidités (diabète, ostéoporose...).
- Le seuil de 300 éosinophiles/ $\mu$ L semble le plus pertinent pour identifier les patients ayant le plus de chances de bénéficier de ces traitements, entre 100 et 300, la décision dépend du nombre

d'exacerbations et du traitement déjà institué ; en dessous de 100, il n'y a pas d'argument pour les utiliser.

- Les CSI ont probablement un intérêt particulier chez les patients présentant une BPCO avec obstruction bronchique modérée à très sévère, ayant au moins une exacerbation par an et un taux d'éosinophiles  $\geq 300/\mu\text{L}$ , et ce en association à un LABA, un LAMA ou les deux.
- Les CSI doivent être maintenus chez les patients présentant une éosinophilie sanguine  $\geq 300/\mu\text{L}$  et des antécédents d'exacerbations fréquentes, en l'absence de pneumonie. »

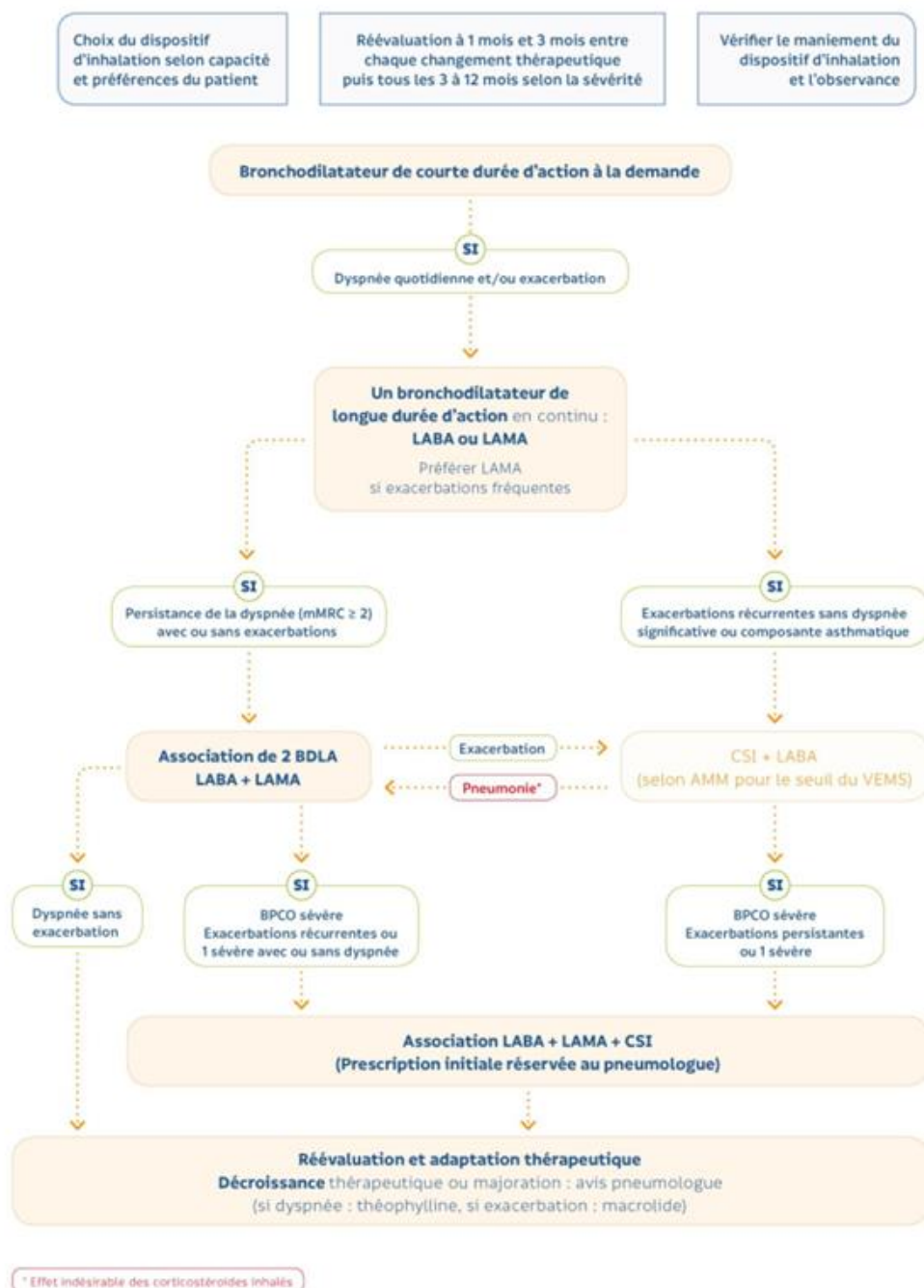


Figure 1 : Traitement médicamenteux de la BPCO à l'état stable (D'après « Guide du parcours de soins », HAS)

Malgré l'utilisation optimale de la triple thérapie inhalée, il est estimé qu'environ 30 à 40% des patients continuent à avoir des exacerbations. Pour ces patients, il n'existe à ce jour aucun traitement de référence recommandée.

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

### ➔ Traitements médicamenteux

Les comparateurs cliniquement pertinents de DUPIXENT (dupilumab) dans l'indication faisant l'objet de la demande sont les traitements de la BPCO associée à une inflammation de type 2, non contrôlée par une association CSI + LABA, CSI + LAMA, ou LABA/LAMA en cas de contre-indication aux CSI.

Il n'existe pas de médicament avec une AMM dans cette indication.

D'après GOLD, en cas de persistance des exacerbations sous triple thérapie inhalée (ou bithérapie si les éosinophiles sont  $< 100 /\mu\text{L}$ ), les traitements envisagés sont :

- les macrolides, dont l'utilisation est préférentiellement réservée aux anciens fumeurs. Leur utilisation à long terme est associée à une augmentation de l'incidence de l'antibiorésistance et un risque d'ototoxicité ;
- le roflumilast chez les patients avec un VEMS post bronchodilatateur  $< 50\%$  de la valeur théorique associé à une bronchite chronique. Ce médicament n'est pas disponible en France (service médical rendu insuffisant, avis de la Commission du 9 mai 2012).

### ➔ Traitements non-médicamenteux

- Arrêt du tabac
- Réhabilitation respiratoire

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Le besoin médical est donc actuellement insuffisamment couvert pour les patients ayant une BPCO associée à une inflammation de type 2, non contrôlée par une association CSI + LABA, CSI + LAMA, ou LABA/LAMA en cas de contre-indication aux CSI.**

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'évaluation du dupilumab dans la BPCO repose sur 2 études de phase III : BOREAS et NOTUS qui ont une méthodologie similaire : ce sont des études de supériorité, randomisées, en double aveugle, comparatives versus placebo, en ajout du traitement de fond.

La présente demande repose sur :

- les résultats de l'analyse finale de l'étude BOREAS<sup>7</sup> (date du gel de la base du 07 mars 2023) ;
- les résultats de l'analyse intermédiaire pré-spécifiée au protocole considérée comme finale de l'étude NOTUS (date du gel de la base du 01 novembre 2023), non publiée à ce jour.

<sup>7</sup> Bhatt S.P., Rabe K.F., Hanania N.A. et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by eosinophil counts. NEJM. 2023.389:205-214

### 3.1.1 Méthodologies des études BOREAS et NOTUS

L'objectif principal de ces études était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du dupilumab chez des patients atteints de BPCO associée à une inflammation de type 2 recevant un traitement de fond constitué par une triple thérapie (LABA/LAMA/CSI) ou d'une bithérapie (LABA/LAMA) en cas de contre-indication aux CSI.

Référence	BOREAS	NOTUS
Type d'études	Études de phase III de supériorité, multicentriques, randomisées, en double aveugle, comparatives versus placebo.	
	Les critères de stratification à la randomisation étaient le pays, la dose de CSI (dose élevée <sup>a</sup> : oui/non).	Les critères de stratification à la randomisation étaient le pays, la dose de CSI (dose élevée <sup>a</sup> : oui/non) et le statut tabagique (fumeur actif ou non).
Date et durée des études	<p>Début du recrutement (1er patient inclus) : 09 mai 2019.</p> <p>Date de gel de la base de données : 07 mars 2023.</p> <p>Étude conduite dans 275 centres dans 24 pays incluant plusieurs pays européens.</p>	<p>Début du recrutement (1er patient inclus) : 06 juillet 2020.</p> <p>Date de gel de la base de données pour l'analyse intermédiaire : 1er novembre 2023.</p> <p>Étude conduite dans 329 centres dans 29 pays incluant la France et plusieurs pays européens.</p>
Principaux critères d'inclusion	<p>Patients âgés de 40 à 80 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Atteints de BPCO, répondant aux critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fumeurs actifs ou anciens fumeurs (au moins 10 paquets-années) ;</li> <li>– BPCO modérée à sévère (rapport volume expiratoire maximal par seconde [VEMS]/capacité vitale forcée [CVF] post-bronchodilatateur (BD) &lt;0,70 et VEMS post-BD &gt; 30% et ≤ 70% de la valeur théorique) ;</li> <li>– Échelle de dyspnée du Medical Research Council (MRC) ≥ 2 ;</li> <li>– Antécédents de symptômes de bronchite chronique (toux productive chronique) pendant 3 mois au cours de l'année précédant la sélection, en l'absence d'autres causes connues de toux chronique ;</li> <li>– Antécédents documentés de risque élevé d'exacerbations définis par la survenue de ≥ 2 exacerbations modérées <sup>b</sup> ou ≥ 1 exacerbation sévère <sup>c</sup> au cours de l'année précédant l'inclusion <sup>d</sup> ;</li> <li>– Au moins 1 exacerbation devait avoir lieu sous triple thérapie.</li> </ul> </li> <li>– Traitement de fond par triple thérapie (CSI/LAMA/LABA) ou bithérapie (LAMA/LABA en cas de contre-indication aux CSI), pendant les 3 mois précédant la randomisation et avec une dose stable depuis au moins 1 mois à la visite 1 (sélection).</li> <li>– Associée à une inflammation de type 2 définie par un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules / µL à la visite 1.</li> </ul> <p>À noter, le recrutement de fumeur actif au sein des 2 études a été fixé à un maximum de 30% de l'effectif total.</p>	<p>Patients âgés de 40 à 85 ans</p>
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Diagnostic de BPCO depuis moins 12 mois avant la randomisation ;</li> <li>– Asthme ou antécédent d'asthme ;</li> <li>– Maladie respiratoire autre que la BPCO (fibrose pulmonaire, sarcoïdose, pneumopathie interstitielle, hypertension pulmonaire, bronchiectasie, syndrome de Churg-Strauss, etc.)</li> <li>– Pneumopathie ou maladie systémique associée à un taux d'éosinophiles périphériques élevé ;</li> <li>– Exacerbation aiguë de BPCO au cours des 4 semaines précédant ou pendant la période de sélection ;</li> <li>– Infection des voies respiratoires au cours des 4 semaines précédant ou pendant la période de sélection ;</li> <li>– Antécédent ou programmation d'une pneumonectomie ou d'une réduction de volume pulmonaire ;</li> <li>– Traitement par omalizumab pendant les 130 jours précédant la visite 1 ou tout autre biothérapie (incluant les anticorps monoclonaux anti-IL5) ou immunosuppresseurs destinés à traiter une maladie inflammatoire ou auto-immune (polyarthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire de l'intestin, cirrhose biliaire primitive, lupus érythémateux</li> </ul>	

Référence	BOREAS	NOTUS
	systémique, sclérose en plaques, etc.) ou tout autre maladie dans les 2 mois ou les 5 demi-vies précédant la visite 1, selon la durée la plus longue ; – Observance à la thérapie de contrôle (triple thérapie ou double thérapie) < 80% pendant la période de sélection ; – Traitement par macrolide (azithromycine), sauf si le traitement est stable depuis plus de 12 mois.	
Schéma des études	<p>Les études avaient une durée totale d'environ 69 semaines et chacune d'entre elles, était divisée en 3 périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Une période d'identification des patients (4 semaines <math>\pm</math> 1 semaine) ;</li> <li>– Une période de traitement (52 semaines <math>\pm</math> 3 jours) ;</li> <li>– Une période post-traitement expérimental (12 semaines <math>\pm</math> 5 jours).</li> </ul> <p>Schéma des études BOREAS et NOTUS :</p>	
Traitements étudiés	<p>Dans les 2 études, les patients sélectionnés étaient randomisés avec un ratio 1:1 pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dupilumab, 300 mg toutes les 2 semaines en injection sous-cutanée (SC) ;</li> <li>– Placebo toutes les 2 semaines en injection SC.</li> </ul> <p>La 1ère administration du traitement était effectuée par l'investigateur ou son délégué. Les patients étaient ensuite autorisés à s'auto-administrer le traitement à leur domicile après s'être entraînés au moins une fois au centre d'investigation sous la supervision de l'investigateur ou de son délégué.</p> <p><b>Traitements concomitants</b></p> <p>Les patients continuaient leur traitement de fond (LABA/LAMA/CSI ou LABA/LAMA en cas de contre-indication aux CSI) pendant toute la durée de l'étude. Le traitement de fond ne devait pas être ajusté pendant la période de sélection des patients. Après la survenue d'une exacerbation sévère ou 2 exacerbations modérées, les ajustements de dose du traitement étaient autorisés si nécessaire, pour le traitement des symptômes et pour la durée restante de l'étude.</p> <p>L'utilisation des bronchodilatateurs à courte durée d'action (albutérol/salbutamol, lévalbutérol/lévosalbutamol, terbutaline, l'ipratropium ou les associations ipratropium/ bêta agoniste à courte durée d'action) était autorisée en traitement de secours.</p> <p>Les traitements suivants n'étaient pas autorisés pendant toute la durée de l'étude à partir de l'identification des patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Utilisation d'un agent biologique dans les 5 demi-vies de ce composé avant le début de l'étude (6 mois si la demi-vie n'était pas connue) et au cours de l'étude ;</li> <li>– Utilisation des inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 (roflumilast) et de théophylline au cours de l'étude à moins que les doses soient stables depuis plus de 6 mois avant la visite d'identification des patients ;</li> <li>– Nouvelle utilisation chronique de macrolides (i.e. azithromycine). À noter qu'en cas d'exacerbation, les macrolides pouvaient être utilisés pendant une période de 28 jours (prise en charge aiguë) ;</li> <li>– Immunosuppresseurs systémiques (i.e. méthotrexate, anticorps monoclonal anti-TNF, thérapies immunosuppressives ciblées sur les lymphocytes B et/ou T), y compris l'utilisation chronique de corticoïdes systémiques ;</li> </ul>	

Référence	BOREAS	NOTUS
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Traitement intraveineux par immunoglobulines ;</li> <li>– Vaccins vivants atténués ;</li> <li>– Bloqueurs des récepteurs bêta-adrénergiques (à l'exception d'un bloqueur sélectif des récepteurs bêta-1 adrénergiques à dose stable pendant 1 mois avant la visite 1) ;</li> <li>– Autres médicaments expérimentaux.</li> </ul>	
<b>Critère de jugement principal</b>	<p>Taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO pendant la période de traitement de 52 semaines</p> <p>(L'évaluation des exacerbations de BPCO était confirmée par des experts indépendants. Pour que les événements d'exacerbations soient comptabilisés comme des événements distincts, ils devaient être séparés d'au moins 14 jours)</p>	
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p>Les critères de jugement secondaires inclus dans la procédure d'analyse hiérarchisée étaient les suivants dans l'ordre :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Variation du VEMS pré-bronchodilatateur (pré-BD) à la semaine 12 par rapport à l'inclusion ;</li> <li>– Variation du VEMS pré-BD à la semaine 52 par rapport à l'inclusion ;</li> <li>– Variation du VEMS pré-BD à la semaine 12 par rapport à l'inclusion dans le sous-groupe de patients avec une FeNO <math>\geq 20</math> ppb ;</li> <li>– Variation du VEMS pré-BD à la semaine 52 par rapport à l'inclusion dans le sous-groupe de patients avec une FeNO <math>\geq 20</math> ppb ;</li> <li>– Variation du score total du questionnaire respiratoire de St George (St George's Respiratory Questionnaire<sup>®</sup> - SGRQ) à la semaine 52 par rapport à l'inclusion ;</li> <li>– Pourcentage de patients avec une réduction du score SGRQ <math>\geq 4</math> points (différence minimale cliniquement importante [DMCI] du score SGRQ) à la semaine 52 ;</li> <li>– Variation de l'échelle d'évaluation des symptômes respiratoire dans la BPCO (Evaluating Respiratory Symptoms in COPD [E-RS COPD]<sup>1)</sup> à la semaine 52 par rapport à l'inclusion ;</li> <li>– Taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO pendant la période de traitement de 52 semaines dans le sous-groupe de patients avec une FeNO <math>\geq 20</math> ppb.</li> </ul> <p>D'autres critères de jugement secondaires ont été évalués (sans gestion du risque alpha) notamment sur la fonction respiratoire.</p> <p>Tolérance</p> <p>Immunogénicité.</p>	
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Dans les 2 études, la détermination de la taille de l'échantillon était fondée sur les calculs de puissance pour le critère de jugement principal à partir des hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– le nombre d'exacerbations suit une distribution binomiale négative avec un paramètre de dispersion de 1 ;</li> <li>– un taux annualisé d'exacerbations dans le groupe placebo de 1,5 ;</li> <li>– une durée moyenne de traitement de 0,95 an ;</li> <li>– et un ratio de randomisation de 1:1 avec 924 patients randomisés (462 patients dans chaque groupe de traitement).</li> </ul> <p>Sur la base de ces hypothèses, les études avaient une puissance de 90% pour détecter une réduction de 25% du risque relatif pour le taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères (i.e. un taux annualisé de 1,125 pour le groupe dupilumab) avec un seuil de significativité statistique <math>\alpha</math> final réduit à 0,049 en raison de la planification d'une analyse intermédiaire pour chaque étude.</p>	
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p>Analyses statistiques du critère de jugement principal :</p> <p>Un modèle de régression binomiale négative a été utilisé pour l'analyse du taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO.</p> <p>Gestion des données manquantes :</p> <p>Pour les patients restés dans l'étude jusqu'à la semaine 52, toutes les exacerbations modérées ou sévères survenues jusqu'à la visite 16 étaient incluses dans l'analyse principale, que le patient soit sous traitement ou non. La durée d'observation était définie comme allant de la randomisation jusqu'à la visite 16 (semaine 52) ;</p> <p>Pour les patients ayant quitté l'étude avant la semaine 52, toutes les exacerbations modérées ou sévères observées jusqu'à la date du dernier contact ou la date de fin de traitement (selon la première éventualité) étaient incluses dans l'analyse. La durée d'observation était définie comme allant de la randomisation à la date du dernier contact ou la date de fin de</p>	



Référence	BOREAS	NOTUS
	<p>traitement. Aucune imputation n'était effectuée pour les événements non observés pouvant survenir entre l'arrêt de l'étude et la semaine 52.</p> <p>Multiplicité des tests</p> <p>Une procédure de contrôle du taux d'erreur global de type I a été utilisée pour tester le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires clés avec un risque <math>\alpha</math> global bilatéral de 0,05.</p> <p>Aucun autre ajustement sur le seuil de significativité statistique que celui prévu pour la réalisation de l'analyse intermédiaire n'était prévu au protocole. Ainsi, il était prévu que les comparaisons entre le groupe dupilumab et le groupe contrôle lors de l'analyse finale soient testées avec un risque <math>\alpha</math> bilatéral de 0,049.</p>	
<b>Analyses intermédiaires</b>	<p>Une analyse intermédiaire de futilité non en aveugle était prévue afin de démontrer une efficacité potentielle du dupilumab lorsque qu'environ 408 patients avaient effectué la visite de la semaine 12. Une pénalité administrative de 0,001 était déduite du seuil de significativité à l'analyse finale ; le risque <math>\alpha</math> étant ainsi de 0,049 à l'analyse finale.</p>	<p>Compte-tenu des résultats de l'étude BOREAS, une analyse intermédiaire (AI) a été incluse au protocole de l'étude NOTUS (amendement 03 du 28 octobre 2023) afin de démontrer au plus tôt l'efficacité du dupilumab. Pour cette analyse intermédiaire, l'aveugle a été levé pour les statisticiens indépendants et maintenu pour les centres investigateurs.</p> <p>La réalisation de cette AI était prévue lorsqu'au moins 92% de la fraction d'information estimée était disponible. La fraction d'information est égale au nombre de Patient-années obtenu au temps t divisé par le nombre de Patient-années total attendus à la fin de l'essai. La fraction d'information était estimée selon une approche conservatrice en supposant que tous les patients en cours de traitement termineraient la période de 52 semaines.</p>
<b>Principaux amendements au protocole des études</b>	<p>Changement du facteur de stratification « antécédent d'asthme » en « dose de CSI » à la demande de la Food and Drug Administration (FDA) et adaptation en conséquence du plan d'analyse statistique.</p> <p>Ajout d'« antécédent d'asthme » aux critères de non-inclusion à la demande de la FDA.</p> <p>Changement du statut de critère de jugement principal du VEMS à 12 semaines en statut de critère de jugement secondaire à la demande de la FDA et adaptation en conséquence du plan d'analyse statistique.</p>	<p>Ajout d'une analyse intermédiaire sur la base des résultats de l'étude BOREAS, statistiquement significatifs pour tous les critères de jugement inclus dans la procédure d'analyse hiérarchique. L'objectif de cet amendement était de déterminer si le critère de jugement principal d'efficacité pouvait être atteint au moment de l'analyse intermédiaire.</p> <p>Le plan d'analyse statistique (version 1 du 30 octobre 2023) a été développé et finalisé avant le gel de la base de données pour l'analyse intermédiaire.</p>

a : dose > 500 µg propionate de fluticasone

b rapportée par l'investigateur. Une exacerbation modérée est définie comme une exacerbation aiguë de BPCO nécessitant une prise en charge par des corticostéroïdes systémiques (voie intra-musculaire, intra-veineuse ou orale) et/ou des antibiotiques. Au moins une des deux exacerbations modérées devait avoir requis une prise en charge par des corticostéroïdes systémiques.

c rapportée par l'investigateur et définie comme une exacerbation aiguë de BPCO nécessitant une hospitalisation ou une observation > 24 heures dans un service d'urgences.

d pour que les événements d'exacerbations soient comptabilisés comme des événements distincts, ils devaient être séparés d'au moins 14 jours.

e Le SGRQ varie de 0 à 100. Il est constitué de scores en trois domaines : Symptômes, Activité et Impacts (psychosociaux), ainsi qu'en un score total. Un score plus faible indique une meilleure qualité de vie.

f L'échelle évaluant les symptômes respiratoires (Evaluating Respiratory Symptoms [E-RS : COPD]) est utilisé pour mesurer l'effet du traitement sur la sévérité des symptômes respiratoires dans les cas de BPCO stable. Plus le score est élevé, plus les symptômes sont sévères.

### 3.1.2 Résultats de l'étude BOREAS

#### Caractéristiques des patients à l'inclusion



Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude BOREAS à l'inclusion étaient homogènes entre les 2 groupes de traitement (cf. Tableau 9 et Tableau 10 en annexe).

Les patients étaient en majorité des hommes (66,0%) âgés d'environ 65 ans ( $\pm 8$ ). Les patients avaient eu en moyenne plus de 2 exacerbations modérées à sévères ( $2,3 [\pm 1,0]$ ) dans l'année précédant leur sélection. Le VEMS moyen pré-BD et post-BD étaient respectivement de 47,1% ( $\pm 13,4$ ) et 50,6% ( $\pm 13,11$ ) de la valeur théorique et une réversibilité moyenne du VEMS de 9,1% ( $\pm 12,78$ ). Les patients avaient une qualité de vie dégradée avec un score SGRQ total moyen de 48,42 ( $\pm 17,42$ ) points.

Seuls 2,4% des patients inclus dans l'étude avaient une contre-indication aux corticostéroïdes ; la quasi-totalité des patients avaient reçu une triple thérapie (CSI + LAMA + LABA) au moment de l'inclusion.

Concernant les biomarqueurs d'une inflammation de type 2, le nombre moyen d'éosinophiles sanguins à la randomisation était de 0,40 ( $\pm 0,30$ ) giga / L et la FeNO moyenne post-BD était de 24,33 ( $\pm 22,40$ ) ppb.

**Critère de jugement principal : taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO pendant la période de traitement de 52 semaines**

Après 52 semaines de traitement, le taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO a été de 0,78 (IC95% : [0,64 ; 0,93]) dans le groupe dupilumab et de 1,10 (IC95% : [0,93 ; 1,30]) dans le groupe placebo (Tableau 1). Ceci correspond à une réduction statistiquement significative du risque d'exacerbations modérées ou sévères de 30% (RR=0,70 ; IC95% : [0,58 ; 0,86],  $p=0,0005$ ) dans le groupe dupilumab par rapport au groupe placebo.

**Tableau 1 : Taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO pendant la période de traitement de 52 semaines (Population ITT) – Étude BOREAS**

	Dupilumab (N = 468)	Placebo (N = 471)
Nombre total d'événements d'exacerbations modérées ou sévères	296	422
Nombre d'événements d'exacerbations modérées	268	385
Nombre d'événements d'exacerbations sévères	28	37
Taux annualisé ajusté d'exacerbations modérées ou sévères [IC95%]	0,78 [0,64 ; 0,93]	1,10 [0,93 ; 1,30]
RR dupilumab versus contrôle [IC95%]	0,70 [0,58 ; 0,86]	
p	=0,0005	

Tous les événements d'exacerbations modérées ou sévères survenus au cours de la période de traitement de 52 semaines étaient inclus, que les patients soient sous traitement ou non. IC : Intervalle de confiance ; RR : Risque relatif

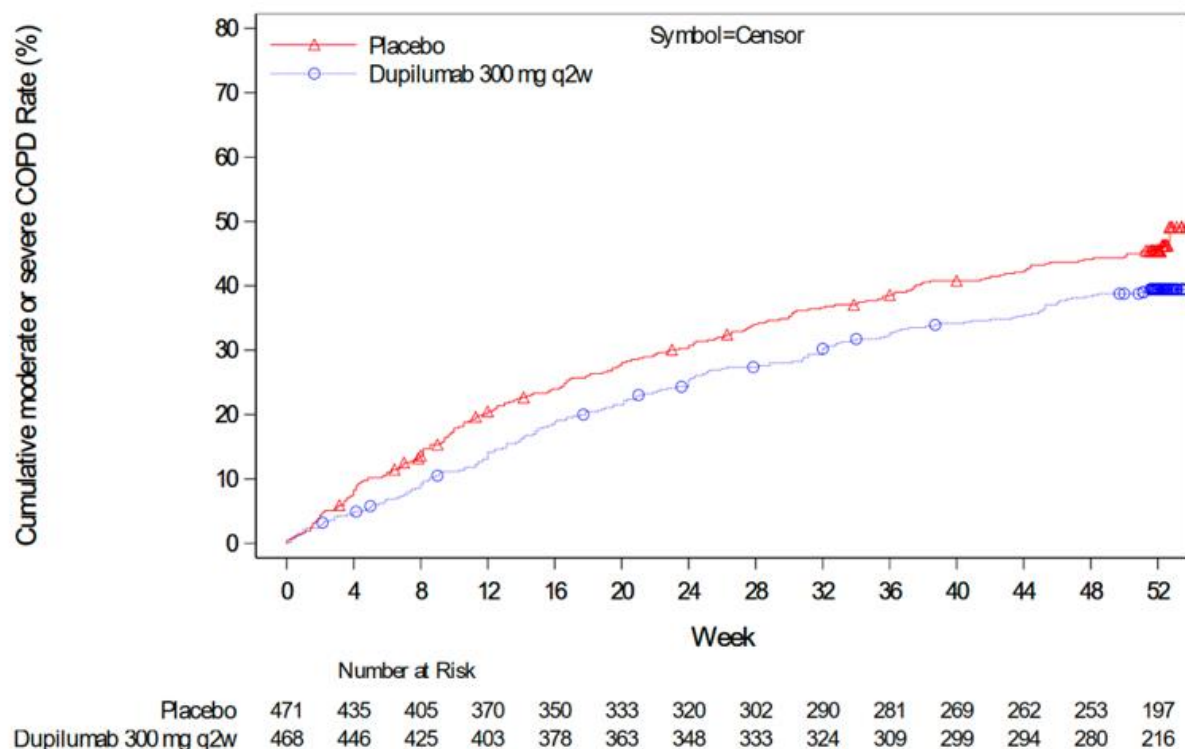


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier des exacerbations modérées ou sévères de BPCO pendant la période de traitement de 52 semaines - Étude BOREAS

### Critères de jugement secondaires inclus dans la procédure d'analyse hiérarchique

Compte tenu de la démonstration de supériorité du dupilumab par rapport au contrôle sur le critère de jugement principal (rang 1), l'hypothèse de supériorité du dupilumab par rapport au placebo a pu être testée pour les critères de jugement secondaires (rang 2 à 9) inclus dans la procédure d'analyse hiérarchique (Tableau 2).

La supériorité du dupilumab par rapport au groupe placebo a été démontrée sur les 8 critères de jugement secondaires inclus dans la procédure d'analyse hiérarchique (Tableau 2) :

Tableau 2 : Résultats des critères de jugement secondaires inclus dans la procédure d'analyse hiérarchique (Population ITT) – Étude BOREAS

Critères de jugement secondaires clés	Dupilumab (N = 468)	Placebo (N = 471)	Différence (dupi- lumab versus pla- cebo) [IC95%]	p
Rang 2 <sup>a</sup>	<b>Variation du VEMS pré-BD à la semaine 12 par rapport à l'inclusion</b>			
Variation de la moyenne des moindres carrés [IC95%] - L	0,160 [0,126 ; 0,195]	0,077 [0,042 ; 0,112]	0,083 <sup>c</sup> [0,042 ; 0,125]	<0,001
Rang 3 <sup>a</sup>	<b>Variation du VEMS pré-BD à la semaine 52 par rapport à l'inclusion</b>			
Variation de la moyenne des moindres carrés [IC95%] - L	0,153 [0,116 ; 0,189]	0,070 [0,033 ; 0,107]	0,083 <sup>c</sup> [0,038 ; 0,128]	<0,001
Rang 4 <sup>a</sup>	<b>Variation du VEMS pré-BD à la semaine 12 par rapport à l'inclusion – Sous-groupe FeNO ≥ 20 ppb</b>			
Variation de la moyenne des moindres carrés [IC95%] - L	0,232 [0,164 ; 0,299]	0,108 [0,038 ; 0,177]	0,124 <sup>c</sup> [0,045 ; 0,203]	0,002

Critères de jugement secondaires clés		Dupilumab (N = 468)	Placebo (N = 471)	Différence (dupi- lumab versus pla- cebo) [IC95%]	p
Rang 5 <sup>a</sup>	<b>Variation du VEMS pré-BD à la semaine 52 par rapport à l'inclusion – Sous-groupe FeNO ≥ 20 ppb</b>				
Variation de la moyenne des moindres carrés [IC95%] - L		0,247 [0,176 ; 0,318]	0,120 [0,047 ; 0,192]	0,127 <sup>c</sup> [0,042 ; 0,212]	0,003
Rang 6 <sup>a</sup>	<b>Variation du score total SGRQ à la semaine 52 par rapport à l'inclusion</b>				
Variation de la moyenne des moindres carrés [IC95%]		-9,7 [-11,3 ; -8,1]	-6,4 [-8,0 ; -4,8]	-3,4 <sup>c</sup> [-5,5 ; -1,3]	0,002
Rang 7 <sup>a</sup>	<b>Pourcentage de patients avec une réduction du score SGRQ ≥ 4 points (amélioration de la qualité de vie) à la semaine 52</b>				
Pourcentage de patients [IC95%]		51,5 [46,9 ; 56,1]	43,1 [38,6 ; 47,7]	1,4 <sup>d</sup> [1,1 ; 1,9]	0,009
Rang 8 <sup>a</sup>	<b>Variation de l'échelle E-RS : COPD à la semaine 52 par rapport à l'inclusion</b>				
Variation de la moyenne des moindres carrés [IC95%]		-2,7 [-3,2 ; -2,2]	-1,6 [-2,1 ; -1,1]	-1,1 <sup>c</sup> [-1,8 ; -0,4]	0,001
Rang 9 <sup>a</sup>	<b>Taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO pendant la période de traitement de 52 semaines - sous-groupe FeNO ≥ 20 ppb</b>				
Taux annualisé ajusté d'exacerbations modérées ou sévères par an [IC95%]		0,70 [0,51 ; 0,96]	1,12 [0,83 ; 1,50]	0,62 <sup>b</sup> [0,45 ; 0,87]	0,005

a : Rang dans la procédure d'analyse hiérarchique ; b : Risque relatif ; c : Différence de la moyenne des moindres carrés ; d : Odd ratio ;

BD : Bronchodilatateur ; IC : Intervalle de confiance ; E-RS : COPD : Échelle d'évaluation des symptômes respiratoires de BPCO ; FeNO : Fraction expirée d'oxyde nitrique ; L : Litre ; SGRQ : Questionnaire respiratoire de St George ; VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde ; RR : Rate ratio

## Autres critères de jugement secondaires

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha sur les autres critères de jugement secondaires, les résultats sur ces critères sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

## Qualité de vie

Les critères de jugement de qualité de vie (variation du score total SGRQ, pourcentage de patients avec une réduction du score SGRQ ≥ 4 points ainsi que la variation des symptômes respiratoires évalués à l'aide de l'échelle E-RS : COPD à la semaine 52 par rapport à l'inclusion) étaient des critères de jugement secondaires inclus dans la procédure d'analyse hiérarchique. Ils sont présentés ci-dessus.

### 3.1.3 Résultats de l'étude NOTUS

Lors de l'analyse intermédiaire pré-spécifiée au protocole et réalisée par un comité indépendant (date du gel de la base du 01 novembre 2023), l'étude NOTUS a atteint la significativité statistique pour le critère de jugement principal et le premier critère de jugement secondaire évalués avec contrôle de l'inflation du risque alpha. Les résultats présentés ci-dessous sont donc ceux de l'analyse finale.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude NOTUS à l'inclusion étaient homogènes entre les 2 groupes de traitement et similaires à celles de l'étude BOREAS (Cf. Tableau 11 et Tableau 12 en annexe).

Les patients étaient en majorité des hommes (67,6%) et âgés d'environ 65 ans ( $\pm 8$ ). Ils avaient eu en moyenne plus de 2 exacerbations modérées à sévères (2,1 [ $\pm 0,9$ ]) dans l'année précédant leur sélection.

Leur fonction respiratoire était altérée avec un VEMS moyen pré-BD et post-BD respectivement à 47,23% ( $\pm 13,02$ ) et 50,08% ( $\pm 12,59$ ) de la valeur théorique et une réversibilité moyenne du VEMS de 7,63% ( $\pm 11,94$ ) [64]. Les patients avaient une qualité de vie dégradée avec un score SGRQ total moyen de 51,54 ( $\pm 17,01$ ) points.

Seuls 1,1% des patients inclus dans l'étude avaient une contre-indication aux corticostéroïdes ; la quasi-totalité des patients (98,8%) avaient reçu une triple thérapie (CSI + LAMA + LABA) au moment de l'inclusion.

Concernant les biomarqueurs d'une inflammation de type 2, le nombre moyen d'éosinophiles sanguins à l'inclusion était de 0,41 ( $\pm 0,34$ ) giga / L et la FeNO moyenne post-BD était de 24,56 ( $\pm 25,96$ ) ppb. (Pour rappel, le taux d'éosinophiles devait être  $\geq 300$  cellules /  $\mu\text{L}$  à la visite 1).

**Critère de jugement principal : taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO pendant la période de traitement de 52 semaines**

Le taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO a été de 0,86 (IC95% : [0,70 ; 1,06]) dans le groupe dupilumab et de 1,30 (IC95% : [1,05 ; 1,60]) dans le groupe placebo (Tableau 3). Ceci correspond à une réduction statistiquement significative du risque d'exacerbations modérées ou sévères de 34% (RR=0,66 ; IC95% : [0,53 ; 0,82], p=0,0002) dans le groupe dupilumab par rapport au groupe placebo.

**Tableau 3 : Taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO pendant la période de traitement de 52 semaines (Population ITT) – Étude NOTUS**

	Dupilumab (N = 470)	Placebo (N = 465)
Nombre total d'événements d'exacerbations modérées ou sévères	263	352
Nombre d'événements d'exacerbations modérées	237	313
Nombre d'événements d'exacerbations sévères	26	39
Taux annualisé ajusté d'exacerbations modérées ou sévères [IC95%]	0,86 [0,70 ; 1,06]	1,30 [1,05 ; 1,60]
RR dupilumab versus contrôle [IC95%]	0,66 [0,53 ; 0,82]	
p	0,0002	

Tous les événements d'exacerbations modérées ou sévères survenus au cours de la période de traitement de 52 semaines étaient inclus, que les patients soient sous traitement ou non. IC : Intervalle de confiance ; RR : Risque relatif

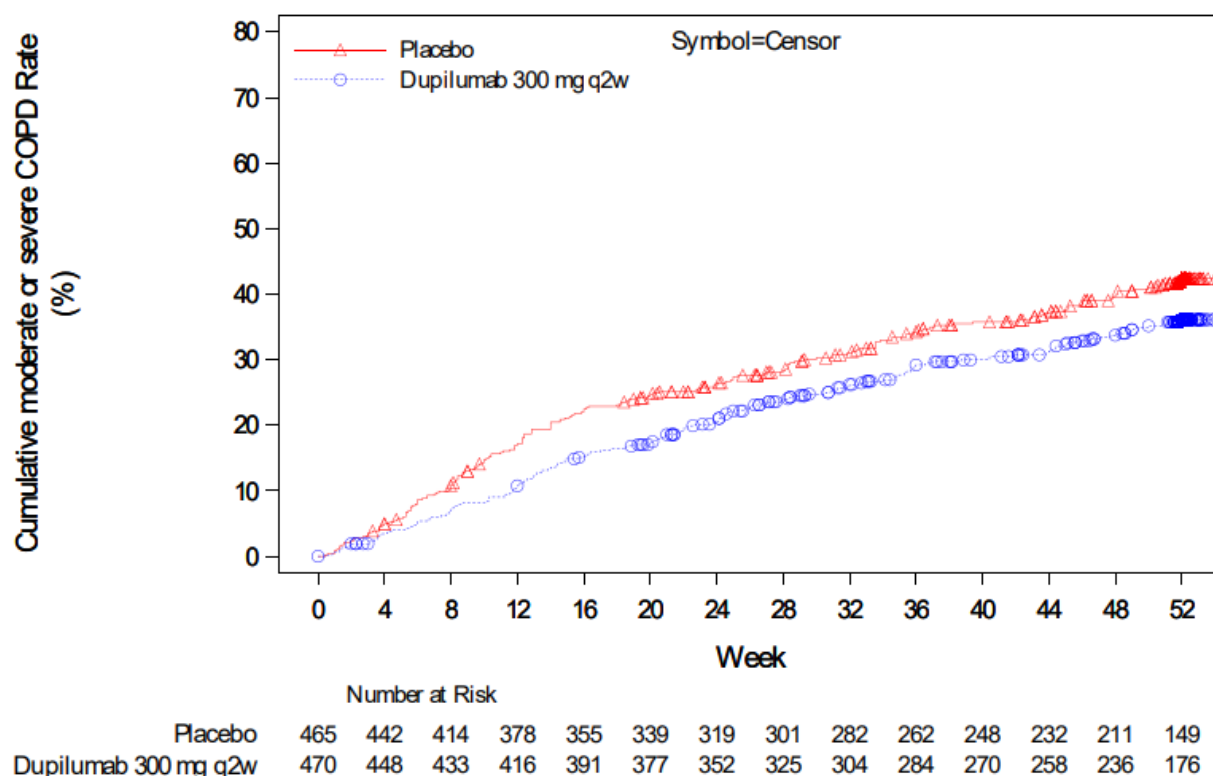


Figure 3 / Courbe de Kaplan-Meier des exacerbations modérées ou sévères de BPCO pendant la période de traitement de 52 semaines - Étude NOTUS

### Critères de jugement secondaires clés inclus dans la procédure d'analyse hiérarchique

Compte tenu de la démonstration de supériorité du dupilumab par rapport au contrôle sur le critère de jugement principal, l'hypothèse de supériorité du dupilumab par rapport au contrôle a pu être testée pour les critères de jugement secondaires inclus dans la procédure d'analyse hiérarchique (

Tableau 4).

La supériorité du dupilumab par rapport au groupe contrôle a été démontrée sur les 3 premiers critères de jugement secondaires inclus dans la procédure d'analyse hiérarchique. Compte-tenu des résultats non statistiquement significatifs sur le 4e critère de jugement secondaire, la procédure d'analyse hiérarchique a été arrêtée. Les résultats sur les critères suivants (à partir du rang 5) dont de nature exploratoire et ne sont donc pas présentés.

Tableau 4 : Résultats des critères de jugement secondaires inclus dans la procédure d'analyse hiérarchique (Population ITT) – Étude NOTUS

Critères de jugement secondaires clés	Dupilumab (N = 468)	Placebo (N = 471)	Différence (dupi- lumab versus pla- cebo) [IC95%]	p
Rang 2 <sup>a</sup>	<b>Variation du VEMS pré-BD à la semaine 12 par rapport à l'inclusion</b>			
Variation de la moyenne des moindres carrés (ET) - L	0,139 (0,017)	0,057 (0,017)	0,082 <sup>b</sup> [0,040 ; 0,124]	0,0001
Rang 3 <sup>a</sup>	<b>Variation du VEMS pré-BD à la semaine 52 par rapport à l'inclusion</b>			
Variation de la moyenne des moindres carrés (ET)- L	0,115 (0,021)	0,054 (0,020)	0,062 <sup>b</sup> [0,011 ; 0,113]	0,0182

Rang 4 <sup>a</sup>	Variation du VEMS pré-BD à la semaine 12 par rapport à l'inclusion – Sous-groupe FeNO ≥ 20 ppb			
Variation de la moyenne des moindres carrés (ET) - L	0,221 (0,037)	0,081 (0,021)	0,141 <sup>b</sup> [0,058 ; 0,223]	0,0010

a : Rang dans la procédure d'analyse hiérarchique ; b : Différence de la moyenne des moindres carrés

BD : Bronchodilatateur ; IC : Intervalle de confiance ; ET : Écart-type L : Litre ; VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

### Autres critères de jugement secondaires

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha sur les autres critères de jugement secondaires, les résultats sur ces critères sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

### Qualité de vie

Les critères de jugement de qualité de vie (variation du score total SGRQ, pourcentage de patients avec une réduction du score SGRQ ≥ 4 points ainsi que la variation des symptômes respiratoires évalués à l'aide de l'échelle E-RS : COPD à la semaine 52 par rapport à l'inclusion) étaient des critères de jugement secondaires inclus dans la procédure d'analyse hiérarchique. Il s'agit de critères évalués après la rupture de l'analyse hiérarchique, ils ne sont donc pas présentés.

## 3.2 Profil de tolérance

### 3.2.1 Tolérance de l'étude BOREAS

Dans l'étude BOREAS, le profil de tolérance du dupilumab a été cohérent avec son profil déjà connu dans ses autres indications.

#### Exposition au traitement

Au moment de l'analyse (date de gel de la base du 07 mars 2023), la durée moyenne d'exposition au traitement était similaire entre les 2 groupes de traitement : 346,07 (±66,55) jours dans le groupe dupilumab et 340,78 (±76,25) jours dans le groupe contrôle. La majorité des patients a eu au moins 48 semaines d'exposition au traitement (91,0% [n=427/469] dans le groupe dupilumab et 88,9% [n=418/470] dans le groupe contrôle). La durée d'exposition cumulée était de 444 patients-années dans le groupe dupilumab et de 439 patients-années dans le groupe contrôle.

### Résumé des événements indésirables (EI)

L'incidence des EI a été globalement similaire entre les 2 groupes de traitement (77,4% dans le groupe dupilumab et 76,0% dans le groupe placebo). Les incidences des événements indésirables graves (EIG), les EI ayant conduit au décès et les EI ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement sont globalement similaires dans le groupe dupilumab et dans le groupe placebo (Tableau 5).

**Tableau 5 : Résumé des événements indésirables (Population de tolérance) – Étude BOREAS**

Nombre de patients ayant rapporté au moins un EI par type, n (%)	Dupilumab (N = 469)	Placebo (N = 470)
EI	363 (77,4)	357 (76,0)
EIG	64 (13,6)	73 (15,5)
EI ayant conduit au décès	7 (1,5)	8 (1,7)
EI ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement	14 (3,0)	16 (3,4)
EI considéré comme lié au traitement	35 (7,5)	18 (3,8)

EI : Événement indésirable ; EIG : Événement indésirable grave

Les EI rapportés avec une incidence  $\geq 5\%$  dans le groupe dupilumab ont été la rhinopharyngite (9,4% dans le groupe dupilumab et 9,6% dans le groupe placebo), les céphalées (8,1% et 6,8% respectivement), l'infection des voies aériennes supérieures (7,9% et 9,8%), la BPCO (5,8% et 6,0%), la diarrhée (5,3% et 3,6%) et la dorsalgie (5,1% et 3,4%).

L'incidence des EI considérés comme liés au traitement par l'investigateur était environ deux fois plus élevée dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo (7,5% et 3,8% respectivement). L'EI considéré comme lié au traitement le plus fréquemment rapporté dans le groupe dupilumab était la réaction au site d'injection (3,0%).

### Événements indésirables graves (EIG)

La fréquence des EIG était similaire entre les 2 groupes de traitement (13,6% des patients du groupe dupilumab et 15,5% des patients du groupe placebo). Les EIG les plus fréquemment rapportés (avec une incidence  $\geq 2\%$  dans l'un des 2 groupes) appartenaient aux SOC suivantes : affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (6,4% dans le groupe dupilumab et 6,8% dans le groupe placebo), infections et infestations (respectivement 4,1% et 5,5%), et affections cardiaques (respectivement 1,9% et 2,6%).

Les EIG les plus fréquemment rapportés étaient la BPCO (i.e., l'exacerbation de BPCO : 5,8% dans le groupe dupilumab et 5,5% dans le groupe placebo). A noter, l'aggravation de la BPCO n'était pas considérée comme un EI tant qu'elle ne correspondait pas aux critères de gravité définis dans le protocole.

L'ensemble de ces EIG n'a pas été considéré par l'investigateur comme lié au traitement à l'exception de 3 EIG (deux cas de pneumonie chez un même patient et un cas de rhabdomyolyse rapporté chez un autre patient, tous deux dans le groupe dupilumab)

### Événements indésirables ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement

La fréquence des EI ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement était similaire entre les 2 groupes de traitement (3,0% des patients du groupe dupilumab et 3,4% des patients du groupe placebo). Tous ces EI ont été rapportés chez 1 ou 2 patients dans chaque groupe de traitement.

### Décès

La fréquence des EI ayant conduit au décès était similaire entre les deux groupes de traitement avec 7 patients (1,5%) dans le groupe dupilumab et 8 patients (1,7%) dans le groupe placebo. Aucun de ces décès n'a été considéré par l'investigateur comme lié au traitement.



Événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP) ou autres EI sélectionnés

La fréquence des EIIP ou autres EI sélectionnés était comparable entre les 2 groupes de traitement : 8,5% et 5,5% respectivement dans le groupe dupilumab et 9,1% et 4,3% respectivement dans le groupe placebo. Les EIIP les plus fréquemment rapportés étaient des infections graves (5,5% dans le groupe dupilumab et 4,1% dans le groupe placebo) et des infections nécessitant une administration d'antibiotiques par voie parentérale (6,4% et 6,2%). Aucun EIIP ou EI sélectionnés d'infection parasitaire/helminthiase, de grossesse, de surdosage symptomatique, d'éosinophilie clinique symptomatique, de conjonctivite grave, de blépharite ou de kératite n'a été observé au cours de l'étude. Aucun cas de réaction anaphylactique, ni aucune élévation significative de l'alanine aminotransférase n'a été observée dans le groupe dupilumab.

3.2.2 Tolérance de l'étude NOTUS

Comme pour l'étude BOREAS, le profil de tolérance du dupilumab observé dans l'étude NOTUS a été cohérent avec son profil déjà connu dans les autres indications.

Exposition au traitement

Au moment de l'analyse (date de gel de la base du 01 novembre 2023), la durée moyenne d'exposition au traitement était similaire entre les 2 groupes de traitement : 319,58 (±85,68) jours dans le groupe dupilumab et 321,88 (±84,54) jours dans le groupe contrôle. La majorité des patients a eu au moins 48 semaines d'exposition au traitement (72,1% [n=338/469] dans le groupe dupilumab et 73,5% [n=341/464] dans le groupe contrôle). La durée d'exposition cumulée était de 410 patients-années dans le groupe dupilumab et de 409 patients-années dans le groupe contrôle.

Résumé des événements indésirables

L'incidence des EI a été globalement similaire entre les 2 groupes de traitement (66,7% dans le groupe dupilumab et 65,9% dans le groupe placebo). Les EIG étaient légèrement moins fréquemment rapportés dans le groupe dupilumab par rapport au groupe placebo : respectivement 13,0% et 15,9%. L'incidence des EI ayant conduit au décès (respectivement 2,6% et 1,5%) et des EI ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement (3,8% et 2,6%) était légèrement plus élevée dans le groupe dupilumab par rapport au groupe placebo (Tableau 6).

Tableau 6 : Résumé des événements indésirables (Population de tolérance) – Étude NOTUS

Nombre de patients ayant rapporté au moins un EI par type, n (%)	Dupilumab (N = 469)	Placebo (N = 464)
EI	313 (66,7)	306 (65,9)
EIG	61 (13,0)	74 (15,9)
EI ayant conduit au décès	12 (2,6)	7 (1,5)
EI ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement	18 (3,8)	12 (2,6)
EI considéré comme lié au traitement	15 (3,2)	18 (3,9)

EI : Événement indésirable ; EIG : Événement indésirable grave

Les EI rapportés avec une incidence ≥ 5% dans le groupe dupilumab étaient la COVID-19 (9,4% dans le groupe dupilumab et 8,2% dans le groupe placebo), les céphalées (7,5% et 6,5%), le surdosage accidentel (6,6% et 6,9%), la rhinopharyngite (6,2% et 5,2%) et la BPCO (4,9% et 7,8%).

L'incidence des EI considérés comme liés au traitement par l'investigateur était également similaire entre le groupe dupilumab et le groupe placebo (respectivement 3,2% et 3,9%). L'EI considéré comme lié au traitement le plus fréquemment rapporté était la réaction au site d'injection (respectivement 1,7% et 0,4%).

### Événements indésirables graves (EIG)

La fréquence des EIG était plus faible dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo (13,0% des patients du groupe dupilumab et 15,9% des patients du groupe placebo). Les EIG les plus fréquemment rapportés (avec une incidence  $\geq 2\%$  dans l'un des 2 groupes) appartenaient au SOC suivantes : affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (4,9% dans le groupe dupilumab et 8,2% dans le groupe placebo), infections et infestations (5,8% et 4,1%), et affections cardiaques (1,9% et 2,6%).

Les EIG les plus fréquemment rapportés étaient la BPCO (i.e., l'exacerbation de BPCO : 4,9% dans le groupe dupilumab et 7,8% dans le groupe placebo). A noter, l'aggravation de la BPCO n'était pas considérée comme un EI tant qu'elle ne correspondait pas aux critères de gravité définis dans le protocole.

L'ensemble des EIG n'a pas été considéré par l'investigateur comme lié au traitement.

### Événements indésirables ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement

La fréquence des EI ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement était de 3,8% des patients du groupe dupilumab et 2,6% des patients du groupe placebo.

Les EI ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement les plus fréquemment rapportés étaient la pneumonie associée à la COVID-19 (2 patients dans le groupe dupilumab [0,4%] et 1 patient dans le groupe placebo [0,2%]) et la mort subite (respectivement 1 patient [0,4%] et 2 patients [0,4%]).

### Décès

La fréquence des EI ayant conduit au décès durant la période de l'étude s'élevait à 12 patients dans le groupe dupilumab et 7 patients dans le groupe placebo. Aucun de ces décès n'a été considéré par l'investigateur comme lié au traitement. La plupart de ces décès étaient de cause indéterminée (8 dans le groupe dupilumab et 3 dans le groupe placebo).

### Événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP) ou autres EI sélectionnés

La fréquence des EIIP ou autres EI sélectionnés était plus élevée dans le groupe dupilumab par rapport au groupe placebo : 8,3% et 4,9% respectivement dans le groupe dupilumab et 7,1% et 2,4% respectivement dans le groupe placebo. La différence de fréquence entre les 2 groupes de traitement était principalement liée à la survenue d'EIIP d'infections graves et d'EI sélectionnés de réactions au site d'injection et de conjonctivite.

Les EIIP les plus fréquemment rapportés étaient des infections nécessitant une administration d'antibiotiques par voie parentérale (5,1% dans le groupe dupilumab et 5,2% dans le groupe placebo) et des infections graves (respectivement 5,8% et 4,1%). Aucun EIIP ou EI sélectionnés de réactions au site d'injection durant plus de 24h, de grossesse, d'infections helminthiques, de surdosage symptomatique, d'éosinophilie clinique symptomatique, de blépharite sévère, d'élévation significative de l'alanine aminotransférase n'a été observé au cours de l'étude. Aucune réaction anaphylactique n'a également été observée dans le groupe dupilumab.

### 3.3 Synthèse des résultats des études BOREAS et NOTUS

Les résultats des deux études ont montré une différence statistiquement significative du **taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères à 52 semaines** dans le groupe dupilumab par rapport au placebo (critère de jugement principal) avec une **réduction statistiquement significative** du risque d'exacerbations modérées ou sévères de **30%** (RR=0,70 ; IC95% : [0,58 ; 0,86], p=0,0005) dans l'étude BOREAS et de **34%** (RR=0,66 ; IC95% : [0,53 ; 0,82], p=0,0002) dans l'étude NOTUS (Tableau 7).

Tableau 7 : Taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO pendant la période de traitement de 52 semaines (Population ITT) – Études BOREAS et NOTUS

	Étude BOREAS		Étude NOTUS	
	Dupilumab (N = 468)	Placebo (N = 471)	Dupilumab (N = 470)	Placebo (N = 465)
Nombre total d'événements d'exacerbations modérées ou sévères	296	422	263	352
Nombre d'événements d'exacerbations modérées	268	385	237	313
Nombre d'événements d'exacerbations sévères	28	37	26	39
Taux annualisé ajusté d'exacerbations modérées ou sévères [IC95%]	<b>0,78</b> [0,64 ; 0,93]	<b>1,10</b> [0,93 ; 1,30]	<b>0,86</b> [0,70 ; 1,06]	<b>1,30</b> [1,05 ; 1,60]
RR dupilumab versus contrôle [IC95%] p	<b>0,70</b> [0,58 ; 0,86] 0,0005		<b>0,66</b> [0,53 ; 0,82] 0,0002	

L'amplitude d'effet sur le taux annualisé d'exacerbations est cliniquement pertinente dans la population totale incluse. Cependant il convient de noter la répartition des événements selon le type d'exacerbation dans chacune des deux études : **environ 90% des événements sont des exacerbations modérées** dans chacun des groupes.

De plus, **une majorité de patients n'a eu aucune exacerbation au cours des études, dans chacun des deux groupes** : 61,1% et 66,8% dans le groupe dupilumab et 55,0% et 60,9% dans le groupe placebo, respectivement dans les études BOREAS et NOTUS.

Et **parmi ceux qui ont eu des exacerbations**, on note **que 37,9% (69/182) et 40,4% (63/156) des patients ont eu au moins deux exacerbations**, respectivement dans l'étude BOREAS et l'étude NOTUS (Tableau 8).

Tableau 8 : Répartition des taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO pendant la période de traitement de 52 semaines (Population ITT) – Études BOREAS et NOTUS

Nombre d'événements d'exacerbations modérées ou sévères	Étude BOREAS		Étude NOTUS	
	Dupilumab (N = 468)	Placebo (N = 471)	Dupilumab (N = 470)	Placebo (N = 465)
0	286 (61,1%)	259 (55,0%)	314 (66,8%)	283 (60,9%)
1	113 (24,1%)	106 (22,5%)	93 (19,8%)	98 (21,1%)
2	47 (10,0%)	55 (11,7%)	36 (7,7%)	41 (8,8%)
3	9 (1,9%)	25 (5,3%)	15 (3,2%)	18 (3,9%)
≥4	13 (2,8%)	26 (5,5%)	12 (2,6%)	25 (5,4%)

Les résultats de l'étude BOREAS ont montré une différence statistiquement significative du dupilumab par rapport au placebo sur les critères secondaires hiérarchisés : **amélioration** à 52 semaines de la **fonction respiratoire** (mesure du VEMS) à partir de la 2e semaine, de la **qualité de vie** (sur le score SGRQ) à partir de la 4e semaine, et des **symptômes respiratoires** (sur l'échelle E-RS).

Les résultats de l'étude NOTUS ont montré une différence statistiquement significative du dupilumab par rapport au placebo sur trois critères secondaires hiérarchisés concernant la fonction pulmonaire : **amélioration** à 52 semaines de la **fonction respiratoire** (mesure du VEMS à 12 et à 52 semaines, et dans le sous-groupe de patients avec une FeNO ≥ 20 ppb).

**Dans le sous-groupe de patients ayant un marqueur d'une inflammation de type 2 (FeNO ≥ 20 ppb)**, dans l'étude BOREAS, une **différence statistiquement significative** à 52 semaines du dupilumab par rapport au placebo a également été mise en évidence sur le taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO (RR=0,62, IC95% [0,45 ; 0,87], p=0,005) et sur le VEMS (différence de la moyenne des moindres carrés 0,127, IC95% [0,042 ; 0,212], p=0,003). **Dans ce sous-groupe, le taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères à 52 semaines** dans le groupe dupilumab par rapport au placebo a donc été réduit de **38%**, soit une réduction un plus importante dans cette population que dans la population générale de l'étude.

Remarques sur le profil de tolérance

Dans les études BOREAS et NOTUS, le profil de tolérance du dupilumab a été cohérent avec son profil déjà connu dans les autres indications.

Les EI rapportés avec une incidence ≥ 5% dans le groupe dupilumab étaient le plus souvent la rhinopharyngite (9,4% et 6,2% selon les études) et les céphalées (8,1% et 7,5% 6,8% selon les études).

La fréquence des EIG était de l'ordre de 13% chez les patients traités par le dupilumab.

La fréquence des EI ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement était de 3% et 3,8% selon les études.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de ces 2 études.

Au total, les résultats des études BOREAS et NOTUS ont démontré la supériorité du dupilumab par rapport au placebo dans deux études randomisées, en double aveugle menées chez atteints de BPCO associée à une inflammation de type 2 recevant un traitement de fond constitué par une triple thérapie (LABA/LAMA/CSI) ou une bithérapie (LABA/LAMA) en cas de contre-indication aux CSI :

- sur le taux annualisé d'exacerbations modérées ou sévères à 52 (critère de jugement principal) avec une réduction du risque de 30% (RR=0,70 ; IC95% : [0,58 ; 0,86], p=0,0005) dans l'étude BOREAS et de 34% (RR=0,66 ; IC95% : [0,53 ; 0,82], p=0,0002) dans l'étude NOTUS ;

- une amélioration observée sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés notamment de :
- la fonction respiratoire (sur la mesure du VEMS dans les deux études) ;
- la qualité de vie sur le score SGRQ uniquement dans l'étude BOREAS (amélioration sans pertinence clinique sur la variation du score total SGRQ à la semaine 52 par rapport à l'inclusion, et de faible pertinence clinique sur le pourcentage de patients avec une réduction du score SGRQ  $\geq 4$  points) ;
- les symptômes respiratoires (sur l'échelle E-RS, dans l'étude BOREAS) ;
- un profil de tolérance acceptable du dupilumab sans nouveau signal de tolérance chez les patients ayant une BPCO.

### 3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet

### 3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, il n'y a pas d'autres étude en cours dans cette indication.

## 4. Discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance repose sur les études BOREAS et NOTUS. Il s'agit d'études de phase III, randomisées, en double aveugle, comparatives versus placebo, de supériorité, chez des patients atteints de BPCO associée à une inflammation de type 2 recevant un traitement de fond constitué par une triple thérapie (LABA/LAMA/CSI) ou une bithérapie (LABA/LAMA) en cas de contre-indication aux CSI. La méthodologie des deux études, les populations étudiées et les critères de jugement ont été similaires. Les principaux résultats sont présentés ci-dessus.

Cependant la portée des résultats est limitée par les points suivants :

- l'arrêt du tabac et la réhabilitation respiratoire ont été des options qui n'ont pas été appliquées de façon optimale alors qu'il s'agit de mesures de première intention dans la prise en charge de la BPCO ;
- plus de la moitié des patients dans le groupe placebo n'ont pas présenté d'exacerbations au cours de l'étude, ce qui traduit un contrôle de la pathologie avec la trithérapie, ou avec la bithérapie en cas d'intolérance aux CSI, ces patients n'avaient donc pas besoin d'un traitement supplémentaire ;
- un critère de jugement principal composite, comptabilisant des exacerbations modérées ou sévères, sans effet mesuré sur chaque composante du critère, de signification cependant différente pour les patients (selon que les exacerbations sont modérées ou sévères elles se traduisent différemment notamment pour les symptômes, la qualité de vie et l'hospitalisation) ;
- l'effet semblant essentiellement porté par les exacerbations modérées (90% des exacerbations observées) ;
- la variabilité du critère de jugement, en effet le taux d'exacerbations modérées ou sévères dans le groupe placebo était de 2,1 ou 2,3 avant l'inclusion, et de 1,1 ou 1,3 après 52 semaines ;
- le recul limité à une seule année de traitement pour estimer un taux annualisé d'exacerbations.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats dans l'indication revendiquée, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité n'est pas démontré.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de DUPIXENT (dupilumab) dans l'indication concernée.

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

### 5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

**La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante.**

Il est estimé que la BPCO concerne environ 7,5% de la population adulte soit environ 3,5 millions de personnes. La population éligible à la triple thérapie inhalée a été estimée par la Commission de la Transparence à un maximum de 200 000 patients<sup>8</sup>. Parmi ces patients, approximativement 50% continuent à avoir des exacerbations malgré une prise en charge optimale sous triple thérapie inhalée. La BPCO entraîne un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie du fait de la dyspnée, de la limitation d'activité, du risque d'insuffisance respiratoire chronique, des manifestations extra-respiratoires et des exacerbations. Ces dernières peuvent engager le pronostic vital.

La BPCO ne peut pas être guérie et l'obstruction bronchique qui la définit ne peut être complètement réversible ; son évolution peut aboutir dans les stades avancés à une insuffisance respiratoire chronique.

### 5.2 Absence de traitement approprié

**Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où :**

- il existe des traitements non médicamenteux, arrêt du tabac et réhabilitation respiratoire, recommandés dans la prise en charge de la BPCO, quel que soit le niveau de gravité de la maladie, et notamment en cas d'échec de la trithérapie CSI/LABA/LAMA ou de la bithérapie LABA/LAMA en cas d'intolérance aux CSI;
- en cas de persistance des exacerbations sous triple thérapie inhalée (ou bithérapie si les éosinophiles sont  $< 100 /\mu\text{L}$ ), on peut utiliser des macrolides (indiqués notamment selon les AMM dans le traitement des « exacerbations des bronchites chroniques »), dont l'utilisation est préférentiellement réservée aux anciens fumeurs.

<sup>8</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18988\\_TRIXEO\\_AEROSPHERE\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18988.pdf#:~:text=Chaque%20dimension%20est%20ind%C3%A9pendamment%20cot%C3%A9%20de](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18988_TRIXEO_AEROSPHERE_PIC_INS_AvisDef_CT18988.pdf#:~:text=Chaque%20dimension%20est%20ind%C3%A9pendamment%20cot%C3%A9%20de)



## 5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisque :

- il existe des traitements non médicamenteux appropriés à mettre en place de façon optimale ;
- il convient de s'assurer de la meilleure compliance possible des patients, car une absence de contrôle de la maladie, en particulier dans la BPCO, peut traduire une mauvaise administration médicamenteuse.

## 5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament n'est pas susceptible d'être innovant car :

- dans les études disponibles (BOREAS et NOTUS), l'arrêt du tabac et la réhabilitation respiratoire ont été des options qui n'ont pas été appliquées de façon optimale alors qu'il s'agit de mesures de première intention dans la prise en charge de la BPCO ;
  - plus de la moitié des patients étaient contrôlés (c'est-à-dire sans exacerbation au cours des études) avec une trithérapie CSI/LABA/LAMA, ou une bithérapie LABA/LAMA en cas d'intolérance aux CSI, dans le groupe placebo ;
  - l'efficacité a été démontrée sur un critère de jugement principal composite, regroupant exacerbations modérées ou sévères, sans effet mesuré sur chaque composante du critère, de signification cependant différente pour les patients (selon que les exacerbations sont modérées ou sévères elles se traduisent différemment notamment pour les symptômes, la qualité de vie et l'hospitalisation) ;
  - l'effet semblant essentiellement porté par les exacerbations modérées (90% des exacerbations observées) ;
  - le critère de jugement est variable , en effet le taux d'exacerbations modérées ou sévères dans le groupe placebo était de 2,1 ou 2,3 avant l'inclusion, et de 1,1 ou 1,3 après 52 semaines ;
  - le recul est limité à une seule année de traitement pour estimer un taux annualisé d'exacerbations ;
  - bien que le plan de développement soit adapté, il ne prévoit pas d'autres études dans cette indication ;
- pour l'ensemble des raisons énumérées ci-dessus, Dupixent (dupilumab) n'est pas susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

## 5.5 Recommandations

**La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de DUPIXENT (dupilumab) dans l'indication « chez les adultes en traitement de fond additionnel de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) associée à une inflammation de type 2, non contrôlée par une association corticoïdes inhalés (CSI), bêta-2-agoniste à longue durée d'action (LABA) et antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA) ou LABA/LAMA en cas de contre-indication aux CSI ».**

**Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.**



## 6. Annexe

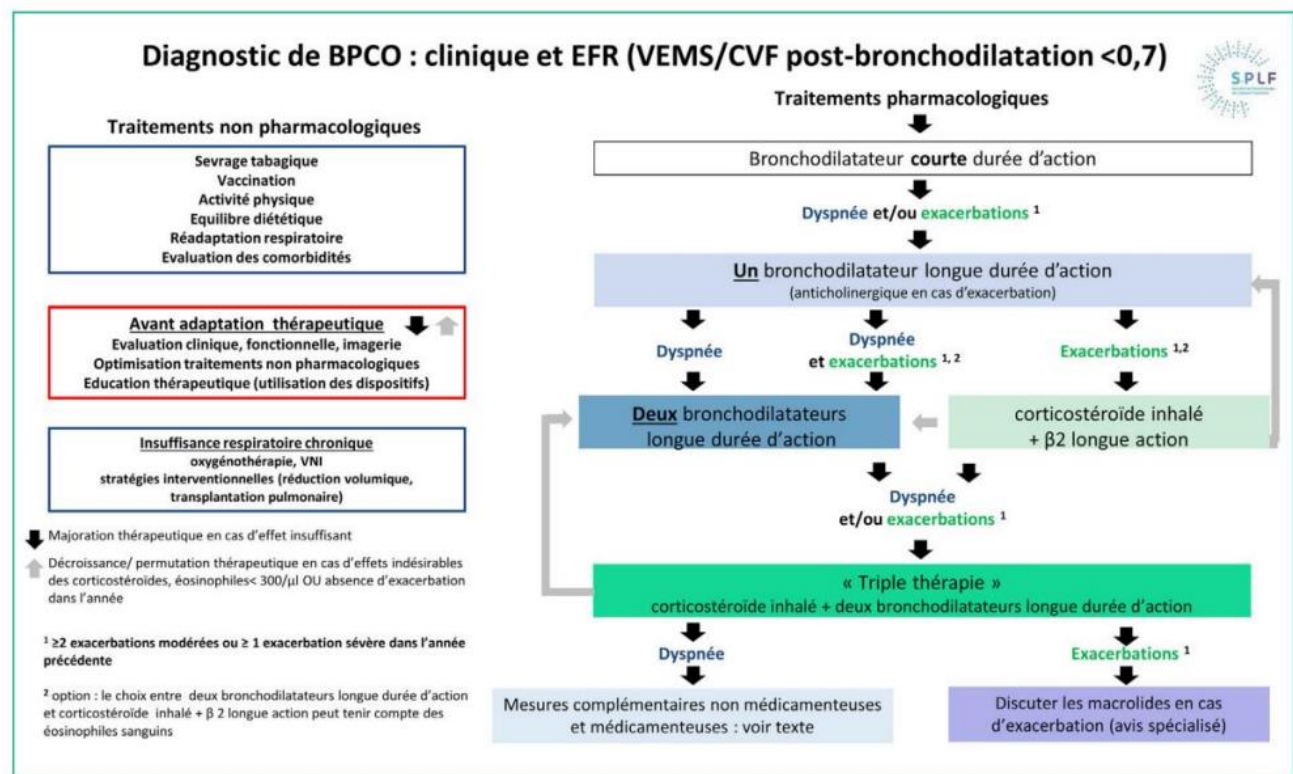


Figure 4 : Recommandations de la SPLF 2021

Tableau 9 : Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion (Population ITT) – Étude BOREAS

	Dupilumab (N = 468)	Placebo (N = 471)	Total (N = 939)
<b>Age, ans</b>			
Moyenne (ET)	65,0 (8,0)	65,2 (8,1)	65,1 (8,1)
<b>Sexe, n (%)</b>			
Homme	298 (63,7)	322 (68,4)	620 (66,0)
<b>Poids, kg</b>			
Moyenne (ET)	76,51 (17,25)	77,51 (17,60)	77,02 (17,42)
<b>Statut tabagique<sup>9</sup></b>			
Fumeur actif	134 (28,6)	148 (31,4)	282 (30,0)
Ancien fumeur	334 (71,4)	323 (68,6)	657 (70,0)

ET : Écart-type

<sup>9</sup> Pour rappel, le recrutement de fumeur actif au sein de l'étude a été fixé selon le protocole à un maximum de 30% de l'effectif total.

**Tableau 10 : Caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion (Population ITT) – Étude BOREAS**

	Dupilumab (N = 468)	Placebo (N = 471)	Total (N = 939)
<b>Traitement de fond à l'inclusion, n (%)</b>			
Triple thérapie (CSI + LAMA + LABA)*	455 (97,2)	461 (97,9)	916 (97,6)
<b>Biomarqueurs d'une inflammation de type 2</b>			
Nombre d'éosinophiles sanguins à la randomisation, giga / L			
Moyenne (ET)	0,39(0,26)	0,41(0,33)	0,40(0,30)
FeNO			
FeNO post-BD, ppb - Moyenne (ET)	25,18 (22,79)	23,51 (22,00)	24,33 (22,40)
Distribution n/n total (%)			
≥20 ppb	195/433 (45,0)	188/442 (42,5)	383/875 (43,8)
<20 ppb	238/433 (55,0)	254/442 (57,5)	492/875 (56,2)
<b>Fonction respiratoire</b>			
VEMS pré-BD, L - Moyenne (ET)	1,28 (0,45)	1,32 (0,46)	1,30 (0,46)
VEMS pré- BD, % de la valeur théorique - Moyenne (ET)	46,91 (13,56)	47,27 (13,17)	47,09 (13,36)
VEMS post- BD, L - Moyenne (ET)	1,39 (0,47)	1,41 (0,47)	1,40 (0,47)
VEMS post- BD, % de la valeur théorique - Moyenne (ET)	50,57 (13,26)	50,63 (12,97)	50,6 (13,11)
Rapport VEMS post- BD /CVF, L - Moyenne (ET)	0,49 (0,12)	0,49 (0,11)	0,49 (0,12)
Réversibilité† du VEMS, % - Moyenne (ET)	9,30 (13,08)	8,84 (12,48)	9,07 (12,78)
<b>Qualité de vie</b>			
Score total SGRQ§ [0-100] - Moyenne (ET)	48,42 (17,04)	48,41 (17,80)	48,42 (17,42)
Score total de E-RS : COPD ‡ [0-40] - Moyenne (ET)	12,9 (7,2)	13,0 (6,9)	12,9 (7,1)
<b>Exacerbations</b>			
Nombre d'exacerbations modérées ou sévères dans l'année précédant la sélection - Moyenne (ET)	2,2 (1,1)	2,3 (1,0)	2,3 (1,0)
Nombre d'exacerbations modérées ou sévères dans l'année précédant la sélection, n (%)			
1	59 (12,6)	46 (9,8)	105 (11,2)
2	312 (66,7)	303 (64,3)	615 (65,5)
≥ 3	97 (20,7)	122 (25,9)	219 (23,3)

\* : Triple thérapie sauf en cas de contre-indication des CSI ; † : La réversibilité était définie par la formule : (VEMS post-BD (L) – VEMS pré-BD (L)) / VEMS pré-BD (L) multiplié par 100 ; § : Le SGRQ est un questionnaire de 50 éléments conçu pour mesurer et quantifier l'état de santé des patients adultes avec limitation chronique du débit respiratoire. Le score global varie de 0 à 100 ; les scores les plus faibles indiquant une meilleure qualité de vie. La différence minimale cliniquement importante est ≥ 4 points ; ‡ : L'E-RS : BPCO est un instrument dérivé de 11 éléments, utilisé pour mesurer l'effet du traitement sur la gravité des symptômes BD : Bronchodilatateur ; BPCO : Bronchopneumopathie obstructive chronique ; CSI : Corticostéroïde inhalé ; CVF : capacité vitale forcée ; DEF : Débit expiratoire forcé ; E-RS : COPD : Échelle d'évaluation des symptômes respiratoires de BPCO ; ET : Écart-type ; FeNO : Fraction expirée d'oxyde nitrique ; L : Litre ; LABA : Béta-2 agoniste à longue durée d'action ; LAMA : Antagoniste muscarinique à longue durée d'action ; ppb : Parties par milliard ; SGRQ : Questionnaire respiratoire de St George ; VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

**Tableau 11 : Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion (Population ITT) – Étude NOTUS**

	Dupilumab (N = 470)	Contrôle (N = 465)	Total (N = 935)
<b>Age, ans</b>			
Moyenne (ET)	65,2 (8,1)	64,9 (8,5)	65,0 (8,3)
<b>Sexe, n (%)</b>			
Homme	320 (68,1)	312 (67,1)	632 (67,6)
<b>Poids, kg</b>			
Moyenne (ET)	79,74 (17,11)	78,74 (18,29)	79,24 (17,70)
<b>Statut tabagique<sup>10</sup></b>			
Fumeur actif	142 (30,2)	134 (28,8)	276 (29,5)
Ancien fumeur	328 (69,8)	331 (71,2)	659 (70,5)

ET : Écart-type

**Tableau 12 : Caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion (Population ITT) – Étude NOTUS**

	Dupilumab (N = 470)	Contrôle (N = 465)	Total (N = 935)
<b>Traitement de fond à l'inclusion, n (%)</b>			
Triple thérapie (CSI + LAMA + LABA)*	466 (99,1)	458 (98,5)	924 (98,8)
<b>Biomarqueurs d'une inflammation de type 2</b>			
Nombre d'éosinophiles sanguins à l'inclusion, giga / L			
Moyenne (ET)	0,41 (0,36)	0,40 (0,31)	0,41 (0,34)
FeNO			
FeNO post-BD, ppb - Moyenne (ET)	24,76 (28,31)	24,35 (23,38)	24,56 (25,96)
Distribution n/n total (%)			
≥20 ppb	172/429 (40,1)	183/423 (43,3)	355/852 (41,7)
<20 ppb	257/429 (59,9)	240/423 (56,7)	497/852 (58,3)
<b>Fonction respiratoire</b>			
VEMS pré-BD, L - Moyenne (ET)	1,35 (0,49)	1,38 (0,50)	1,36 (0,50)
VEMS pré- BD, % de la valeur théorique - Moyenne (ET)	46,59 (13,02)	47,88 (13,01)	47,23 (13,02)
VEMS post- BD, L - Moyenne (ET)	1,43 (0,49)	1,46 (0,50)	1,45 (0,49)
VEMS post- BD, % de la valeur théorique - Moyenne (ET)	49,49 (12,58)	50,68 (12,58)	50,08 (12,59)
Rapport VEMS post-BD /CVF, L - Moyenne (ET)	0,50 (0,12)	0,50 (0,12)	0,50 (0,12)
Réversibilité† du VEMS, % - Moyenne (ET)	7,75 (12,44)	7,51 (11,42)	7,63 (11,94)
<b>Qualité de vie</b>			
Score total SGRQ§ [0-100] - Moyenne (ET)	51,95 (17,51)	51,12 (16,51)	51,54 (17,01)
Score total de E-RS : COPD ‡ [0-40] - Moyenne (ET)	13,4 (6,7)	13,3 (7,2)	13,3 (7,0)

<sup>10</sup> Pour rappel, le recrutement de fumeur actif au sein de l'étude a été fixé selon le protocole à un maximum de 30% de l'effectif total.

Nombre d'exacerbations modérées ou sévères dans l'année précédant la sélection - Moyenne (ET)	2,2 (1,0)	2,1 (0,7)	2,1 (0,9)
Nombre d'exacerbations modérées ou sévères dans l'année précédant la sélection, n (%)			
1	58 (12,3)	59 (12,7)	117 (12,5)
2	322 (68,5)	343 (73,8)	665 (71,1)
≥ 3	89 (18,9)	63 (13,5)	152 (16,3)

\* : Triple thérapie sauf en cas de contre-indication des CSI ; † : La réversibilité était définie par la formule : (VEMS post-BD (L) – VEMS pré-BD (L)) / VEMS pré-BD (L) multiplié par 100 ; § : Le SGRQ est un questionnaire de 50 éléments conçu pour mesurer et quantifier l'état de santé des patients adultes avec limitation chronique du débit respiratoire. Le score global varie de 0 à 100 ; les scores les plus faibles indiquant une meilleure qualité de vie. La différence minimale cliniquement importante est ≥ 4 points ; ‡ : L'E-RS : BPCO est un instrument dérivé de 11 éléments, utilisé pour mesurer l'effet du traitement sur la gravité des symptômes BD : Bronchodilatateur ; BPCO : Bronchopneumopathie obstructive chronique ; CSI : Corticostéroïde inhalé ; CVF : capacité vitale forcée ; DEF : Débit expiratoire forcé ; E-RS : COPD : Échelle d'évaluation des symptômes respiratoires de BPCO ; ET : Écart-type ; FeNO : Fraction expirée d'oxyde nitrique ; L : Litre ; LABA : Béta-2 agoniste à longue durée d'action ; LAMA : Antagoniste muscarinique à longue durée d'action ; ppb : Parties par milliard ; SGRQ : Questionnaire respiratoire de St George ; VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

DUPIXENT 300 mg,, 27 mars 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)