

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL****FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL****DUPIXENT® Solución inyectable 300 mg/2 mL (dupilumab)****Jeringa prellenada con 300 mg/ 2 mL****Jeringa prellenada con sistema de seguridad con 300 mg/2 mL**Vía **de administración** subcutánea**COMPOSICIÓN**

Cada jeringa prellenada de Dupixent contiene: 300 mg de dupilumab en 2 mL de solución (150 mg/mL)

Excipientes: ~~ácido acético, clorhidrato de L-arginina, L-histidina, L-histidina monohidrato monohidrato, polisorbato 80, acetato de sodio, sacarosa, agua para inyección.~~ **De acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario.****ACCIÓN TERAPÉUTICA**~~Immunomoduladores, inhibidores de interleucina.~~**Agentes para la dermatitis, excluidos los corticosteroides**

Código ATC: D11AH05

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal anti-receptor alfa de la interleucina-4 (IL-4) completamente humano que inhibe la señalización IL-4/IL-13, producido por tecnología de ADN recombinante en las células de Ovario de Hámster Chino (OHC).

INDICACIONES**Dermatitis atópica****Adultos y adolescentes:**

Dupixent está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave, en pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años que son candidatos a tratamiento sistémico.

Niños de 6 a 11 años

Dupixent está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica (DA) grave en niños de 6 a 11 años candidatos a terapia sistémica.

Niños de 6 meses a 5 años~~Dupixent está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a grave en niños de 6 meses a 5 años candidatos a terapia sistémica~~INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

31 ENE 2024

Firma Profesional

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Asma

Adultos y adolescentes

Dupixent está indicado en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o elevada fracción de óxido nítrico exhalado FeNO (ver Propiedades farmacodinámicas), y que no están controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados (ICS) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

Niños de 6 a 11 años

Dupixent está indicado en niños de 6 a 11 años como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o elevada fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), ver Propiedades farmacodinámicas, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (ICS) en dosis medias a altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN)

Dupixent está indicado como terapia complementaria con corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos o la cirugía no proporcionan un control adecuado de la enfermedad.

Prurigo nodular

DUPIXENT está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con prurigo nodular (PN) cuya enfermedad no se controla adecuadamente con terapias de prescripción tópica o cuando dichas terapias no son recomendables. DUPIXENT se puede usar con o sin corticosteroides tópicos

POSOLOGÍA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento se debe ser iniciar por profesionales de la salud con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las condiciones para las que dupilumab esté indicado (ver Indicaciones).
Dupixent se administra mediante inyección subcutánea.

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de dupilumab para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de 300 mg cada dos semanas

Adolescentes (de 12 a 17 años)

La dosis recomendada de dupilumab para adolescentes de 12 a 17 años se especifica en la Tabla 1.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Tabla 1: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis posteriores (cada dos semanas)
15 a menos de 30 kg	300 mg (una inyección de 300 mg) el día 1, seguido de 300 mg el día 15	300 mg cada 4 semanas *, comenzando 4 semanas después de la dosis del día 15
Menos de 60 kg	400 mg (dos inyecciones de 200 mg)	200 mg cada 2 semanas
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg cada 2 semanas

* La dosis puede aumentarse a 200 mg cada 2 semanas en pacientes con un peso corporal de 15 kg a menos de 60 kg según la evaluación del médico.

Niños de 6 a 11 años

La dosis recomendada de dupilumab para niños de 6 a 11 años se especifica en la Tabla 2.

Tabla 2: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis posteriores
15 kg a menos de 60 kg	300 mg (una inyección de 300 mg) el día 1, seguido de 300 mg el día 15	300 mg cada 4 semanas*, comenzando 4 semanas después de la dosis del día 15
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg cada dos semanas (cada 2 semanas)

* La dosis puede aumentarse a 200 mg cada 2 semanas en pacientes con un peso corporal de 15 kg a menos de 60 kg según la evaluación del médico.

~~Niños de 6 meses a 5 años de edad~~

~~La dosis recomendada de dupilumab para niños de 6 meses a 5 años se especifica en la Tabla 3.~~

~~Tabla 3: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños de 6 meses a 5 años con dermatitis atópica~~

Peso corporal del paciente	Dosis inicial*	Dosis posteriores
5 kg a menos de 15 kg	200 mg (una inyección de 200 mg)	200 mg cada 4 semanas (cada 4 semanas)
15 kg a menos de 30 kg	300 mg (una inyección de 300 mg)	300 mg cada 4 semanas (cada 4 semanas)

~~*Para pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad con dermatitis atópica, no se recomienda una dosis de carga inicial~~

Dupilumab se puede usar con o sin corticosteroides tópicos. Se pueden usar inhibidores tópicos de la calcineurina, pero se deben reservar solo para áreas problemáticas, como la cara, cuello, las áreas intertriginosas y genitales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta después de 16 semanas de tratamiento para la dermatitis atópica. Algunos pacientes con respuesta parcial inicial pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado después de 16 semanas. Si la interrupción del tratamiento con dupilumab fuese necesaria, los pacientes pueden ser tratados nuevamente con éxito.

Asma

Adultos y adolescentes

La dosis recomendada de dupilumab para pacientes adultos y adolescentes (a partir de 12 años) es:

- Para pacientes con asma grave y que toman corticosteroides orales o para pacientes con asma grave y dermatitis atópica comórbida de moderada a grave o adultos con rinosinusitis crónica grave comórbida con poliposis nasal, se recomienda una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de 300 mg cada dos semanas administrados mediante inyección subcutánea.
- Para el resto de pacientes, una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg), seguida de 200 mg cada dos semanas administrados mediante inyección subcutánea.

Niños de 6 a 11 años

La dosis recomendada de dupilumab para pacientes pediátricos de 6 a 11 años se especifica en la Tabla 4

Tabla 4: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños de 6 a 11 años con asma

Peso corporal	Dosis inicial y posteriores
15 kg a menos de 30 kg	100 mg cada dos semanas (C2S) o 300 mg cada cuatro semanas (C4S)
30 kg a menos de 60 kg	200 mg cada dos semanas (C2S) o 300 mg cada cuatro semanas (C4S)
60 kg o más	200 mg cada dos semanas (C2S)

Para pacientes pediátricos (de 6 a 11 años) con asma y dermatitis atópica comórbida grave, según la indicación aprobada, se debe seguir la dosis recomendada en la Tabla 2

Los pacientes que reciben corticosteroides orales concomitantes pueden reducir su dosis de esteroides, una vez haya mejoría clínica con dupilumab (Ver Propiedades Farmacodinámicas). La reducción de esteroides debe realizarse gradualmente (Ver Precauciones especiales de empleo).

Dupilumab está indicado para tratamiento de largo plazo. Se debe considerar la necesidad de mantener un tratamiento continuo al menos una vez al año, según lo determine la evaluación del médico sobre el nivel de control del asma del paciente.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN)

La dosis recomendada de dupilumab para pacientes adultos es una dosis inicial de 300 mg seguida de 300 mg administrados cada dos semanas ~~en semanas alternas~~.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Dupilumab está indicado para tratamientos a largo plazo. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta después de 24 semanas de tratamiento para RSCcPN. Algunos pacientes con respuesta parcial inicial pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado más allá de las 24 semanas.

Prurigo Nodular (PN)

La dosis recomendada de DUPIXENT para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) seguida de 300 mg cada dos semanas.

Los datos de ensayos clínicos de PN están disponibles para pacientes tratados hasta 24 semanas. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no hayan mostrado respuesta después de 24 semanas de tratamiento para la PN.

Dosis olvidadas

Si ha olvidado una dosis, administrar tan pronto como sea posible. A continuación, siga la dosificación según la pauta establecida.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se dispone de datos muy limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Peso corporal

No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal en pacientes con asma a partir de los 12 años o en adultos con dermatitis atópica o RSCcPN (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

En pacientes de 12 a 17 años con dermatitis atópica, la dosis recomendada es 200 mg (< 60 kg) o 300 mg (> 60 kg) cada dos semanas.

Para pacientes de 6 a 11 años con dermatitis atópica, las dosis recomendadas son 300 mg cada 4 semanas con la posibilidad de aumentar a 200 mg cada 2 semanas (15 kg a < 60 kg) y 300 mg cada 2 semanas (≥ 60 kg).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con dermatitis atópica menores de 6 ~~años~~ ~~meses~~. No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con un peso corporal < 15 kg (ver sección Propiedades farmacocinéticas). No hay datos disponibles.

El uso de DUPIXENT en este grupo de edad está respaldado por el Estudio AD-1526, que incluyó a 251 adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a grave, y el Estudio AD-1652, que incluyó a 367 niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica grave, ~~y AD-1530 que incluyó a 162 niños de 6 meses a 5~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

~~años con dermatitis atópica de moderada a grave.~~ La seguridad y la eficacia fueron generalmente consistentes entre pacientes pediátricos y adultos [consulte Reacciones adversas y Estudios clínicos].

~~El uso también está respaldado por el Estudio D-1434 un estudio de extensión de etiqueta abierta que inscribió a 823 pacientes pediátricos de 6 meses a 17 años de edad; esto incluyó a 275 adolescentes, 368 niños de 6 a 11 años y 180 niños de 6 meses a 5 años~~

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con asma grave menores de 6 años (ver Propiedades farmacocinéticas). No hay datos disponibles.

RSCcPN normalmente no ocurre en niños. No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños con RSCcPN en menores de 18 años (ver sección Propiedades farmacocinéticas). No hay datos disponibles

Prurigo Nodularis (PN) rara vez ocurre en niños. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años con PN

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Dupilumab se administra por inyección subcutánea en el muslo o abdomen, evitando el área de unos 5 cm alrededor del ombligo. Si alguien le administra la inyección, también se puede usar la parte superior del brazo.

Cada jeringa precargada es para un solo uso

Para la dosis inicial de 600 mg, administrar dos inyecciones consecutivas de 300 mg en diferentes lugares de inyección.

Se recomienda rotar el lugar de la inyección con cada aplicación. No se debe inyectar dupilumab en la piel sensible, dañada o con hematomas o cicatrices.

Si el profesional sanitario lo considera oportuno, el paciente se puede autoinyectar dupilumab o bien se lo puede administrar el cuidador. Se debe asegurar que los pacientes y/o cuidadores reciben la formación adecuada sobre la preparación y administración de dupilumab antes de su uso de acuerdo con las Instrucciones de Uso en el folleto.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a dupilumab o a alguno de sus excipientes (ver Composición).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Exacerbaciones agudas de asma

No se debe usar dupilumab para tratar síntomas agudos de asma o exacerbaciones agudas. No se debe usar dupilumab para tratar el broncoespasmo agudo o el estatus asmático.

Corticosteroides



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

No se deben interrumpir bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados tras iniciar el tratamiento con dupilumab. Las reducciones en la dosis de corticosteroide, si es apropiado, deben ser graduales y se deben realizar bajo la supervisión directa de un médico. La reducción de la dosis de corticosteroide se puede asociar con síntomas sistémicos de retirada y/o desenmascarar situaciones previamente suprimidas por la terapia corticosteroide sistémica.

Los biomarcadores de la inflamación de tipo 2 se pueden suprimir con el uso de corticosteroides sistémicos. Esto se debe tener en cuenta para determinar el estado tipo 2 en pacientes que toman corticosteroides orales (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Hipersensibilidad

Si se produce una reacción de hipersensibilidad sistémica (inmediata o retardada), se debe suspender inmediatamente la administración de dupilumab e iniciar un tratamiento apropiado. Han ocurrido reacciones anafilácticas y de angioedema desde minutos hasta siete días después de la inyección de dupilumab (sección Reacciones adversas).

Enfermedades eosinofílicas

Se han notificado casos de neumonía eosinofílica y casos de vasculitis compatible con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (EGPA) en pacientes adultos tratados con dupilumab que participaron en el programa de desarrollo del asma. Se han notificado casos de vasculitis compatibles con EGPA con dupilumab y placebo en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo RSCcPN. Los médicos deben estar atentos a la erupción vasculítica, el empeoramiento de los síntomas pulmonares, las complicaciones cardíacas o la neuropatía que se presenten en sus pacientes con eosinofilia. Los pacientes que reciben tratamiento para el asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis compatible con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis, enfermedades que a menudo se tratan con terapia con corticosteroides sistémicos. Estos acontecimientos generalmente, pero no siempre, se pueden asociar con la reducción de la terapia con corticosteroides orales.

Infección helmíntica

Los pacientes con infecciones helmínticas conocidas se excluyeron de la participación en los estudios clínicos. Dupilumab puede influir en la respuesta inmune contra las infecciones helmínticas mediante la inhibición de la señalización de IL-4/IL-13. Antes de iniciar el tratamiento con dupilumab, se debe tratar a los pacientes con infecciones helmínticas previas. Si los pacientes se infectan mientras reciben el tratamiento con dupilumab y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe interrumpir el tratamiento con dupilumab hasta que se resuelva la infección. Se notificaron casos de enterobiasis en niños de 6 a 11 años que participaron en el programa de desarrollo del asma pediátrico (ver sección Reacciones adversas).

Acontecimientos relacionados con conjuntivitis y queratitis

Se han notificado casos de conjuntivitis y queratitis con dupilumab, predominantemente en pacientes con dermatitis atópica. Algunos pacientes informaron alteraciones visuales (p. ej., visión borrosa) asociadas con conjuntivitis o queratitis (ver sección Reacciones adversas).

Se debe aconsejar a los pacientes que notifiquen la aparición o el empeoramiento de los síntomas oculares al profesional sanitario. Los pacientes tratados con dupilumab que desarrollan conjuntivitis que no se resuelve tras el tratamiento estándar o signos o síntomas que sugieran queratitis, deben someterse a un examen oftalmológico, según corresponda (ver sección Reacciones adversas).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Entre los pacientes con RSCcPN, la frecuencia de conjuntivitis fue mayor con dupilumab que con placebo, aunque menor que la observada en pacientes con dermatitis atópica. No se notificaron casos de queratitis en el programa de desarrollo de RSCcPN (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

En sujetos con PN, la frecuencia de conjuntivitis fue del 4 % en el grupo de DUPIXENT en comparación con el 1 % en el grupo de placebo en el grupo de seguridad; estos sujetos se recuperaron o se estaban recuperando durante el período de tratamiento. No se informa casos de queratitis en el programa de desarrollo de PN [consulte Reacciones adversas].

Pacientes con dermatitis atópica o RSCcPN con asma comórbida

Los pacientes que reciben dupilumab para la dermatitis atópica de moderada a grave o RSCcPN grave y que también tienen asma comórbida no deben ajustar o interrumpir sus tratamientos de asma sin consultar con sus médicos. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con asma comórbida después de la interrupción de dupilumab.

Vacunaciones

Las vacunas vivas y vivas atenuadas no se deben administrar simultáneamente con dupilumab, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia clínica. Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacuna TdaP y la vacuna meningocócica de polisacárido, ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Se recomienda actualizar a los pacientes con inmunizaciones vivas y vivas atenuadas de acuerdo con las guías de vacunación actuales antes del tratamiento con dupilumab.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis de 300 mg, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Las respuestas inmunes a la vacunación se evaluaron en un estudio en el que los pacientes con dermatitis atópica se trataron una vez por semana durante 16 semanas con 300 mg de dupilumab. Después de 12 semanas de administración de dupilumab, los pacientes fueron vacunados con una vacuna TdaP (dependiente de células T), y una vacuna meningocócica de polisacárido (independiente de células T) y las respuestas inmunes se evaluaron 4 semanas más tarde. Las respuestas de anticuerpos tanto para la vacuna contra el tétanos como para la vacuna meningocócica de polisacárido fueron similares en los pacientes tratados con dupilumab y los tratados con placebo. No se observaron interacciones adversas entre cualquiera de las vacunas muertas y dupilumab en el estudio.

Por lo tanto, los pacientes que reciben dupilumab pueden recibir simultáneamente vacunas inactivadas o muertas. Para información sobre vacunas vivas ver sección Advertencias y Precauciones de empleo.

En un estudio clínico de pacientes con DA, se evaluaron los efectos de dupilumab en la farmacocinética (FC) de los sustratos del CYP. Los datos recogidos de este estudio no indicaron efectos clínicamente relevantes de dupilumab sobre la actividad del CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9.

No se espera un efecto del dupilumab en la FC de los medicamentos administrados conjuntamente. Según el análisis de la población, los medicamentos frecuentemente administrados conjuntamente no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de dupilumab en pacientes con asma de moderada a grave.

Fertilidad, embarazo y lactancia

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL*****Embarazo***

Hay datos limitados relativos al uso de dupilumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

Solamente se debe utilizar dupilumab durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si dupilumab se excreta en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de su ingestión. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con dupilumab teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Los estudios en animales mostraron que no se producía deterioro de la fertilidad (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de dupilumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS***Resumen del perfil de seguridad***

Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones en el lugar de la inyección incluye eritema, edema, prurito, dolor e hinchazón), conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, artralgia, herpes oral, y eosinofilia. Se han notificado casos raros de enfermedad del suero/reacción tipo enfermedad del suero, reacción anafiláctica y queratitis ulcerosa (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Tabla de reacciones adversas

Dupilumab se estudió en 12 ensayos aleatorizados, controlados con placebo, que incluyeron pacientes con dermatitis atópica, asma y RSCcPN. En los estudios controlados pivotaes participaron 4.206 pacientes que recibieron dupilumab y 2.326 pacientes que recibieron placebo durante el periodo controlado.

En la tabla 5 se enumeran las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y/o ámbito post-comercialización según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 5 Lista de reacciones adversas

Sistema de Clasificación de Órganos de MedDRA	Frecuencia	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Conjuntivitis* Herpes oral*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco Frecuentes Raras	Angioedema* Reacción anafiláctica* Enfermedad del suero /reacción tipo enfermedad del suero
Trastornos oculares	Frecuentes Poco Frecuente	Conjuntivitis alérgica* Queratitis*# Blefaritis*† Prurito ocular*† Ojo seco*† Queratitis ulcerosa*†#
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco Frecuente	Erupción facial#
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Desconocida	Artralgia#
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección (incluye eritema, edema, prurito, dolor e hinchazón)

* Los trastornos oculares y el herpes oral se produjeron predominantemente en los estudios de dermatitis atópica.

† Las frecuencias para prurito ocular, blefaritis y ojo seco fueron frecuentes y la queratitis ulcerosa fue poco frecuente en los estudios de dermatitis atópica.

A partir de informes de post-comercialización.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacción anafiláctica, angioedema y enfermedad del suero/reacción tipo enfermedad del suero después de la administración de dupilumab (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Acontecimientos relacionados con conjuntivitis y queratitis

La conjuntivitis y la queratitis se produjeron con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron dupilumab en comparación con placebo en los estudios de dermatitis atópica. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o se fueron recuperando durante el período de tratamiento. En el estudio de dermatitis atópica OLE a largo plazo (AD-1225) a 5 años, las tasas respectivas de conjuntivitis y queratitis se mantuvieron similares a las del grupo de dupilumab en los estudios de dermatitis atópica controlados con placebo. Entre los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis y queratitis fue baja y similar entre dupilumab y placebo. Entre los pacientes con RSCcPN, la frecuencia de conjuntivitis fue mayor con dupilumab que con placebo, aunque menor que la observada en pacientes con dermatitis atópica. No se notificaron casos de queratitis en el programa de desarrollo de RSCcPN (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Prurigo nodular

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Se evaluó un total de 309 sujetos adultos con prurigo nodular (PN) en dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 24 semanas de duración (PRIME y PRIME2). El grupo de seguridad incluyó datos del tratamiento de 24 semanas y períodos de seguimiento de 12 semanas de ambos estudios.

En el grupo de seguridad, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 3 % del grupo de placebo y del 0 % del grupo de DUPIXENT 300 mg cada dos semanas.

Entre los sujetos con PN, la frecuencia de conjuntivitis fue del 4 % en el grupo de DUPIXENT en comparación con el 1 % en el grupo de placebo en el grupo de seguridad; todos estos sujetos se recuperaron o se estaban recuperando durante el período de tratamiento. No se informaron casos de queratitis en el programa de desarrollo de PN [vea sección Advertencias y precauciones].

Eccema herpético

En los estudios con el medicamento en monoterapia de dermatitis atópica de 16 semanas de duración, se notificó eccema herpético en < 1 % de los pacientes en los grupos de dupilumab y en < 1 % de los pacientes en el grupo placebo. En el estudio de dupilumab + CET de dermatitis atópica de 52 semanas de duración, se notificó eccema herpético en el 0,2 % de los pacientes en el grupo de dupilumab + CET y en el 1,9 % de los pacientes en el grupo placebo + CET. Estas tasas se mantuvieron estables a los 5 años en el estudio OLE a largo plazo (AD-1225).

Entre los sujetos con PN no se informaron casos de eczema herpético, y se informaron casos de herpes zoster y herpes zoster oftálmico en <1 % del grupo de DUPIXENT (1 por 100 sujetos-año) y 0 % del grupo de placebo

Eosinofilia

Los pacientes tratados con dupilumab tuvieron un mayor aumento inicial medio respecto al inicio en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron hasta cerca de los niveles basales durante el tratamiento del estudio y volvieron a los valores iniciales durante el estudio de seguridad de extensión de etiqueta abierta para el asma (TRAVERSE). Los niveles medios de eosinófilos en sangre disminuyeron por debajo del valor basal en la semana 20 y se mantuvieron hasta 5 años en el estudio OLE a largo plazo (AD-1225). ~~En pacientes pediátricos <6 años con dermatitis atópica, los aumentos promedio y medio desde el inicio hasta la semana 4 fueron 478 y 90 células/mcL, respectivamente.~~

En sujetos con PN (PRIME y PRIME2), la disminución media y mediana de los eosinófilos en sangre desde el inicio hasta la Semana 4 fue de 9 y 10 células/mcL, respectivamente.

Se notificó eosinofilia emergente durante el tratamiento (≥ 5.000 células/ μ L) en <3 % de los pacientes tratados con dupilumab y en <0,5 % en los pacientes tratados con placebo (estudios SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST, SINUS-24 y SINUS-52) (ver sección Advertencias y precauciones espaciales de empleo). Se notificó eosinofilia emergente del tratamiento (≥ 5000 células/mcL) en el 8% de los pacientes tratados con DUPIXENT y en el 0 % de los pacientes tratados con placebo en el estudio AD-1539, y la mediana de los recuentos de eosinófilos disminuyó por debajo del valor inicial al final del período de tratamiento (ver sección Advertencias y precauciones espaciales de empleo).

En PN, la incidencia de eosinofilia emergente del tratamiento (≥ 500 células/mcL) fue menor en DUPIXENT que en el grupo de placebo.

Infecciones

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

En los estudios clínicos con el medicamento en monoterapia de dermatitis atópica de 16 semanas de duración, se notificaron infecciones graves en el 1,0% de los pacientes tratados con placebo y en el 0,5 % de los pacientes tratados con dupilumab. En el estudio CHRONOS de dermatitis atópica de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo y en el 0,2 % de los pacientes tratados con dupilumab. Las tasas de infecciones graves se mantuvieron estables a los **5** años en el estudio OLE a largo plazo (AD-1225).

No se observó aumento en la incidencia global de infecciones con dupilumab en comparación con placebo en el grupo de seguridad para los estudios clínicos de asma. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,0 % de los pacientes tratados con dupilumab y en el 1,1 % de los pacientes tratados con placebo. En el estudio QUEST de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3 % de los pacientes tratados con dupilumab y en el 1,4 % de los pacientes tratados con placebo.

No se observó ningún aumento en la incidencia general de infecciones con dupilumab en comparación con placebo en el grupo de seguridad para los estudios clínicos de RSCcPN. En el estudio SINUS-52 de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3% de los pacientes tratados con dupilumab y en el 1,3% de los pacientes tratados con placebo.

En los ensayos controlados con placebo de 24 semanas en sujetos con PN (PRIME y PRIME2), se informaron eventos tromboembólicos cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no fatales y accidentes cerebrovasculares no fatales) en 0 (0,0 %) del grupo DUXIXENT y 2 (1,3%) del grupo placebo.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad con dupilumab. Las respuestas de los anticuerpos-antifármaco (AAF) no afectaron por lo general a la exposición, seguridad o eficacia de dupilumab.

Aproximadamente el 5 % de los pacientes con dermatitis atópica, asma o RSCcPN que recibieron dupilumab 300 mg una vez cada dos semanas (C2S) durante 52 semanas desarrollaron AAF dupilumab; aproximadamente el 2 % mostraron respuestas AAF persistentes y aproximadamente el 2 % presentaron anticuerpos neutralizantes. Se observaron resultados similares en pacientes pediátricos (de 6 ~~meses~~ a 11 años de edad) con dermatitis atópica y **pacientes adultos con PN que recibieron DUXIXENT 300 mg cada dos semanas durante 24 semanas**, que recibieron dupilumab 200 mg cada 2 semanas, 200 mg cada 4 semanas o 300 mg cada 4 semanas y pacientes (de 6 a 11 años) con asma que recibieron dupilumab 100 mg cada 2 semanas o 200 mg cada 2 semanas hasta 52 semanas. Se observaron respuestas AAF similares en pacientes adultos con dermatitis atópica tratados con dupilumab hasta **5** años en el estudio OLE a largo plazo (AD-1225).

Aproximadamente el 16% de los pacientes adolescentes con dermatitis atópica que recibieron dupilumab 300 mg o 200 mg cada 2 semanas durante 16 semanas desarrollaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 3% mostró respuestas AAF persistentes y aproximadamente el 5% tenía anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9 % de los pacientes con asma que recibieron dupilumab 200 mg una vez cada dos semanas (C2S) durante 52 semanas desarrollaron anticuerpos a dupilumab; aproximadamente el 4 % mostraron respuestas AAF persistentes y aproximadamente el 4 % presentaron anticuerpos neutralizantes.

Independientemente de la edad o la población, aproximadamente hasta un 4% de los pacientes en los grupos de placebo fueron positivos para anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 2% mostró una respuesta AAF persistente y aproximadamente el 1% tenía anticuerpos neutralizantes.

Menos del 1% de los pacientes que recibieron dupilumab en los regímenes de dosificación aprobados mostraron respuestas de AAF de títulos altos asociadas con una exposición y eficacia reducidas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Además, un paciente presentó la enfermedad del suero, y otro una reacción tipo enfermedad del suero (< 0,1 %), que se asociaron a títulos elevados de AAF (ver sección Advertencias y precauciones espaciales de empleo).

Población pediátrica

Dermatitis atópica

~~Pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad con dermatitis atópica:~~

~~La seguridad de DUPIXENT con CET concomitante se evaluó en un ensayo de 161 pacientes de 6 meses a 5 años de edad con dermatitis atópica de moderada a grave. El perfil de seguridad de DUPIXENT + CET en estos pacientes hasta la Semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los ensayos en adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad con dermatitis atópica.~~

~~La seguridad a largo plazo de DUPIXENT + CET se evaluó en un estudio de extensión abierto de 180 pacientes de 6 meses a 5 años de edad con dermatitis atópica (AD 1434). El perfil de seguridad de DUPIXENT + CET en pacientes seguidos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado hasta la semana 16 en AD 1539. El perfil de seguridad a largo plazo de DUPIXENT + CET observado en pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad fue consistente con el observado en adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años con dermatitis atópica [consulta Población Pediátrica]~~

Dermatitis atópica de manos y pies

La seguridad de Dupixent se evaluó en 133 pacientes adultos y adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de manos y pies de moderada a grave (Liberty-AD-HAFT). El perfil de seguridad de Dupixent en estos pacientes hasta la Semana 16 fue consistente con el perfil de seguridad de los estudios en pacientes adultos y pediátricos de 6 meses años de edad y mayores con DA de moderada a grave.

Asma

Un total de 107 adolescentes de 12 a 17 años con asma se inscribieron en el estudio QUEST de 52 semanas. El perfil de seguridad observado fue similar al de los adultos.

La seguridad a largo plazo de dupilumab se evaluó en 89 pacientes adolescentes que se incluyeron en un estudio de extensión abierto con asma de moderada a grave (TRAVERSE). En este estudio, los pacientes fueron seguidos hasta 96 semanas. El perfil de seguridad de dupilumab en TRAVERSE fue consistente con el perfil de seguridad observado en estudios pivotaes de asma de hasta 52 semanas de tratamiento.

En niños de 6 a 11 años con asma de moderada a grave (VOYAGE), se notificó la reacción adversa adicional de enterobiasis en el 1,8 % (5 pacientes) en los grupos de dupilumab y en ninguno en el grupo placebo. Todos los casos de enterobiasis fueron de leves a moderados y los pacientes se recuperaron con tratamiento antihelmíntico sin interrupción del tratamiento con dupilumab.

En niños de 6 a 11 años con asma de moderada a grave, se notificó eosinofilia (eosinófilos en sangre $\geq 3\,000$ células/ μL o que el investigador consideró un acontecimiento adverso) en el 6,6 % de los grupos de dupilumab y el 0,7 % en el grupo de placebo. La mayoría de los casos de eosinofilia fueron de leves a moderados y no se asociaron con síntomas clínicos. Estos casos fueron transitorios, disminuyeron con el tiempo y no provocaron la interrupción del tratamiento con dupilumab.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

La seguridad a largo plazo de Dupixent se evaluó en un estudio de extensión abierto (EXCURSION) en niños de 6 a 11 años de edad con asma de moderada a grave que participaron previamente en VOYAGE. Entre los 365 pacientes que ingresaron a EXCURSION, 350 completaron 52 semanas de tratamiento y 228 pacientes completaron una duración acumulada de tratamiento de 104 semanas (VOYAGE y EXCURSION). El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent en EXCURSION fue consistente con el perfil de seguridad observado en el estudio pivotal de asma (VOYAGE) durante 52 semanas de tratamiento.

Prurigo nodular

La PN rara vez ocurre en pacientes pediátricos. No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años con PN (Prurigo Nodular).

Seguridad a largo plazo

Dermatitis atópica

El perfil de seguridad de dupilumab + CET (CHRONOS) en pacientes adultos con dermatitis atópica hasta la semana 52 fue consistente con el perfil de seguridad observado en la semana 16. La seguridad a largo plazo de dupilumab se evaluó en un estudio de extensión abierto en pacientes de 6 meses a 17 años con dermatitis atópica de moderada a grave (AD-1434). El perfil de seguridad de dupilumab en pacientes seguidos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en los estudios AD-1526, AD-1652 y AD-1539. El perfil de seguridad a largo plazo de dupilumab observado en niños y adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

En un estudio de extensión abierto (OLE, por sus siglas en inglés), multicéntrico de fase 3 (AD-1225), se evaluó la seguridad a largo plazo de dosis repetidas de dupilumab en 2 677 adultos con DA de moderada a grave expuestos a dosis semanales de 300 mg (99,7 %), incluidos 179 que completaron al menos 260 semanas del estudio. El perfil de seguridad a largo plazo observado en este estudio hasta 5 años fue generalmente consistente con el perfil de seguridad de dupilumab observado en estudios controlados.

Asma

El perfil de seguridad de dupilumab en el estudio de seguridad a largo plazo de 96 semanas (TRAVERSE) fue consistente con el perfil de seguridad observado en estudios pivotaes de asma de hasta 52 semanas de tratamiento.

El perfil de seguridad de Dupixent en niños con asma de 6 a 11 años de edad que participaron en el estudio de seguridad a largo plazo de 52 semanas (EXCURSION) fue consistente con el perfil de seguridad observado en el estudio pivotal de asma (VOYAGE) durante 52 semanas de tratamiento.

RSCcPN

El perfil de seguridad de dupilumab en adultos con RSCcPN hasta la semana 52 fue consistente con el perfil de seguridad observado en la semana 24.

Prurigo Nodular

PN rara vez ocurre en pacientes pediátricos. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años con PN.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

SOBREDOSIS

No hay tratamiento específico para la sobredosis con dupilumab. En caso de sobredosis, controlar al paciente por cualquier signo o síntoma de reacciones adversas, e instaurar inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados dermatológicos, agentes de la dermatitis, excluyendo corticosteroides, código ATC: D11AH05

Mecanismo de acción

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal recombinante de la IgG4 humana que inhibe la señalización de la interleucina-4 y la interleucina-13. Dupilumab inhibe la señalización de IL-4 a través del receptor de Tipo I (IL-4Rα/γc), así como la señalización de IL-4 e IL-13 a través del receptor de Tipo II (IL-4Rα/IL-13Rα).

La IL-4 e IL-13 son los principales impulsores de la inflamación tipo 2, presente tanto en la dermatitis atópica como en el asma y el RSCcPN. El bloqueo de la ruta de la IL-4/IL-13 mediante dupilumab disminuye muchos de los mediadores de la inflamación tipo 2.

Efectos farmacodinámicos

En los ensayos clínicos de dermatitis atópica, el tratamiento con dupilumab se asoció a descensos, respecto al nivel basal, de las concentraciones de biomarcadores de la inmunidad de tipo 2, tales como la quimiocina regulada y activada del timo (*thymus and activation-regulated chemokine*, TARC/CCL17), la inmunoglobulina E (IgE) total en suero y la IgE específica de alérgenos en suero. Se observó una disminución de la lactato deshidrogenasa (LDH), un biomarcador asociado a la actividad y la gravedad de la DA, con el tratamiento con dupilumab en adultos y adolescentes con dermatitis atópica.

En pacientes adultos y adolescentes con asma, el tratamiento con dupilumab en relación con placebo disminuyó notablemente la FeNO y las concentraciones circulantes de eotaxina-3, la IgE total, la IgE específica de alérgenos, la TARC y la periostina, los biomarcadores de tipo 2 evaluados en los ensayos clínicos. Estas disminuciones en los biomarcadores inflamatorios de tipo 2 fueron comparables para las pautas posológicas de 200 mg C2S y 300 mg C2S. En pacientes pediátricos (de 6 a 11 años) con asma, el tratamiento con dupilumab en relación con placebo disminuyó notablemente la FeNO y las concentraciones circulantes de la IgE total, la IgE específica de alérgenos y la TARC, los biomarcadores de tipo 2 evaluados en los ensayos clínicos. Estos marcadores estuvieron cerca de la supresión máxima después de 2 semanas de tratamiento, a excepción de la IgE que disminuyó más lentamente. Estos efectos se mantuvieron a lo largo del tratamiento.

Eficacia clínica y seguridad en dermatitis atópica

Adultos con dermatitis atópica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

La eficacia y seguridad de dupilumab en monoterapia y en combinación con corticosteroides tópicos concomitantes se evaluó en tres estudios pivotaes, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y CHRONOS) en 2.119 pacientes mayores de 18 años con dermatitis atópica (DA) de moderada a grave definida por una puntuación ≥ 3 en la escala de Evaluación Global del Investigador (Investigator's Global Assessment, IGA), una puntuación ≥ 16 en el Índice de gravedad y localización del eccema (Eczema Area and Severity Index, EASI) y una afectación mínima de la superficie corporal (SC) de ≥ 10 %. Los pacientes aptos incluidos en los tres estudios habían presentado previamente una respuesta insuficiente a la medicación tópica.

En los tres estudios, los pacientes recibieron 1) una dosis inicial de dupilumab 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) el día 1, seguida de 300 mg una vez cada dos semanas (C2S); 2) una dosis inicial de dupilumab 600 mg el día 1, seguida de 300 mg una vez a la semana (CS); o 3) placebo equivalente. Dupilumab se administró mediante inyección subcutánea (s.c.) en todos los estudios. A criterio del investigador, en los casos en los que los síntomas de la dermatitis atópica eran insoportables, los pacientes recibieron un tratamiento de rescate (que incluía inmunosupresores sistémicos o esteroides tópicos de mayor potencia). Se consideró que este grupo de pacientes no respondió al tratamiento.

SOLO 1 incluyó a 671 pacientes (224 en el grupo placebo, 224 en el grupo de dupilumab 300 mg C2S, y 223 en el grupo de dupilumab 300 mg CS) y tuvo un periodo de tratamiento de 16 semanas.

SOLO 2 incluyó a 708 pacientes (236 en el grupo placebo, 233 en el grupo de dupilumab 300 mg C2S, y 239 en el grupo de dupilumab 300 mg CS) y tuvo un periodo de tratamiento de 16 semanas.

CHRONOS incluyó a 740 pacientes (315 en el grupo placebo + corticosteroides tópicos (CET), 106 en el grupo de dupilumab 300 mg C2S + CET y 319 en el grupo de dupilumab 300 mg CS + CET) y tuvo un periodo de tratamiento de 52 semanas. Los pacientes recibieron dupilumab o placebo con CET concomitantes a partir del momento basal mediante una pauta posológica estandarizada. También se permitió que los pacientes usaran inhibidores tópicos de la calcineurina (ITC).

Variables

En los tres estudios pivotaes, las variables coprimarias fueron la proporción de pacientes que alcanzó un IGA de 0 o 1 ("aclaramiento total de la piel" o "aclaramiento casi total de la piel") con una reducción de > 2 puntos en la escala IGA del 0 al 4, y la proporción de pacientes con una mejora de al menos el 75 % en la EASI (EASI-75) desde el momento basal hasta la semana 16. Otros resultados evaluados fueron la proporción de pacientes con una mejora de al menos el 50 % y el 90 % en la EASI (EASI-50 y EASI-90, respectivamente), una disminución del picor, medida por la Escala de Valoración Numérica (Numerical Rating Scale, NRS) del prurito, y el porcentaje de cambio en la escala de puntuación de la dermatitis atópica (SCORing Atopic Dermatitis, SCORAD) desde el momento basal hasta la semana 16. Las variables secundarias adicionales incluyeron el cambio desde el momento basal hasta la semana 16 en las puntuaciones de la Medición del eccema orientada al paciente (Patient-Oriented Eczema Measure, POEM), el Índice de calidad de vida dermatológica (Dermatology Life Quality Index, DLQI) y la Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). En el estudio CHRONOS, la eficacia también se evaluó en la semana 52.

Características basales

En los estudios en monoterapia (SOLO 1 y SOLO 2), en todos los grupos de tratamiento, la edad media fue de 38,3 años y el peso medio fue de 76,9 kg; el 42,1 % eran mujeres, el 68,1 % eran de raza blanca, el 21,8 % eran asiáticos y el 6,8 % eran de raza negra. En estos estudios, el 51,6 % de los pacientes tenían una

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

puntuación IGA basal de 3 (DA moderada), el 48,3 % presentaban una IGA basal de 4 (DA grave) y el 32,4 % de los pacientes habían recibido previamente inmunosupresores sistémicos. La puntuación media basal del EASI fue de 33,0; la puntuación media basal en la NRS del prurito fue de 7,4 cada semana; la puntuación media basal de la SCORAD fue de 67,8; la puntuación media basal de la POEM fue de 20,5; la puntuación media basal del DLQI fue de 15,0; y la puntuación media basal total de la HADS fue del 13,3.

En el estudio con CET concomitantes (CHRONOS), en todos los grupos de tratamiento, la edad media fue de 37,1 y el peso medio fue 74,5 kg; el 39,7 % eran mujeres, el 66,2 % eran de raza blanca, el 27,2 % eran asiáticos, y el 4,6 % eran de raza negra. En este estudio, el 53,1 % de los pacientes presentaron una puntuación IGA basal de 3, el 46,9 % presentaron una puntuación IGA basal de 4 y el 33,6 % de los pacientes habían recibido tratamiento previo con inmunosupresores sistémicos. La puntuación media basal del EASI fue de 32,5; la puntuación media basal en la NRS del prurito fue de 7,3 cada semana; la puntuación media basal de la SCORAD fue de 66,4; la puntuación media basal de la POEM fue de 20,1; la puntuación media basal del DLQI fue de 14,5; y la puntuación media basal total de la HADS fue de 12,7.

Respuesta clínica

Estudios en monoterapia de 16 semanas de duración (SOLO 1 y SOLO 2)

En SOLO 1 y SOLO 2, desde el momento basal hasta la semana 16, una proporción significativamente mayor de los pacientes aleatorizados para recibir dupilumab lograron una respuesta en la IGA de 0 o 1, un EASI-75, y/o una mejora de ≥ 4 puntos en la NRS del prurito, en comparación con el grupo placebo (ver Tabla 6).

Una proporción significativamente mayor de los pacientes aleatorizados para recibir dupilumab logró una rápida mejora en la NRS del prurito (que se define como una mejora ≥ 4 puntos en la semana 2; $p < 0,01$) en comparación con el placebo; y la proporción de pacientes que mostraron una respuesta en la NRS del prurito siguió aumentando durante el periodo de tratamiento. La mejora en la NRS del prurito se produjo en conjunto con la mejora de los signos objetivos de la dermatitis atópica.

La Figura 1 y la Figura 2 muestran, respectivamente, el cambio medio porcentual en el EASI respecto al momento basal y el cambio medio porcentual en la NRS respecto al momento basal, ambas hasta la semana 16.

Tabla 6: Resultados de la eficacia de dupilumab en monoterapia en la semana 16 (GAC)

	SOLO 1 (GAC) ^a			SOLO 2 (GAC) ^a		
	Placebo	Dupilumab 300 mg C2S	Dupilumab 300 mg CS	Placebo	Dupilumab 300 mg C2S	Dupilumab 300 mg CS
Pacientes aleatorizados	224	224	223	236	233	239
IGA de 0 o 1 ^b , % que responde al tratamiento ^c	10,3 %	37,9 % ^e	37,2 % ^e	8,5 %	36,1 % ^e	36,4 % ^e
EASI-50, % que responde al tratamiento ^c	24,6 %	68,8 % ^e	61,0 % ^e	22,0 %	65,2 % ^e	61,1 % ^e
EASI-75, % que responde al tratamiento ^c	14,7 %	51,3 % ^e	52,5 % ^e	11,9 %	44,2 % ^e	48,1 % ^e
EASI-90, % que responde al tratamiento ^c	7,6 %	35,7 % ^e	33,2 % ^e	7,2 %	30,0 % ^e	30,5 % ^e
EASI, % de cambio medio LS desde el valor basal ($\pm$ ES)	-37,6 % (3,28)	-72,3 % ^e (2,63)	-72,0 % ^e (2,56)	-30,9 % (2,97)	-67,1 % ^e (2,52)	-69,1 % ^e (2,49)
SCORAD, % de cambio	-29,0 %	-57,7 % ^e	-57,0 % ^e	-19,7 %	-51,1 % ^e	53,5 % ^e

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

	SOLO 1 (GAC) ^a			SOLO 2 (GAC) ^a		
	Placebo	Dupilumab 300 mg C2S	Dupilumab 300 mg CS	Placebo	Dupilumab 300 mg C2S	Dupilumab 300 mg CS
medio LS desde el valor basal (± ES)	(3,21)	(2,11)	(2,11)	(2,52)	(2,02)	(2,03)
NRS del prurito, % de cambio medio LS desde valor basal (± ES)	-26,1 % (3,02)	-51,0 % ^e (2,50)	-48,9 % ^e (2,60)	-15,4 % (2,98)	-44,3 % ^e (2,28)	-48,3 % ^e (2,35)
Número de pacientes con un puntaje NRS de prurito desde el tratamiento basal ≥ 4	212	213	201	221	225	228
NRS del prurito (mejoría ≥ 4 puntos), % que responde al tratamiento ^{c,d}	12,3 %	40,8 % ^e	40,3 % ^e	9,5 %	36,0 % ^e	39,0 % ^e

MC = mínimos cuadrados; EE= error estándar

^a El conjunto de análisis completo (FAS) incluye todos los pacientes con asignación aleatoria.

^b El paciente que responde al tratamiento se definió como un paciente con un IGA de 0 o 1 ("sin rastros" o "casi sin rastros") con una reducción de >2 puntos en una escala IGA de 0 a 4.

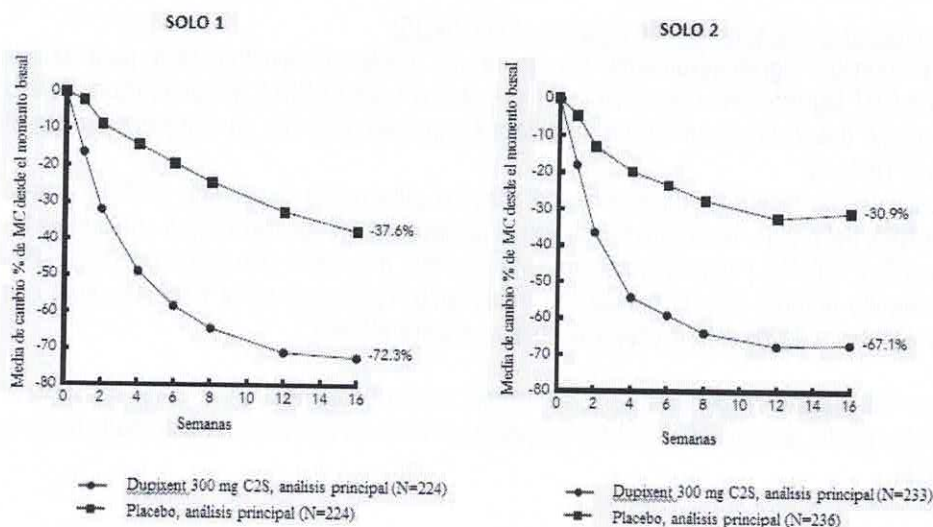
^c Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos faltantes fueron considerados como que no respondieron al tratamiento.

^d Una proporción significativamente mayor de pacientes en Dupixent tuvo una mejoría del prurito NRS ≥ 4 puntos en comparación con placebo en la semana 2 ($p < 0,01$).

^e valor $p < 0,0001$

Figura 1: Cambio medio porcentual en el EASI respecto al momento basal en SOLO 1a y SOLO 2a (GAC)^b

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

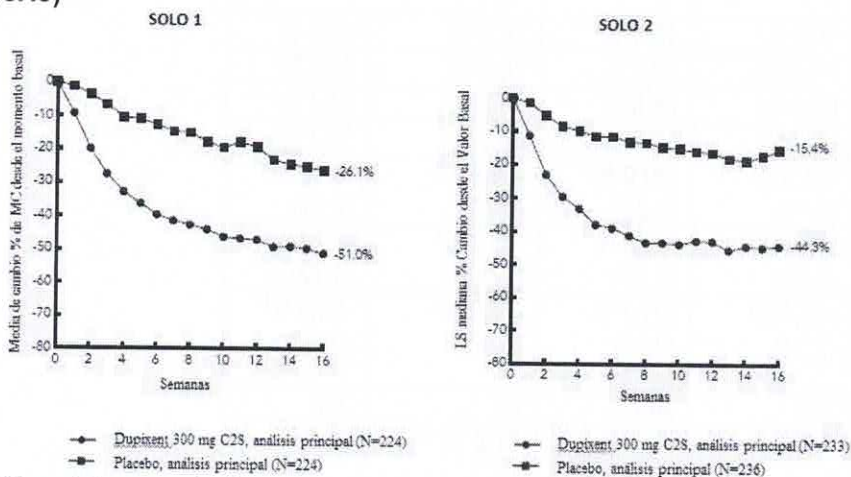


MC = mínimos cuadrados

^aEn el análisis principal de las variables de eficacia, se consideró que los pacientes no habían respondido a Dupixent en los casos en los que se había administrado un tratamiento de rescate o en los que no se contaba con datos disponibles.

^bEl grupo de análisis completo (GAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

Figura 2: Cambio medio porcentual en la NRS respecto al momento basal en SOLO 1^a y SOLO 2^a (GAC)^b



MC = mínimos cuadrados

^aEn el análisis principal de las variables de eficacia, se consideró que los pacientes no habían respondido a Dupixent en los casos en los que se había administrado un tratamiento de rescate o en los que no se contaba con datos disponibles.

^bEl grupo de análisis completo (GAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

Los efectos del tratamiento en los subgrupos (peso, edad, sexo, raza y tratamiento de base, incluidos los inmunosupresores) en SOLO 1 y SOLO 2 fueron coherentes con los resultados en la población global del estudio.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Estudio con CET concomitantes de 52 semanas de duración (CHRONOS)

En CHRONOS, una proporción significativamente mayor de los pacientes aleatorizados para recibir dupilumab 300 mg C2S + CET lograron una respuesta en la IGA de 0 o 1, un EASI-75, y/o una mejora de ≥ 4 puntos en la NRS del prurito desde el momento basal hasta las semanas 16 y 52, en comparación con el grupo placebo + CET (ver Tabla 6).

Una proporción significativamente mayor de pacientes aleatorizados para recibir dupilumab + CET lograron una rápida mejora en la NRS del prurito, en comparación con el placebo + CET (definida como una mejora de ≥ 4 puntos en la semana 2; $p < 0,05$); y la proporción de pacientes que mostraron una respuesta en la NRS del prurito siguió aumentando durante todo el periodo de tratamiento. La mejora en la NRS del prurito se produjo en conjunto con la mejora de los signos objetivos de la dermatitis atópica.

La Figura 3 y la Figura 4 muestran, respectivamente, el cambio medio porcentual en el EASI respecto al momento basal y el cambio medio porcentual en la NRS respecto al momento basal, en ambos casos hasta la semana 52 en CHRONOS

Tabla 7: Resultados de la eficacia de dupilumab con CET a concomitantes en la Semana 16 y en la Semana 52 en CHRONOS

Semana 16 (CAG) ^b			Semana 52 (CAG Semana 52) ^b		
Placebo + CET	+Dupilumab 300 mg C2S + CET	Dupilumab 300 mg CS + CET	Placebo + CET	Dupilumab 300 mg C2S + CET	Dupilumab 300 mg CS + CET
315	106	319	264	89	270
12,4 %	38,7 % ^f	39,2 % ^f	12,5 %	36,0 % ^f	40,0 % ^f
37,5 %	80,2 % ^f	78,1 % ^f	29,9 %	78,7 % ^f	70,0 % ^f
23,2 %	68,9 % ^f	63,9 % ^f	21,6 %	65,2 % ^f	64,1 % ^f
11,1 %	39,6 % ^f	43,3 % ^f	15,5 %	50,6 % ^f	50,7 % ^f
-48,4 % (3,82)	-80,5 % ^f (6,34)	-81,5 % ^f (5,78)	-60,9 % (4,29)	-84,9 % ^g (6,73)	-87,8 % ^h (6,19)
-36,2 % (1,66)	-63,9 % ^f (2,52)	-65,9 % ^f (1,49)	-47,3 % (2,18)	-69,7 % ^f (3,06)	-70,4 % ^f (1,72)
-30,3 % (2,36)	-56,6 % ^f (3,95)	-57,1 % ^f (2,11)	-31,7 % (3,95)	-57,0 % ⁱ (6,17)	-56,5 % ^f (3,26)
299	102	295	249	86	249
19,7 %	58,8 % ^f	50,8 % ^f	12,9 %	51,2 % ^f	39,0 % ^f

MC = mínimos cuadrados; EE= error estándar

^a Todos los pacientes estuvieron en terapia CET de base y se les permitió usar inhibidores tópicos de la calcineurina.

^b El conjunto de análisis completo (FAS) incluye todos los pacientes con asignación aleatoria. El FAS de la Semana 52 incluye todos los pacientes con asignación aleatoria por lo menos un año antes de la fecha límite del análisis primario.

^c El paciente que responde al tratamiento se definió como un paciente con un IGA de 0 o 1 ("sin rastros" o "casi sin rastros") con una reducción de ≥ 2 puntos en una escala IGA de 0 a 4.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

^d Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos faltantes fueron considerados como no respondedores al tratamiento.

^e Una proporción significativamente mayor de pacientes en Dupixent tuvo una mejoría del prurito NRS de ≥ 4 puntos en comparación con placebo en la semana 2 ($p < 0,05$).

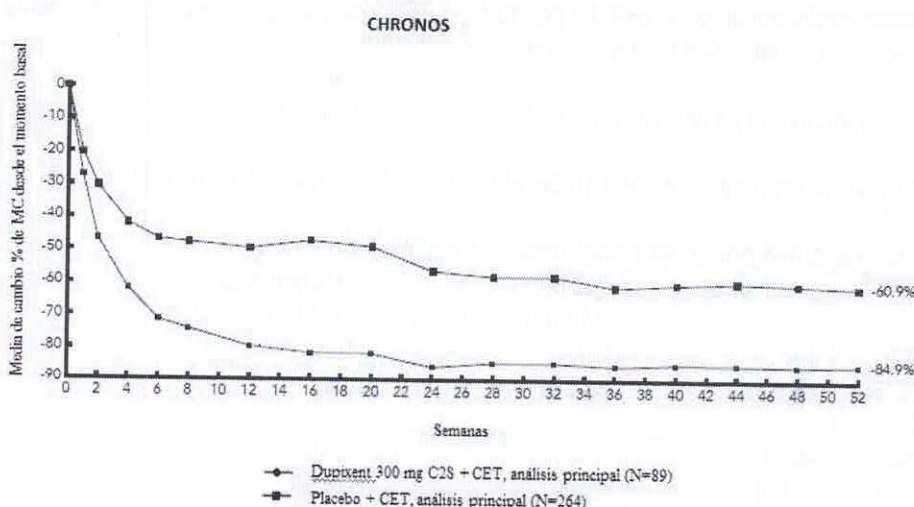
^f Valor $P < 0,0001$

^g Valor $P = 0,0015$

^h Valor $P = 0,0003$

ⁱ Valor $P = 0,0005$

Figura 3: Cambio medio porcentual en el EASI respecto al momento basal en CHRONOS a (GAC de la Semana 52)^b



MC = mínimos cuadrados

^a En el análisis principal de las variables de eficacia, se consideró que los pacientes no habían respondido a Dupixent en los casos en los que se había administrado un tratamiento de rescate o en los que no se contaba con datos disponibles.

^b El GAC de la semana 52 incluye a todos los pacientes aleatorizados al menos un año antes de la fecha de corte del análisis principal.

Figura 4: Cambio medio porcentual en la NRS respecto al momento basal en CHRONOS^a (GAC de la Semana 52)^b

MC = mínimos cuadrados

^a En el análisis principal de las variables de eficacia, se consideró que los pacientes no habían respondido a Dupixent en los casos en los que se había administrado un tratamiento de rescate o en los que no se contaba con datos disponibles.

^b El GAC de la semana 52 incluye a todos los pacientes aleatorizados al menos un año antes de la fecha de corte del análisis principal.

Los efectos del tratamiento en los subgrupos (peso, edad, sexo, raza y tratamiento de base, incluidos inmunosupresores) en CHRONOS fueron coherentes con los resultados en la población global del estudio.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Respuesta clínica en pacientes que no estuvieran controlados adecuadamente con ciclosporina, que fueran intolerantes a ella o que no pudieran tomarla por no ser aconsejable (estudio CAFE)

El estudio CAFE evaluó la eficacia de dupilumab en comparación con placebo mediante un tratamiento con CET concomitantes, administrado durante un periodo de 16 semanas, en pacientes adultos con DA que no estuvieran controlados adecuadamente con ciclosporina por vía oral, que fueran intolerantes a ella, o que no pudieran tomarla por estar contraindicada o que no fuera aconsejable desde el punto de vista médico.

Se inscribió a un total de 325 pacientes, de los cuales 210 ya habían estado expuestos anteriormente a ciclosporina y 115 nunca lo habían estado porque el tratamiento no era clínicamente aconsejable. La edad media fue de 38,4 años; el 38,8 % eran mujeres; la puntuación media basal en el EASI fue de 33,1; la SC media fue 55,7; la puntuación media basal en la NRS del prurito fue de 6,4 cada semana; la puntuación media basal de SCORAD fue de 67,2 y la puntuación media basal del DLQI de 13,8.

La variable primaria fue la proporción de pacientes con un EASI-75 en la semana 16.

Las variables primarias y secundarias para la semana 16 del estudio CAFE se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8: Resultados de las variables primarias y secundarias en el estudio CAFE

+CET	Placebo	Dupilumab 300 mg C2S+CET	Dupilumab 300 mg CS + CET
<i>Pacientes aleatorizados</i>	108	107	110
EASI-75, % de pacientes que responden al tratamiento	29,6 %	62,6 %	59,1 %
EASI, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-46,6 (2,76)	-79,8 (2,59)	-78,2 (2,55)
NRS del prurito, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-25,4 % (3,39)	-53,9 % (3,14)	-51,7 % (3,09)
SCORAD, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-29,5 % (2,55)	-62,4 % (2,48)	-58,3 % (2,45)
DLQI, cambio medio de MC desde el momento basal (EE)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

(todos valores-p < 0,0001)

Dentro del estudio CHRONOS de 52 semanas de duración, en el subgrupo de pacientes similares a los de la población del estudio CAFE, el 69,6 % de los pacientes tratados con dupilumab 300 mg C2S alcanzó un EASI-75 en la semana 16, frente al 18,0 % de pacientes tratados con placebo que lo consiguieron; y el 52,4 % de los pacientes tratados con dupilumab 300 mg C2S alcanzó un EASI-75 en la semana 52, frente al 18,6 % de los pacientes tratados con placebo que lo consiguieron. En este subgrupo, el cambio porcentual de la NRS del prurito respecto al momento basal fue del -51,4 % en el grupo de dupilumab 300 mg C2S frente al -30,2 % en el grupo de placebo en la semana 16, y del -54,8 % frente al -30,9 % en la semana 52, respectivamente.

Mantenimiento y durabilidad de la respuesta (estudio SOLO CONTINUE)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Para evaluar el mantenimiento y la durabilidad de la respuesta, los pacientes tratados con dupilumab durante 16 semanas en los estudios SOLO 1 y SOLO 2 que lograron una IGA de 0 o 1 o un EASI-75 se aleatorizaron de nuevo en el estudio SOLO CONTINUE para recibir un tratamiento adicional de 36 semanas con dupilumab o placebo, y recibir así un tratamiento durante 52 semanas. Los criterios de valoración se evaluaron en las semanas 51 o 52.

Las variables coprimarias fueron el cambio porcentual del EASI entre el momento basal (semana 0) de los estudios SOLO 1 y SOLO 2 y la semana 36, y el porcentaje de pacientes con EASI-75 en la semana 36 en relación con los pacientes con EASI-75 en el momento basal.

Los pacientes que continuaron con la misma pauta posológica recibida en los estudios SOLO 1 y SOLO 2 (300 mg C2S o 300 mg CS) mostraron el efecto óptimo en el mantenimiento de la respuesta clínica mientras que la eficacia para otras pautas de dosis disminuyó de una manera dosis-dependiente.

Las variables primarias y secundarias para el estudio SOLO CONTINUE de 52 semanas se resumen en la tabla 9.

Tabla 9: Resultados de las variables primarias y secundarias en el estudio SOLO CONTINUE

	Placebo		Dupilumab 300 mg	
	N=83	C8S N=84	C4S N=86	C2S/CS N=169
Variables coprimarias				
Media de cambio de MC (EE) entre el momento basal del Estudio Parental y la semana 36 en el cambio porcentual de la puntuación EASI	21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)
Porcentaje de pacientes con EASI-75 en la semana 36 con respecto a los pacientes con EASI-75 en el momento basal, n (%)	24/79 (30,4 %)	45/82* (54,9 %)	49/84** (58,3 %)	116/162*** (71,6 %)
Variables secundarias claves				
Porcentaje de pacientes, subgrupo con IGA (0,1) en el momento basal, cuyo IGA se mantuvo sin variaciones mayores de 1 punto en la semana 36, n (%)	18/63 (28,6)	32/64† (50,0)	41/66** (62,1)	89/126*** (70,6)
Porcentaje de pacientes, subgrupo con IGA (0,1) en el momento basal, cuyo IGA se mantuvo en (0,1) en la semana 36, n (%)	9/63 (14,3)	21/64† (32,8)	29/66** (43,9)	68/126*** (54,0)
Porcentaje de pacientes, en el subgrupo con NRS de intensidad del prurito ≤ 7 en el momento basal, cuyo NRS aumentó ≥ 3 puntos en la semana 35, n (%)	56/80 (70,0)	45/81 (55,6)	41/83† (49,4)	57/168*** (33,9)

†P< 0,05; *P< 0,01; **P< 0,001; ***P≤ 0,0001

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

En SOLO CONTINUE, se observó una tendencia al aumento de la positividad de los AAF a causa del tratamiento con un aumento de los intervalos de dosificación. AAF causados por el tratamiento: CS: 1,2%; C2S: 4,3%; C4S: 6,0%; C8S: 11,7%. Las respuestas de AAF se prolongaron durante más de 12 semanas: CS: 0,0%; C2S: 1,4%; C4S: 0,0%; C8S: 2,6%.

Calidad de vida/Resultados percibidos por el paciente en Dermatitis Atópica

En ambos estudios de monoterapia (SOLO 1 y SOLO 2), tanto los pacientes del grupo de dupilumab 300 mg C2S como los del grupo de dupilumab 300 mg CS mejoraron de forma significativa respecto a los síntomas comunicados por el paciente y el impacto de la DA en el sueño y la calidad de vida relacionada con la salud medidos por las puntuaciones totales de POEM y DLQI, respectivamente, en la semana 16 en comparación con el placebo. Una proporción significativamente mayor de pacientes de los grupos a quienes se administró dupilumab presentó reducciones clínicamente significativas en la puntuación total de POEM y DLQI (ambas definidas como una mejora de ≥ 4 puntos) desde el momento basal hasta la semana 16 en comparación con el grupo de placebo. Además, la ansiedad y la depresión, síntomas medidos por la puntuación total de HADS, fueron significativamente menores a las 16 semanas en los grupos con dupilumab en comparación con placebo. En un subgrupo de pacientes con subpuntuaciones de HADS-ansiedad o HADS-depresión de ≥ 8 (el valor de corte para ansiedad o depresión) en el momento basal, una mayor proporción de pacientes en los grupos de dupilumab lograron puntuaciones de HADS-ansiedad y HADS-depresión < 8 en la semana 16 en comparación con placebo (ver Tabla 10).

Tabla 10: Resultados secundarios adicionales de las variables de dupilumab en monoterapia en la semana 16

Monoterapia						
	SOLO 1 en la semana 16			SOLO 2 en la semana 16		
	Placebo	Dupilumab 300 mg C2S	Dupilumab 300 mg CS	Placebo	Dupilumab 300 mg C2S	Dupilumab 300 mg CS
<i>Pacientes aleatorizados</i>	224	224	223	236	233	239
DLQI, cambio medio de los MC desde el momento basal (EE)	-5,3 (0,50)	-9,3a (0,40)	-9,0a (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3a (0,38)	-9,5a (0,39)
POEM, cambio medio de los MC desde el momento basal (EE)	-5,1 (0,67)	-11,6a (0,49)	-11,0a (0,50)	-3,3 (0,55)	-10,2a (0,49)	-11,3a (0,52)
HADS, cambio medio de los MC desde el momento basal (EE)	-3,0 (0,65)	-5,2b (0,54)	-5,2b (0,51)	-0,8 (0,44)	-5,1a (0,39)	-5,8a (0,38)
<i>Número de pacientes con DLQI ≥ 4 en el momento basal</i>	213	209	209	225	223	234
DLQI (≥ 4 puntos de mejora), % de	30,5 %	64,1 %a	58,4 %a	27,6 %	73,1 %a	62,0 %a

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

pacientes que responden al tratamiento						
Número de pacientes con POEM ≥ 4 en el momento basal	223	222	222	234	233	239
POEM (≥ 4 puntos de mejora), % de pacientes que responden al tratamiento	26,9 %	67,6 % ^a	63,1 % ^a	24,4 %	71,7 % ^a	64,0 % ^a
Número de pacientes con HADS-ansiedad ≥ 8 o HADS-depresión ≥ 8 en el momento basal	97	100	102	115	129	136
Pacientes que alcanzaron una puntuación en HADS-ansiedad y HADS-depresión < 8 , %	12,4 %	41,0 % ^a	36,3 % ^b	6,1 %	39,5 % ^a	41,2 % ^a

MC = mínimos cuadrados; EE = error estándar

^a valor-p < 0,0001

^b valor-p < 0,001

En el estudio con CET concomitantes (CHRONOS), dupilumab 300 mg C2S + CET y dupilumab 300 mg CS + CET mejoraron respecto a los síntomas comunicados por el paciente y el impacto de la DA en el sueño y la calidad de vida relacionada con la salud medidos por las puntuaciones totales de POEM y DLQI, respectivamente, en la semana 52 en comparación con placebo + CET. Una proporción mayor de pacientes de los grupos a quienes se administró dupilumab 300 mg C2S + CET y dupilumab 300 mg CS + CET presentó reducciones clínicamente significativas en la puntuación total de POEM y DLQI (ambas definidas como una mejora de ≥ 4 puntos) desde el momento basal hasta la semana 52 en comparación con el grupo de placebo + CET.

Además, dupilumab 300 mg C2S + CET y Dupixent 300 mg CS + CET redujeron la ansiedad y la depresión medidas por la puntuación HADS total en la semana 52 en comparación con el placebo + CET. En un análisis a posteriori de un subgrupo de pacientes con subpuntuaciones de HADS-ansiedad o HADS-depresión de ≥ 8 (el valor de corte para ansiedad o depresión) en el momento basal, una mayor proporción de pacientes en los grupos de dupilumab 300 mg C2S + CET y dupilumab 300 mg CS + CET logró puntuaciones de HADS-ansiedad y HADS-depresión < 8 en la semana 52 en comparación con placebo + CET (ver Tabla 11).

Tabla 11: Otros resultados secundarios de las variables de dupilumab con CET concomitantes en la semana 16 y semana 52 en CHRONOS

Uso concomitante de CET						
CHRONOS en la semana 16				CHRONOS en la semana 52		
Placebo		Dupilumab 300 mg C2S + CET	Dupilumab 300 mg CS + CET	Placebo + CET	Dupilumab 300 mgC2S + CET	Dupilumab 300 mg CS + CET
<i>Pacientes</i>	315	106	319	264	89	270

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

aleatorizados						
DLQI, cambio medio de los MC desde el momento basal (EE)	-5,8 (0,34)	-10,0 ^a (0,50)	-10,7 ^a (0,31)	-7,2 (0,40)	-11,4 ^a (0,57)	-11,1 ^a (0,36)
POEM, cambio medio de los MC desde el momento basal (EE)	-5,3 (0,41)	-12,7 ^a (0,64)	-12,9 ^a (0,37)	-7,0 (0,57)	-14,2 ^a (0,78)	-13,2 ^a (0,45)
HADS, cambio medio de los MC desde el momento basal (EE)	-4,0 (0,37)	-4,9 (0,58)	-5,4 ^c (0,35)	-3,8 (0,47)	-5,5 ^c (0,71)	-5,9 ^b (0,42)
Número de pacientes con DLQI ≥ 4 en el momento basal	300	100	311	254	85	264
DLQI (≥ 4 puntos de mejora), % de pacientes que responden al tratamiento	43,0 %	81,0 % ^a	74,3 % ^a	30,3 %	80,0 % ^a	63,3 % ^a
Número de pacientes con POEM ≥ 4 en el momento basal	312	106	318	261	89	269
POEM (≥ 4 puntos de mejora), % de pacientes que responden al tratamiento	36,9 %	77,4 % ^a	77,4 % ^a	26,1 %	76,4 % ^a	64,7 % ^a
Número de pacientes con HADS-ansiedad ≥ 8 o HADS-depresión ≥ 8 en el momento basal	148	59	154	133	53	138
Pacientes que alcanzaron una puntuación en HADS-ansiedad y HADS-depresión < 8 , %	26,4 %	47,5 % ^c	47,4 % ^b	18,0 %	43,4 % ^b	44,9 % ^a

MC = mínimos cuadrados; EE = error estándar

^a valor-p < 0,0001

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL**^b valor-p < 0,001^c valor-p < 0,05

Adolescentes con dermatitis atópica (de 12 a 17 años)

La eficacia y seguridad de dupilumab en monoterapia en pacientes adolescentes se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (AD-1526) en 251 pacientes adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica (DA) de moderada a grave definida por una puntuación ≥ 3 en la escala de Evaluación Global del Investigador (Investigator's Global Assessment, IGA) en la evaluación global de las lesiones de la DA en una escala de gravedad de 0 a 4, una puntuación ≥ 16 en el Índice de gravedad y localización del eccema (Eczema Area and Severity Index, EASI) en una escala de 0 a 72 y una afectación mínima de la superficie corporal (SC) de ≥ 10 %. Los pacientes aptos incluidos en este estudio habían presentado previamente una respuesta insuficiente a la medicación tópica.

Los pacientes recibieron 1) una dosis inicial de dupilumab 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) el día 1, seguida de 200 mg una vez cada dos semanas (C2S) para pacientes con un peso basal de < 60 kg o una dosis inicial de dupilumab 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) el día 1, seguida de 300 mg una vez cada dos semanas (C2S) para pacientes con un peso basal de > 60 kg; 2) una dosis inicial de dupilumab 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) el día 1, seguida de 300 mg cada 4 semanas (C4S) independientemente del peso corporal basal; o 3) placebo equivalente. Dupilumab se administró mediante inyección subcutánea (s.c.). A criterio del investigador, en los casos en los que los síntomas eran insoportables, los pacientes recibieron un tratamiento de rescate. Se consideró que este grupo de pacientes no respondió al tratamiento.

En este estudio, la edad media fue de 14,5 años, el peso medio fue de 59,4 kg, el 41,0 % eran mujeres, el 62,5 % eran de raza blanca, el 15,1 % eran asiáticos y el 12,0 % eran de raza negra. Al inicio del estudio, el 46,2 % de los pacientes tenían una puntuación IGA basal de 3 (DA moderada), el 53,8 % de los pacientes presentaban una IGA basal de 4 (DA grave), la afectación media de la superficie corporal (SC) fue del 56,5 % y el 42,4 % de los pacientes habían recibido tratamiento previo con inmunosupresores sistémicos. También al inicio, la puntuación media del Índice de gravedad y localización del eccema (EASI) fue de 35,5, el promedio semanal basal de prurito en la Escala de Valoración Numérica (Numerical Rating Scale, NRS) fue de 7,6, la puntuación media basal en la escala de puntuación de la dermatitis atópica (SCORing Atopic Dermatitis, SCORAD) fue de 70,3, la puntuación media basal de la Medición del eccema orientada al paciente (Patient-Oriented Eczema Measure, POEM) fue de 21,0 y la media basal del Índice de calidad de vida dermatológica en niños (Children Dermatology Life Quality Index, CDLQI) fue de 13,6. En general, el 92,0 % de los pacientes tenían al menos una enfermedad alérgica comórbida; el 65,6 % tenían rinitis alérgica, el 53,6 % tenía asma y el 60,8 % tenía alergias alimentarias.

La variable coprimaria fue la proporción de pacientes que alcanzó un IGA de 0 o 1 ("aclaramiento total de la piel" o "aclaramiento casi total de la piel") o una reducción de al menos 2 puntos y la proporción de pacientes con EASI-75 (una mejora de al menos el 75 % en la EASI), desde el momento basal hasta la semana 16. Otros resultados evaluados fueron la proporción de sujetos con EASI-50 o EASI-90 (una mejora de al menos el 50 % o el 90 % en la EASI desde el momento basal, respectivamente), una disminución del picor, medida por la NRS del prurito, y el porcentaje de cambio en la escala SCORAD desde el momento basal hasta la semana 16. Las variables secundarias adicionales incluyeron el cambio desde el momento basal hasta la semana 16 en las puntuaciones POEM y CDLQI.

Respuesta clínica

Los resultados de la eficacia en la semana 16 para el estudio de la dermatitis atópica en adolescentes se presentan en la Tabla 12.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL **DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL**

Tabla 12: Resultados de la eficacia de dupilumab en el estudio de la dermatitis atópica en adolescentes en la semana 16 (GAC)

	AD-1526(GAC) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (<60 kg) y 300 mg (≥60 kg) C2S
<i>Pacientes aleatorizados</i>	85 ^a	82 ^a
IGA de 0 o 1b, % de pacientes que responden al tratamiento ^c	2,4 %	24,4 %
EASI-50, % de pacientes que responden al tratamiento ^c	12,9 %	61,0 %
EASI-75, % de pacientes que responden al tratamiento ^c	8,2 %	41,5 %
EASI-90, % de pacientes que responden al tratamiento ^c	2,4 %	23,2 %
EASI, cambio medio % (porcentual) de MC desde el momento basal (+/- EE)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % (3,99)
SCORAD, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-17,6 % (3,76)	-51,6 % (3,23)
NRS del prurito, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % (3,43)
NRS del prurito (mejora de ≥ 4 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento ^c	4,8 %	36,6 %
SC, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-11,7 % (2,72)	-30,1 % (2,34)
CDLQI, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)	-5,1 (0,62)	-8,5 (0,50)
CDLQI, (mejora de ≥ 6 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento	19,7 %	60,6 %
POEM, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)	-3,8 (0,96)	-10,1 (0,76)
POEM, (mejora de ≥ 6 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento	9,5 %	63,4

^a El grupo de análisis completo (GAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

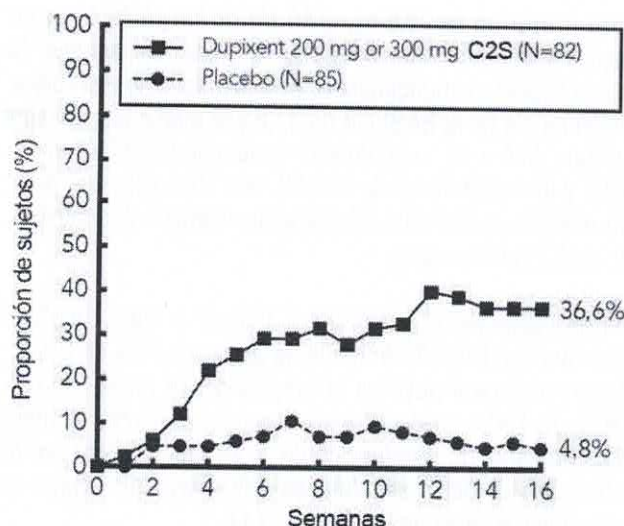
^b "Paciente que responde al tratamiento" se define como un sujeto con una IGA de 0 o 1 ("aclaramiento total de la piel" o "aclaramiento casi total de la piel") con una disminución de ≥ 2 puntos en una IGA de 0-4.

^c Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos no disponibles se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento (58,8 % y 20,7 % en los brazos de placebo y dupilumab, respectivamente). Todos valores- $p < 0,0001$

Un mayor porcentaje de pacientes aleatorizados a placebo necesitó tratamiento de rescate (corticosteroides tópicos, corticosteroides sistémicos o inmunosupresores sistémicos no esteroideos) en comparación con el grupo de dupilumab (58,8 % y 20,7 %, respectivamente).

Una proporción significativamente mayor de los pacientes aleatorizados para recibir dupilumab logró una rápida mejora en la NRS del prurito (que se define como una mejora ≥ 4 puntos en la semana 4; p nominal $< 0,001$) en comparación con el placebo; y la proporción de pacientes que mostraron una respuesta en la NRS del prurito siguió aumentando durante el periodo de tratamiento (ver Figura 5). La mejora en la NRS del prurito se produjo en conjunto con la mejora de los signos objetivos de la dermatitis atópica.

Figura 5: Proporción de pacientes adolescentes con una mejora de ≥ 4 puntos en la NRS del prurito en el estudio AD-1526^a (GAC)^b



^aEn el análisis principal de las variables de eficacia, se consideró que los sujetos no habían respondido a Dupixent en los casos en los que se había administrado un tratamiento de rescate o en los que no se contaba con datos disponibles.

^bEl grupo de análisis completo (GAC) incluye a todos los sujetos aleatorizados.

El grupo de dupilumab mejoró de forma significativa respecto a los síntomas comunicados por el paciente, el impacto de la DA en el sueño y la calidad de vida relacionada con la salud medidos por las puntuaciones de POEM, SCORAD y CDLQI en la semana 16 en comparación con el placebo.

La eficacia a largo plazo de dupilumab, en pacientes adolescentes con DA de moderada a grave que habían participado en ensayos clínicos previos de dupilumab, se evaluó en un estudio de extensión abierto (AD-1434). Los datos de eficacia de este estudio sugieren que el beneficio clínico proporcionado en la semana 16 se mantuvo hasta la semana 52.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Pediatría (6 a 11 años)

La eficacia y seguridad de dupilumab en pacientes pediátricos concomitantemente con CET se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (AD-1652) en 367 sujetos de 6 a 11 años de edad, con AD definida por una puntuación IGA de 4 (escala de 0 a 4), una puntuación EASI $\geq$ 21 (escala de 0 a 72) y una afectación mínima de BSA de $\geq$ 15%. Los pacientes elegibles inscritos en este ensayo tenían una respuesta inadecuada previa a la medicación tópica. La inscripción se estratificó por peso inicial (< 30 kg; $\geq$ 30 kg).

Los pacientes del grupo de dupilumab cada 2 semanas + CET con un peso inicial de < 30 kg recibieron una dosis inicial de 200 mg el día 1, seguida de 100 mg cada 2 semanas desde la semana 2 hasta la semana 14, y los pacientes con un peso inicial de $\geq$ 30 kg recibieron una dosis inicial de 400 mg el día 1, seguida de 200 mg cada 2 semanas desde la semana 2 hasta la semana 14. Los pacientes del grupo dupilumab cada 4 semanas + CET recibieron una dosis inicial de 600 mg el día 1, seguida de 300 mg cada 4 semanas desde la semana 4 a la semana 12, independientemente del peso. Se permitió a los pacientes recibir tratamiento de rescate a discreción del investigador. Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate se consideraron no respondedores.

En este estudio, la edad media fue de 8,5 años, el peso medio fue de 29,8 kg, el 50,1% de los pacientes eran mujeres, el 69,2% eran blancos, el 16,9% eran negros y el 7,6% eran asiáticos. Al inicio del estudio, la afectación media de BSA fue del 57,6% y el 16,9% había recibido inmunosupresores sistémicos no esteroides previamente. Además, al inicio del estudio, la puntuación media de la EASI fue de 37,9 y la media semanal de la peor puntuación diaria de picor fue de 7,8 en una escala de 0 a 10, la puntuación media de SCORAD inicial fue de 73,6, la puntuación inicial de POEM fue de 20,9 y la media inicial de CDLQI era 15,1. En general, el 91,7% de los sujetos tenían al menos una condición alérgica comórbida; 64,4% tenía alergias alimentarias, 62,7% tenía otras alergias, 60,2% tenía rinitis alérgica y 46,7% tenía asma.

El criterio de valoración coprimario fue la proporción de pacientes con IGA 0 o 1 ("claro" o "casi claro") al menos una mejora de 2 puntos y la proporción de pacientes con EASI-75 (mejoría de al menos 75% en EASI), desde el inicio hasta la semana 16. Otros resultados evaluados incluyeron la proporción de pacientes con EASI-50 y EASI-90 (mejoría de al menos 50% y 90% en EASI desde el inicio, respectivamente), cambio porcentual en la puntuación EASI desde el inicio hasta semana 16, y reducción de la picazón medida por el pico de prurito NRS (mejoría $\geq$ 4 puntos). Los criterios de valoración secundarios adicionales incluyeron el cambio medio desde el inicio hasta la semana 16 en las puntuaciones de POEM y CDLQI.

Respuesta clínica

La Tabla 13 presenta los resultados por estrato de peso inicial para los regímenes de dosis aprobados.

TABLA 13 : Resultados de eficacia de dupilumab con CET concomitante en AD-1652 en la semana 16 (FAS)^a

	Dupilumab 300 mg Q4W ^d + CET	Placebo +CET	Dupilumab 200 mg cada 2 semanas ^e + CET	Placebo + CET
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
	$\geq$ 15 kg	$\geq$ 15 kg	$\geq$ 30 kg	$\geq$ 30 kg

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL**

IGA 0 o 1 ^b , % de respondedores ^c	32.8 %	11.4 %	39.0 %	9.7 %
EASI-50, % de respondedores ^c	91.0 %	43.1 %	86.4 %	43.5 %
EASI-75, % de respondedores ^c	69.7 %	26.8 %	74.6 %	25.8 %
EASI-90, % de respondedores ^c	41.8 %	7.3 %	35.6 %	8.1 %
EASI, cambio porcentual medio de LS desde el inicio (+/-SE)	-82.1 % (2.37)	-48.6 % (2.46)	-80.4 % (3.61)	-48.3 % (3.63)
SCORAD, cambio porcentual medio de LS desde el inicio (+/- SE)	-62.4 % (2.13)	-29.8 % (2.26)	-62.7 % (3.14)	-30.7 % (3.28)
Prurito NRS, LS% de cambio medio desde el inicio (+/- SE)	-54.6 % (2.89)	-25.9 % (2.90)	-58.2 % (4.01)	-25.0 % (3.95)
Prurito NRS (mejoría ≥ 4 puntos), % de respondedores ^c	50.8 %	12.3 %	61.4 %	12.9 %
Cambio medio BSA LS desde el inicio (+/- SE)	-40.5 (1.65)	-21.7 (1.72)	-38.4 (2.47)	-19.8 (2.50)
CDLQI, cambio medio LS desde el inicio (+/-SE)	-10.6 (0.47)	-6.4 (0.51)	-9.8 (0.63)	-5.6 (0.66)
CDLQI, (mejora ≥ 6 puntos), % de respondedores	77.3 %	38.8 %	80.8 %	35.8 %
POEM, cambio medio de LS desde el inicio (+/- SE)	-13.6 (0.65)	-5.3 (0.69)	-13.6 (0.90)	-4.7 (0.91)
POEM, (mejora ≥ 6 puntos), % de respondedores	81.7 %	32.0 %	79.3 %	31.1 %

El conjunto de análisis completo (FAS) incluye a todos los pacientes asignados al azar.

b El respondedor se definió como un paciente con un IGA 0 o 1 ("claro" o "casi claro").

c Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos faltantes se consideraron no respondedores.

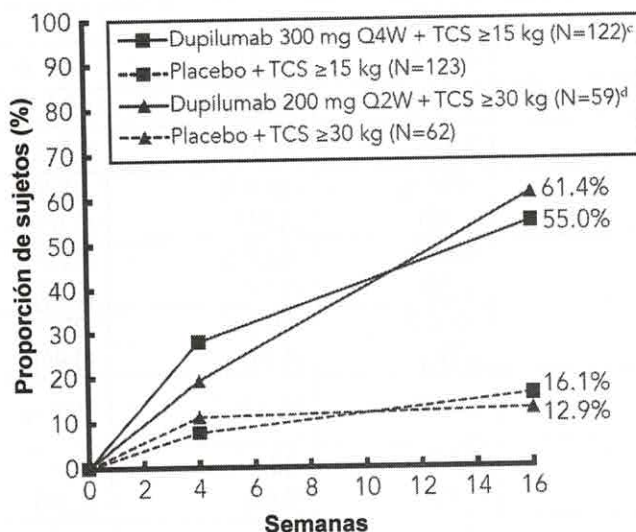
d El día 1, los pacientes recibieron 600 mg de dupilumab (ver sección 5.2).

e En el Día 1, los pacientes recibieron 400 mg (peso inicial ≥ 30 kg) de dupilumab.

Una mayor proporción de pacientes aleatorizados a dupilumab + CET logró una mejora en el pico de prurito NRS en comparación con placebo + CET (definido como una mejoría ≥ 4 puntos en la semana 4). Ver figura 6.

Figura 6: Proporción de sujetos pediátricos con una mejoría de ≥ 4 puntos en el pico de prurito NRS en AD-1652 a (FAS)b

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL



a En los análisis primarios de los criterios de valoración de eficacia, los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos faltantes se consideraron no respondedores.

b El conjunto de análisis completo (FAS) incluye a todos los pacientes asignados al azar.

c El día 1, los pacientes recibieron 600 mg de dupilumab (ver sección 5.2)

d En el Día 1, los pacientes recibieron 400 mg (peso inicial ≥ 30 kg) de dupilumab

Los grupos de dupilumab mejoraron significativamente los síntomas informados por los pacientes, el impacto de la AD en el sueño y la calidad de vida relacionada con la salud según lo medido por las puntuaciones de POEM, SCORAD y CDLQI a las 16 semanas en comparación con el placebo.

La eficacia y seguridad a largo plazo de dupilumab + CET en pacientes pediátricos con dermatitis atópica moderada a grave que habían participado en los ensayos clínicos anteriores de dupilumab + CET se evaluó en un estudio de extensión abierto (AD-1434). Los datos de eficacia de este ensayo sugieren que el beneficio clínico proporcionado en la semana 16 se mantuvo hasta la semana 52. Algunos pacientes que recibieron dupilumab 300 mg cada 4 semanas + CET mostraron un beneficio clínico adicional cuando se escalaron a dupilumab 200 mg cada 2 semanas + CET. El perfil de seguridad de dupilumab en pacientes seguidos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en los estudios AD-1526 y AD-1652.

~~Pacientes Pediátricos de 6 meses a 5 años de edad con dermatitis atópica:~~

~~La eficacia y seguridad del uso concomitante de DUPIXENT con CET en pacientes pediátricos se evaluó en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (AD 1539; NCT03346434) en 162 pacientes de 6 meses a 5 años de edad, con DA moderada a grave definida por una puntuación IGA ≥3 (escala de 0 a 4), una puntuación EASI ≥16 (escala de 0 a 72) y una afectación mínima de BSA de ≥10. Los pacientes elegibles inscritos en este ensayo tenían una respuesta inadecuada previa a la medicación tópica. La inscripción se estratificó por peso inicial (≥5 a <15 kg y ≥15 a <30 kg).~~

~~Los pacientes del grupo de DUPIXENT Q4W + TCS con un peso inicial de ≥5 a <15 kg recibieron una dosis inicial de 200 mg el día 1, seguida de 200 mg Q4W desde la semana 4 hasta la semana 12, y los pacientes con un peso inicial de ≥15 a <30 kg recibieron una dosis inicial de 300 mg el día 1, seguida de 300 mg Q4W~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

~~desde la semana 4 hasta la semana 12. Se permitió que los pacientes recibieran tratamiento de rescate a discreción del investigador. Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate se consideraron no respondedores.~~

~~En AD 1530, la edad media era de 3,8 años, la mediana del peso era de 16,5 kg, el 30 % de los pacientes eran mujeres, el 60 % eran blancos, el 19 % eran negros y el 6 % eran asiáticos. Al inicio del estudio, la afectación media del BSA fue del 58,4% y el 15,5 % había recibido inmunosupresores no esteroideos sistémicos previos. Además, al inicio del estudio, la puntuación media de EASI fue de 34,1, y el promedio semanal de la peor puntuación diaria de prurito/picazón fue de 7,6 en una escala de 0 a 10. En general, el 81,4% de los pacientes tenía al menos una condición alérgica comórbida; El 68,3% presentaba alergias alimentarias, el 52,8% otras alergias, el 44,1% rinitis alérgica y el 25,5% asma.~~

~~El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes con un IGA 0 (claro) o 1 (casi claro) en la semana 16. Otros resultados evaluados incluyeron la proporción de pacientes con EASI 75 o EASI 90 (mejoría de al menos 75% o 90 % en EASI desde el inicio, respectivamente) y reducción en la picazón medida por la NRS por prurito/picazón (mejora ≥ 4 puntos).~~

~~Los resultados de eficacia en la Semana 16 para AD 1530 se presentan en la Tabla 14~~

~~Tabla 14 : Resultados de eficacia de DUPIXENT con CET concomitante en AD 1530 en la semana 16 (FAS)^a en sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años de edad con EA de moderada a grave)~~

	DUPIXENT 200 mg (5 a <15kg) o 300 mg (15 a <30 kg) C4S^d + CET (N=83)^a	Placebo + CET (N=79)^a
IGA 0 or 1 ^{b,c}	28%	4%
EASI 75 ^c	53%	11%
EASI 90 ^c	25%	3%
Peor prurito/picazón NRS (mejora ≥ 4 puntos) ^c	48%	9%

^aEl conjunto de análisis completo (FAS) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

^bLa respuesta se definió como un paciente con un IGA 0 o 1 ("claro" o "casi claro").

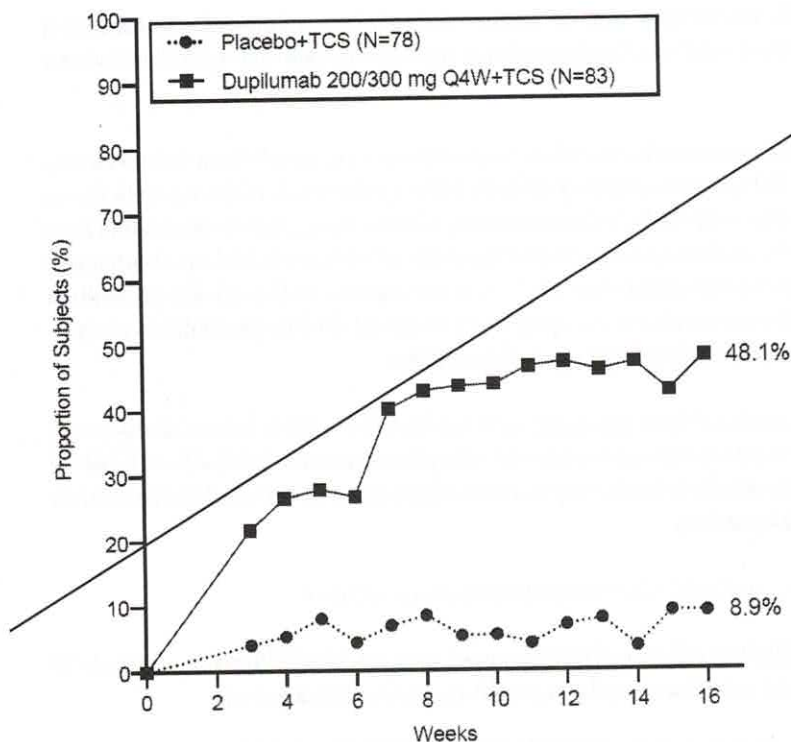
^cLos pacientes que recibieron tratamiento de rescate (62% y 10% en los brazos de placebo y dupilumab, respectivamente) o con datos perdidos fueron considerados como no respondedores.

^dEn el Día 1, los pacientes recibieron 200 mg (5 a <15 kg) o 300 mg (15 a <30 kg) de DUPIXENT.

~~Una mayor proporción de pacientes aleatorizados a DUPIXENT + CET lograron una mejora en la NRS del peor prurito/picazón en comparación con placebo + TCS (definido como una mejora de ≥ 4 puntos en la semana 16). Ver figura 3~~

~~Figura 3: Proporción de pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad con AD de moderada a grave con una mejora de ≥ 4 puntos en la peor NRS de prurito/picazón en la semana 16 en AD 1530^a (FAS)^b~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL



- En los análisis primarios de los criterios de valoración de eficacia, los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos faltantes se consideraron no respondedores.
- Conjunto de análisis completo (FAS) incluye todos los pacientes aleatorizados.

En este estudio, Dupixent mejoró significativamente la calidad de vida relacionada con la salud medida por el CDLQI (en 85 pacientes de 4 a 5 años) y el IDQOL (en 77 pacientes de 6 meses a 3 años). En la población ITT, se observó un mayor cambio medio de LS en las puntuaciones CDLQI e IDQOL desde el inicio hasta la semana 16 en el grupo de Dupixent + TCS (-10,0 y -10,9) en comparación con el grupo de placebo + TCS (-2,5 y -2,0), respectivamente ($p < 0,0001$). Se observaron mejoras similares tanto en CDLQI como en IDQOL en la población con EA grave.

La eficacia y seguridad a largo plazo de Dupixent+ TCS en pacientes pediátricos con dermatitis atópica de moderada a grave que habían participado en ensayos clínicos previos de Dupixent+ TCS se evaluó en un estudio de extensión abierto (AD-1434). Los datos de eficacia de este ensayo sugieren que el beneficio clínico proporcionado en la semana 16 se mantuvo hasta la semana 52. El perfil de seguridad de Dupixent en pacientes seguidos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1539.

Dermatitis atópica de manos y pies

La eficacia y seguridad de Dupixent se evaluó en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo de 16 semanas de duración (Liberty-AD-HAFT) en 133 pacientes adultos y pediátricos de 12 a 17 años, con dermatitis atópica de manos y pies de moderada a grave, definida por una puntuación IGA (manos y pies) ≥ 3 (escala de 0 a 4) y una puntuación en la escala de calificación numérica del pico de prurito (NRS) de manos y pies para una intensidad máxima

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

de picazón ≥ 4 (escala de 0 a 10). Los pacientes elegibles tenían una respuesta inadecuada previa o intolerancia al tratamiento de la dermatitis de manos y pies con medicamentos tópicos para la DA.

Al inicio del estudio, el 38 % de los pacientes eran hombres, el 80 % eran blancos, el 72 % de los pacientes tenían una puntuación IGA inicial (manos y pies) de 3 (dermatitis atópica moderada en manos y pies) y el 28 % de los pacientes tenían una IGA inicial (mano y pie) puntuación de 4 (dermatitis atópica grave de manos y pies). La puntuación NRS de Prurito Máximo Promediado Semanalmente en Manos y Pies fue de 7,1.

El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes con una puntuación IGA de manos y pies de 0 (sin problemas) o 1 (casi sin resultados) en la semana 16. El criterio de valoración secundario clave fue la reducción del prurito medido por la NRS de pico de prurito en manos y pies ($\geq$ mejora de 4 puntos). Otros resultados informados por los pacientes incluyeron la evaluación del dolor en la piel de manos y pies NRS (0-10), la calidad del sueño NRS (0-10), la calidad de vida en el Hand Eczema Questionnaire (0-117) (QoLHEQ) y la productividad laboral y el deterioro (WPAI) (0-100%).

La proporción de pacientes con un IGA (mano y pie) de 0 (claro) a 1 (casi limpio) en la semana 16 fue del 40,3 % para 'DUPIXENT' y del 16,7 % para el placebo (diferencia de tratamiento 23,6, IC del 95 %: 8,84, 38,42; valor $p = 0,0030$). La proporción de pacientes con mejoría (reducción) del pico de prurito NRS de manos y pies promedio semanal ≥ 4 en la semana 16 fue del 52,2 % para 'DUPIXENT' y del 13,6 % para el placebo (diferencia de tratamiento 38,6, IC del 95 %: 24,06, 53,15; p -valor $< 0,0001$).

En el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo se observaron mejoras mayores para el dolor en la piel de manos y pies NRS, calidad del sueño NRS, puntuación QoLHEQ y deterioro general del trabajo WPAI y deterioro de la actividad rutinaria desde el inicio hasta la semana 16 en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo (cambio medio de LS de dupilumab vs. placebo: -4,66 frente a -1,93 [$p < 0,0001$], 0,88 frente a -0,00 [$p < 0,05$], -40,28 frente a -16,18 [$p < 0,0001$], -38,57 % frente a -22,83 % [p nominal $< 0,001$] y -36,39 % vs -21,26% [p nominal $< 0,001$] respectivamente).

Adultos con dermatitis atópica

Para obtener datos clínicos en adultos con dermatitis atópica, consulte el Resumen de las Características del Producto de dupilumab 300 mg.

Eficacia clínica y seguridad en asma

El programa de desarrollo de medicamentos para el asma incluía tres estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, con grupos paralelos y multicéntricos (DRI12544, QUEST y VENTURE) con una duración del tratamiento de 24 a 52 semanas y en los que se incluyeron un total de 2.888 pacientes (a partir de 12 años). Los pacientes se incluyeron sin requerir un nivel basal mínimo de eosinófilos en sangre u otros biomarcadores inflamatorios de tipo 2 (p. ej., FeNO o IgE). Las guías para el tratamiento del asma definen la inflamación de tipo 2 como eosinofilia > 150 células/ μL y/o FeNO ≥ 20 ppb. En DRI12544 y QUEST, los análisis del subgrupo preespecificado incluían eosinófilos en sangre ≥ 150 y ≥ 300 células/ μL , FeNO ≥ 25 y ≥ 50 ppb.

DRI12544 fue un estudio de ajuste de dosis de 24 semanas que incluyó 776 pacientes (a partir de 18 años). Se evaluó dupilumab en comparación con placebo en pacientes adultos con asma de moderada a grave que estaban recibiendo un corticosteroide inhalado en dosis media a alta y un beta-agonista de acción

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

prolongada. La variable primaria fue el cambio desde el momento basal hasta la semana 12 en el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1, por sus siglas en inglés) (I). También se determinó la tasa anualizada de acontecimientos de exacerbación del asma grave durante el período de tratamiento controlado con placebo de 24 semanas. Los resultados se evaluaron en la población global (sin restricciones de eosinófilos mínimos basales u otros biomarcadores inflamatorios de tipo 2) y en los subgrupos basándose en el recuento de eosinófilos en sangre en el momento basal.

QUEST fue un estudio confirmatorio de 52 semanas que incluyó 1.902 pacientes (a partir de 12 años). Se evaluó dupilumab en comparación con placebo en 107 pacientes adolescentes y 1.795 pacientes adultos con asma persistente que estaban recibiendo un corticosteroide inhalado (ICS) en dosis media a alta y un segundo medicamento de control. Se permitió participar en este ensayo a pacientes que necesitaban un tercer medicamento de control. Los pacientes se aleatorizaron para recibir 200 mg (N = 631) o 300 mg (N = 633) de Dupixent cada dos semanas (o un placebo equivalente para 200 mg (N = 317) o 300 mg (N = 321) cada dos semanas) después de una dosis inicial de 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. Las variables primarias fueron la tasa anualizada de acontecimientos de exacerbación graves durante las 52 semanas del período controlado con placebo y el cambio en el FEV1 pre broncodilatador desde el momento basal hasta la semana 12 en la población global (sin restricciones de eosinófilos mínimos basales u otros biomarcadores inflamatorios de tipo 2) y los subgrupos basados en los eosinófilos en sangre basales y el FeNO.

VENTURE fue un estudio de reducción de corticosteroides orales (OCS) de 24 semanas en 210 pacientes con asma sin restricciones de niveles basales de biomarcadores de tipo 2 que necesitaban corticosteroides orales (OCS) diariamente además del uso continuo de corticosteroides inhalados en dosis altas más un medicamento de control adicional. Después de optimizar la dosis de los corticosteroides orales (OCS) durante el período de selección, los pacientes recibieron 300 mg de dupilumab (n = 103) o placebo (n = 107) una vez cada dos semanas durante 24 semanas después de haber recibido una dosis inicial de 600 mg o de placebo. Los pacientes continuaron recibiendo su tratamiento de base para el asma durante el estudio; sin embargo, la dosis de OCS se redujo cada 4 semanas durante la fase de reducción de la toma de OCS (semanas 4-20), siempre y cuando se mantuviera el asma bajo control. La variable primaria fue el porcentaje de reducción en la dosis de corticosteroide oral (OCS) evaluada en la población global, basada en la comparación de la dosis de corticosteroide oral en las semanas 20 a 24 que permitió el control del asma con la dosis de corticosteroide oral optimizada previamente (en el momento basal).

Las características demográficas y basales de estos 3 estudios se proporcionan en la Tabla 15 a continuación.

Tabla 15 Características demográficas y basales de los ensayos del asma

Parámetro	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1.902)	VENTURE (n=210)
Edad media (años) (DE)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% Mujeres	63,1	62,9	60,5
% Raza blanca	78,2	82,9	93,8
Duración del asma (años), media + DE	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Nunca han fumado, (%)	77,4	80,7	80,5
Media de exacerbaciones en el año anterior + DE	2,17 (2,14) 2,09 (2,15)	2,09 (2,15)	2,09 (2,15)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Uso de ICS en dosis alta (%) ^a	49,5	51,5	88,6
FEV1 pre dosis (1) en el momento basal + DE	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Porcentaje medio predicho en el FEV1 en el momento basal (%) (+ DE)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% Reversibilidad (+ DE)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Puntuación media ACQ-5 (+ DE)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Puntuación media AQLQ (+ DE)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
% Global de historia clínica atópica (% DA, % PN, % RA)	72,9 (8,0; 10,6; 61,7)	77,7 (10,3; 12,7; 68,6)	72,4 (7,6; 21,0; 55,7)
Media de FeNO ppb (+ DE)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% de pacientes con FeNO ppb ≥ 25 ≥ 50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Media de IgE total UI/ml (+ DE)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Recuento medio basal de eosinófilos (+ DE) células/μl	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% de pacientes con EOS ≥ 150 células/μl ≥ 300 células/μl	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

ICS = corticosteroide inhalado; FEV1 = volumen espiratorio forzado en un segundo; ACQ-5 = Cuestionario de Control del Asma de 5 ítems; AQLQ = Cuestionario de Calidad de Vida en pacientes con Asma; DA = dermatitis atópica; PN = poliposis nasal; RA = rinitis alérgica; FeNO = fracción de óxido nítrico exhalada; EOS = eosinófilos en sangre

^aLa población en los ensayos de asma con dupilumab incluyó pacientes con ICS en dosis media y alta. La dosis media de CEI se definió como igual a 500 μg de fluticasona o equivalente por día.

Exacerbaciones

En la población global, los sujetos en DRI12544 y QUEST que recibieron dupilumab 200 mg o 300 mg cada dos semanas presentaron reducciones significativas en la tasa de exacerbaciones graves del asma en comparación con el placebo. Hubo mayores reducciones en las exacerbaciones en los sujetos con niveles basales más elevados de biomarcadores inflamatorios de tipo 2, como los eosinófilos en sangre o el FeNO (Tabla 16 y Tabla 17).

Tabla 16: Tasa de exacerbaciones graves en DRI12544 y QUEST (niveles basales de eosinófilos en sangre > 150 y > 300 células/μL)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Tratamiento	Eosinófilos (EOS) basales en sangre							
	> 150 células/μl				> 300 células/μl			
	Exacerbaciones por Año			% Reducción	Exacerbaciones por Año			% Reducción
	N	Tasa (IC del 95 %)	Proporción de la Tasa (IC del 95 %)		N	Tasa (IC del 95 %)	Proporción de la Tasa (IC del 95 %)	
Todas las exacerbaciones graves								
Estudio DRI12544								
Dupilumab 200 mg C2S	120	0,29 (0,16; 0,53)	0,28 ^a (0,14; 0,55)	72%	65	0,30 (0,13; 0,68)	0,29 ^c (0,11; 0,76)	71%
Estudio QUEST								
Dupilumab 300 mg C2S	129	0,28 (0,16; 0,50)	0,27 ^b (0,14; 0,52)	73%	64	0,20 (0,08; 0,52)	0,19 ^d (0,07; 0,56)	81%
Placebo	127	1,05 (0,69; 1,60)			68	1,04 (0,57; 1,90)		
Estudio QUEST								
Dupilumab 200 mg C2S	437	0,45 (0,37; 0,54)	0,44 ^a (0,34; 0,58)	56%	264	0,37 (0,29; 0,48)	0,34 ^a (0,24; 0,48)	66%
Placebo	232	1,01 (0,81; 1,25)			148	1,08 (0,85; 1,38)		
Dupilumab 300 mg C2S	452	0,43 (0,36; 0,53)	0,40 ^a (0,31; 0,53)	60%	277	0,40 (0,32; 0,51)	0,33 ^a (0,23; 0,45)	67%
Placebo	237	1,08 (0,88; 1,33)			142	1,24 (0,97; 1,57)		

^a valor-p = 0,0003, ^b valor-p = 0,0001, ^c valor-p = 0,0116, ^d valor-p = 0,0024, ^e valor-p < 0,0001

Tabla 16 : Tasa de exacerbaciones graves en QUEST definida en los subgrupos del FeNO basales

Tratamiento	Exacerbaciones por Año			Porcentaje de Reducción
	N	Tasa (IC del 95 %)	Proporción de la Tasa (IC del 95 %)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Dupilumab 200 mg C2S	299	0,35 (0,27; 0,45)	0,35 (0,25; 0,50) ^a	65 %
Placebo	162	1,00 (0,78; 1,30)		
Dupilumab 300 mg C2S	310	0,43 (0,35; 0,54)	0,39 (0,28; 0,54) ^a	61 %
Placebo	172	1,12 (0,88; 1,43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
Dupilumab 200 mg C2S	119	0,33 (0,22; 0,48)	0,31 (0,18; 0,52) ^a	69 %
Placebo	71	1,057 (0,72; 1,55)		
Dupilumab 300 mg C2S	124	0,39 (0,27; 0,558)	0,31 (0,19; 0,49) ^a	69 %
Placebo	75	1,27 (0,90; 1,80)		

^a valor-p < 0,0001

En el análisis agrupado de los datos de DRI12544 y QUEST, las hospitalizaciones y/o asistencias al servicio de urgencias debido a las exacerbaciones graves se redujeron un 25,5 % y un 46,9 % con dupilumab 200 mg o 300 mg cada dos semanas, respectivamente.

Función pulmonar

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

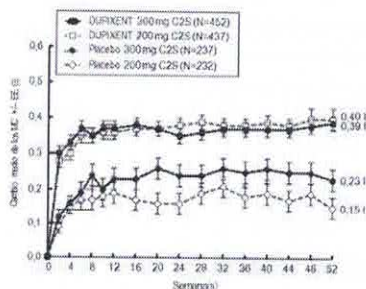
DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Se observaron aumentos clínicos significativos en el FEV1 pre broncodilatador en la semana 12 para DRI12544 y QUEST. Hubo mejoras mayores en el FEV1 en los sujetos con niveles basales más altos de biomarcadores inflamatorios de tipo 2, como los eosinófilos en sangre o el FeNO (Tabla 18 y Tabla 19). Las mejoras significativas en el FEV1 se observaron a partir de la semana 2 después de la primera dosis de dupilumab para ambas dosis de 200 mg y 300 mg, y se mantuvieron hasta la semana 24 (DRI12544) y la semana 52 en QUEST (ver Figura 8).

Figura 8: Cambio medio desde el momento basal en el FEV1 (l) pre broncodilatador a lo largo del tiempo (eosinófilos basales ≥ 150 y ≥ 300 células/ μ l y FeNO > 25 ppb) en QUEST

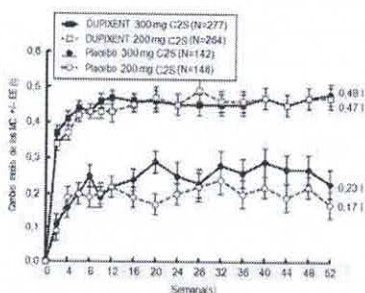
**QUEST: Eosinófilos en sangre
ppb**

≥ 150 células/ μ l

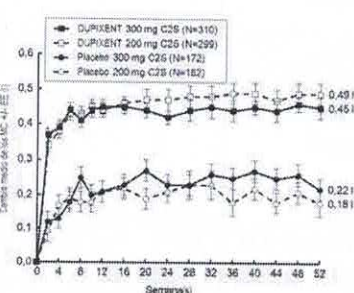


QUEST: Eosinófilos en sangre

≥ 300 células/ μ l



QUEST: FeNO > 25



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Tabla 17: Cambio medio desde el momento basal en el FEV1 pre broncodilatador en la semana 12 en DRI12544 y QUEST (niveles basales de eosinófilos en sangre ≥ 150 y ≥ 300 células/ μ L)

Tratamiento	EOS basales en sangre					
	≥ 150 células/ μ L			≥ 300 células/ μ L		
	N	Cambio medio de los MC desde el momento basal, l (%)	Diferencia media de los MC vs placebo (IC del 95 %)	N	Cambio medio de los MC desde el momento basal, l (%)	Diferencia media de los MC vs placebo (IC del 95 %)
Estudio DRI12544						
Dupilumab 200 mg C2S	120	0,32 (18,25)	0,23 ^a (0,13; 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^c (0,11; 0,40)
Dupilumab 300 mg C2S	129	0,26 (17,1)	0,18 ^b (0,08; 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06; 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
Estudio QUEST						
Dupilumab 200 mg C2S	437	0,36 (23,6)	0,17 ^e (0,11; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^e (0,13; 0,29)
Placebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumab 300 mg C2S	452	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16; 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^a valor-p = < 0,0001, ^bvalor-p = 0,0004, ^cvalor-p = 0,0008, ^dvalor-p = 0,0063, ^evalor-p < 0,0001

Tabla 18: Cambio medio desde el momento basal en el FEV1 pre broncodilatador en la semana 12 y en la semana 52 en QUEST en los subgrupos del FeNO basales

La semana 52 en QOL en los subgrupos de FeNO basales					
Tratamiento		Semana 12		Semana 52	
	N	Cambio medio de los MC desde el momento basal, l (%)	Diferencia media de los MC vs placebo (IC del 95 %)	Cambio medio de los MC desde el momento basal, l (%)	Diferencia media de los MC vs placebo (IC del 95 %)
FeNO ≥ 25 ppb					

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DUIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Dupilumab 200 mg C2S	288	0,44 (29,0 %)	0,23 (0,15; 0,31) ^a	0,49 (31,6%)	0,30 (0,22; 0,39) ^a
Placebo	157	0,21 (14,1 %)		0,18 (13,2%)	
Dupilumab 300 mg C2S	295	0,45 (29,8 %)	0,24 (0,16; 0,31) ^a	0,45 (30,5%)	0,23 (0,15; 0,31) ^a
Placebo	167	0,21 (13,7 %)		0,22 (13,6%)	
FeNO ≥ 50 ppb					
Dupilumab 200 mg C2S	114	0,53 (33,5 %)	0,30 (0,17; 0,44) ^a	0,59 (36,4%)	0,38 (0,24; 0,53) ^a
Placebo	69	0,23 (14,9 %)		0,21 (14,6%)	
Dupilumab 300 mg C2S	113	0,59 (37,6 %)	0,39 (0,26; 0,52) ^a	0,55 (35,8%)	0,30 (0,16; 0,44) ^a
Placebo	73	0,19 (13,0 %)		0,25 (13,6%)	

^a valor-p < 0,0001

Calidad de vida/Resultados comunicados por los pacientes en el asma

La tasa de respuesta a las variables secundarias preespecificadas ACQ-5 y AQLQ(S) se analizaron a las 24 semanas (DRI12544 y VENTURE) y a las 52 semanas (QUEST). La tasa de pacientes que responden al tratamiento se definió como una mejora en la puntuación de 0,5 o más (rango de escala de 0-6 para ACQ-5 y de 1-7 para AQLQ(S)). Se observaron mejoras en ACQ-5 y AQLQ(S) a partir de la semana 2 y se mantuvieron durante 24 semanas en el estudio DRI12544 y 52 semanas en el estudio QUEST. Se observaron resultados similares en VENTURE. Los resultados de la tasa de respuesta ACQ-5 y AQLQ(S) en pacientes con biomarcadores basales elevados de inflamación de tipo 2 en la semana 52 en el estudio QUEST se presentan en la Tabla 19.

Tabla 19: Tasas de respuesta ACQ-5 y AQLQ(S) en la semana 52 en QUEST

PRO	Tratamiento	EOS ≥ 150 células/μl		EOS ≥ 300 células/μl		FeNO ≥ 25 ppb	
		N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento (%)	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento (%)	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento (%)
ACQ-5	Dupilumab 200 mg C2S	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 300 mg C2S	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg C2S	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumab 300 mg C2S	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Estudio de reducción de corticosteroides orales (VENTURE)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

VENTURE evaluó el efecto de dupilumab en la reducción del uso de corticosteroides orales de mantenimiento. Las características basales se presentan en la Tabla 15. Todos los pacientes recibieron corticosteroides orales durante al menos 6 meses antes del inicio del estudio. El uso medio de corticosteroide oral en el momento basal fue de 11,75 mg en el grupo de placebo y de 10,75 mg en el grupo que recibió dupilumab.

En este ensayo de 24 semanas, las exacerbaciones del asma (definidas por el aumento temporal de la dosis administrada de corticosteroide oral durante un mínimo de 3 días) se redujeron en un 59 % en los sujetos que recibieron dupilumab en comparación con los que recibieron placebo (tasa anualizada de 0,65 y 1,60 para el grupo de dupilumab y placebo, respectivamente; proporción de la tasa 0,41 [IC del 95% 0,26, 0,63]), y la mejora en el FEV1 pre broncodilatador desde el momento basal hasta la semana 24 fue mayor en los sujetos que recibieron dupilumab en comparación con los que recibieron placebo (diferencia media de los MC para dupilumab versus placebo de 0,22 l [IC del 95%: 0,09 a 0,34 l]). Los efectos sobre la función pulmonar, sobre los esteroides orales y la reducción de la exacerbación fueron similares, independientemente de los niveles basales de los biomarcadores inflamatorios de tipo 2 (p. ej., eosinófilos en sangre, FeNO). También se evaluaron el ACQ-5 y el AQLQ(S) en VENTURE, y mostraron mejoras similares a las obtenidas en QUEST. Los resultados de VENTURE mediante biomarcadores basales se presentan en la Tabla 20.

Tabla 20: Efecto de dupilumab en la reducción de la dosis de OCS, VENTURE (niveles basales de eosinófilos en sangre ≥ 150 y ≥ 300 células/ μ l y FeNO > 25 ppb)

	EOS basales en sangre ≥ 150 células/ μ l		EOS basales en sangre ≥ 300 células/ μ l		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg C2S N = 81	Placebo N = 69	Dupilumab 300 mg C2S N = 48	Placebo N = 41	Dupilumab 300 mg C2S N = 57	Placebo N = 57
Variable primaria (semana 24)						
Porcentaje de reducción en CEO desde el momento basal						
Media global de porcentaje de reducción desde el momento basal (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Diferencia (%) [IC del 95 %] (Dupilumab vs. placebo)	29,39 ^b (15,67; 43,12)		36,83 ^b (18,94; 54,71)		34,53 ^b (19,08; 49,97)	
Reducción media % en la dosis diaria de CEO desde el momento basal	100	50	100	50	100	50
Porcentaje de reducción desde el momento basal						
100 %	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
≥ 90 %	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
≥ 75 %	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
≥ 50 %	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
> 0 %	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
No hay reducción o aumento de la dosis de CEO, o abandono del estudio	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Variable secundaria (semana 24)^a						
Proporción de pacientes que alcanzaron una reducción de la dosis de CEO a < 5 mg/día	77	44	84	40	79	34
Tasa de probabilidades (IC del 95 %)	4,29 ^c (2,04; 9,04)		8,04 ^d (2,71; 23,82)		7,21 ^b (2,69; 19,28)	

^a Modelo calculado por regresión logística

^b valor-p $< 0,0001$

^c valor-p = 0,0001

^d valor-p = 0,0002

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Ensayo de extensión a largo plazo (TRAVERSE)

La seguridad a largo plazo de dupilumab en 2193 adultos y 89 adolescentes con asma de moderada a grave, incluidos 185 adultos con asma dependiente de corticosteroides orales, que habían participado en ensayos clínicos previos de dupilumab (DRI12544, QUEST y VENTURE), fue evaluada en el estudio de extensión de etiqueta abierta (TRAVERSE) (ver sección 4.8). La eficacia se midió como un criterio de valoración secundario, fue similar a los resultados observados en los estudios pivotaes y se mantuvo hasta 96 semanas. En los adultos con asma dependiente de corticosteroides orales, hubo una reducción sostenida de las exacerbaciones y una mejoría en la función pulmonar hasta 96 semanas, a pesar de la disminución o interrupción de la dosis de corticosteroides orales.

Estudio pediátrico (de 6 a 11 años; VOYAGE)

La eficacia y seguridad de dupilumab en pacientes pediátricos se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (VOYAGE) de 52 semanas en 408 pacientes de 6 a 11 años, con asma de moderada a grave que estaban recibiendo una dosis media o alta de CEI y un medicamento de control o dosis altas de CEI solos. Los pacientes fueron aleatorizados a dupilumab (N = 273) o placebo equivalente (N = 135) cada dos semanas en función del peso corporal ≤ 30 kg o > 30 kg, respectivamente. La eficacia se evaluó en poblaciones con inflamación de tipo 2 definida como niveles de eosinófilos en sangre ≥ 150 células/ μ l o FeNO ≥ 20 ppb.

La variable primaria fue la tasa anualizada de acontecimientos de exacerbación grave durante las 52 semanas del periodo controlado con placebo y la variable secundaria clave fue el cambio desde el momento basal en el porcentaje del FEV1 pre broncodilatador predicho en la semana 12. Las variables secundarias adicionales incluyeron el cambio medio desde el momento basal y las tasas de pacientes que responden al tratamiento en las puntuaciones del ACQ-7-IA y PAQLQ(S)-IA.

Las características demográficas y basales para VOYAGE se proporcionan en la Tabla 21 a continuación.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL**

Tabla 21: Características demográficas y basales para VOYAGE

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL**

Parámetro	EOS ≥ 150 células/μl o FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOS ≥ 300 células/μl (N = 259)
Edad media (años) (DE)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% Mujeres	34,3	32,8
% Raza blanca	88,6	87,3
Peso corporal medio (kg)	36,09	35,94
Media de exacerbaciones en el año anterior (± DE)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
Dosis de CEI (%)		
Media	55,7	54,4
Alta	43,4	44,4
FEV ₁ pre dosis (l) en el momento basal (± DE)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Porcentaje medio predicho en el FEV ₁ (%) (±DE)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
% medio de reversibilidad (± DE)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Puntuación media ACQ-7-IA (± DE)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Puntuación media PAQLQ(S)-IA (± DE)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
% Global de historia clínica atópica (% DA; % RA)	94 (38,9; 82,6)	96,5 (44,4; 85,7)
Mediana de la IgE total UI/ml (± DE)	905,52 (1.140,41)	1.077,00 (1.230,83)
Media de FeNO ppb (± DE)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% de pacientes con FeNO ppb ≥ 20	58	64,1
Recuento medio basal de eosinófilos (± DE) células/μl	570 (380)	710 (360)
% de pacientes con EOS ≥ 150 células/μl ≥ 300 células/μl	94,6 74	0 100

CEI = corticoesteroide inhalado; FEV₁ = volumen espiratorio forzado en un segundo; ACQ-7-IA = Cuestionario de control del asma de 7 ítems administrado por un entrevistador (*Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered*); PAQLQ(S)-IA = Cuestionario de calidad de vida para pacientes pediátricos con asma con actividades estandarizadas administrado por un entrevistador (*Paediatric Asthma*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities–Interviewer Administered); DA = dermatitis atópica; RA = rinitis alérgica; EOS = eosinófilos en sangre; FeNO = fracción de óxido nítrico exhalado

Las exacerbaciones se definieron como el deterioro del asma que requirió el uso de corticosteroides sistémicos durante al menos 3 días o la hospitalización o la asistencia al servicio de urgencias debido a que el asma requirió corticosteroides sistémicos. Dupilumab redujo significativamente la tasa anualizada de acontecimientos de exacerbación del asma grave durante el periodo de tratamiento de 52 semanas en comparación con el placebo en la población con inflamación de tipo 2 y en la población definida por eosinófilos en sangre basales ≥ 300 células/ μ L o por FeNO basal ≥ 20 ppb. Se observaron mejoras clínicamente significativas en el porcentaje del FEV1 pre broncodilatador predicho en la semana 12. También se observaron mejoras para el ACQ-7-IA y PAQLQ(S)-IA en la semana 24 y se mantuvieron en la semana 52. Se observaron tasas mayores de pacientes que responden al tratamiento para el ACQ-7-IA y el PAQLQ(S)-IA en comparación con placebo en la semana 24. Los resultados de eficacia para VOYAGE se presentan en la Tabla 22

En la población con inflamación de tipo 2, el cambio medio de MC desde el momento basal en el FEV1 pre broncodilatador en la semana 12 fue de 0,22 $\underline{\text{L}}$ en el grupo de dupilumab y de 0,12 $\underline{\text{L}}$ en el grupo de placebo, con una diferencia media de MC frente a placebo de 0,10 $\underline{\text{L}}$ (IC del 95 %: 0,04, 0,16). El efecto del tratamiento se mantuvo durante el periodo de tratamiento de 52 semanas, con una diferencia media de MC frente a placebo en la semana 52 de 0,17 $\underline{\text{L}}$ (IC del 95 %: 0,09, 0,24).

En la población definida por eosinófilos en sangre basales ≥ 300 células/ μ L, el cambio medio de MC desde el momento basal en el FEV1 pre broncodilatador en la semana 12 fue de 0,22 $\underline{\text{L}}$ en el grupo de dupilumab y de 0,12 $\underline{\text{L}}$ en el grupo de placebo, con una diferencia media de MC frente a placebo de 0,10 $\underline{\text{L}}$ (IC del 95 %: 0,03, 0,17). El efecto del tratamiento se mantuvo durante el periodo de tratamiento de 52 semanas, con una diferencia media de MC frente a placebo en la semana 52 de 0,17 $\underline{\text{L}}$ (IC del 95 %: 0,09, 0,26).

En ambas poblaciones de eficacia primaria, hubo una rápida mejora en FEF25-75 % y FEV1/FVC (la aparición de una diferencia se observó ya en la semana 2) y se mantuvo durante el periodo de tratamiento de 52 semanas, ver Tabla 22.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Tabla 22: Tasa de exacerbaciones graves, cambio medio desde el momento basal en las tasas de pacientes que responden al tratamiento en el FEV₁, ACQ-7-IA y PAQLQ(S)-IA en VOYAGE

Tratamiento	EOS ≥ 150 células/ μ l o FeNO ≥ 20 ppb			EOS ≥ 300 células/ μ l			FeNO ≥ 20 ppb		
Tasa anualizada de exacerbaciones graves a lo largo de 52 semanas									
	N	Tasa (IC del 95 %)	Relación de tasas (IC del 95 %)	N	Tasa (IC del 95 %)	Relación de tasas (IC del 95 %)	N	Tasa (IC del 95 %)	Relación de tasas (IC del 95 %)
Dupilumab 100 mg C2S (< 30 kg)/ 200 mg C2S (≥ 30 kg)	236	0,305 (0,223, 0,416)	0,407 (0,274, 0,605)	175	0,235 (0,160, 0,345)	0,353 (0,222, 0,562)	141	0,271 (0,170, 0,432)	0,384 (0,227, 0,649)
Placebo	114	0,748 (0,542, 1,034)		84	0,665 (0,467, 0,949)		62	0,705 (0,421, 1,180)	
Cambio medio desde el momento basal en el porcentaje del FEV ₁ predicho en la semana 12									
	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)
Dupilumab 100 mg C2S (< 30 kg)/ 200 mg C2S (≥ 30 kg)	229	10,53	5,21 (2,14, 8,27)	168	10,15	5,32 (1,76, 8,88)	141	11,36	6,74 (2,54, 10,93)
Placebo	110	5,32		80	4,83		62	4,62	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Cambio medio desde el momento basal en el porcentaje de FEF 25-75 % predicho en la semana 12									
	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)
Dupilumab 100 mg C2S (< 30 kg)/ 200 mg C2S (≥ 30 kg)	229	16,70	11,93 (7,44, 16,43)	168	16,91	13,92 (8,89, 18,95)	141	17,96	13,97 (8,30, 19,65)
Placebo	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
Cambio medio desde el momento basal en el FEV ₁ /FVC % en la semana 12									
	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)	N	Cambio medio de MC desde el momento basal	Diferencia media de MC frente a placebo (IC del 95 %)
Dupilumab 100 mg C2S (< 30 kg)/ 200 mg C2S (≥ 30 kg)	229	5,67	3,73 (2,25, 5,21)	168	6,10	4,63 (2,97, 6,29)	141	6,84	4,95 (3,08, 6,81)
Placebo	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
ACQ-7-IA en la semana 24*									
	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento %	Relación de probabilidades frente a placebo (IC del 95 %)	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento %	Relación de probabilidades frente a placebo (IC del 95 %)	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento %	Relación de probabilidades frente a placebo (IC del 95 %)
Dupilumab 100 mg C2S (< 30 kg)/ 200 mg C2S (≥ 30 kg)	236	79,2	1,82 (1,02, 3,24)	175	80,6	2,79 (1,43, 5,44)	141	80,9	2,60 (1,21, 5,59)
Placebo	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
PAQLQ(S)-IA en la semana 24*									
	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento %	Relación de probabilidades frente a placebo (IC del 95 %)	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento %	Relación de probabilidades frente a placebo (IC del 95 %)	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento %	Relación de probabilidades frente a placebo (IC del 95 %)
Dupilumab 100 mg C2S (< 30 kg)/ 200 mg C2S (≥ 30 kg)	211	73,0	1,57 (0,87, 2,84)	158	72,8	1,84 (0,92, 3,65)	131	75,6	2,09 (0,95, 4,61)
Placebo	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

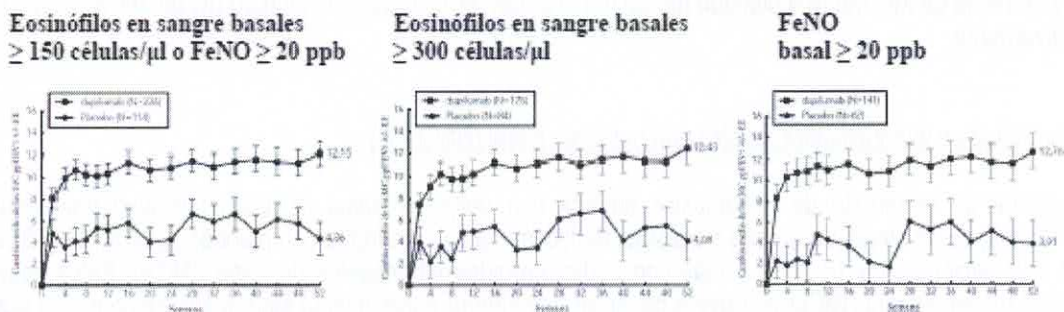
A la tasa de pacientes que responden al tratamiento se definió como una mejora en la puntuación de 0,5 o más (rango de escala de 0 a 6 para ACQ-7-IA y de 1 a 7 para PAQLQ(S))

Se observaron mejoras significativas en el porcentaje predicho del FEV₁ ya en la semana 2 y se mantuvieron hasta la semana 52 en el estudio VOYAGE.

Las mejoras en el porcentaje predicho del FEV₁ a lo largo del tiempo en VOYAGE se muestran en la Figura 9.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Figura 9: Cambio medio desde el momento basal en el porcentaje predicho del FEV1 (l) pre broncodilatador a lo largo del tiempo en VOYAGE (eosinófilos en sangre basales ≥ 150 células/ μ L o FeNO ≥ 20 ppb, eosinófilos basales ≥ 300 células/ μ L y FeNO basal ≥ 20 ppb)



En VOYAGE, en la población con inflamación de tipo 2, el número total medio anualizado de ciclos de corticosteroides sistémicos debidos al asma se redujo en un 59,3 % en comparación con el placebo (0,350 [IC del 95 %: 0,256, 0,477] frente a 0,860 [IC del 95 %: 0,616, 1,200]). En la población definida por eosinófilos en sangre basales ≥ 300 células/ μ L, el número total anualizado medio de ciclos de corticosteroides sistémicos debidos al asma se redujo en un 66,0 % en comparación con el placebo (0,274 [IC del 95 %: 0,188, 0,399] frente a 0,806 [IC del 95 %: 0,563, 1,154]).

Dupilumab mejoró el estado de salud general según lo medido por la escala europea visual analógica juvenil de calidad de vida de 5 dimensiones (*European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale, EQ-VAS*) tanto en la población con inflamación de tipo 2 como en la población con el recuento de eosinófilos en sangre basales de ≥ 300 células/ μ L en la semana 52; la diferencia media de MC frente a placebo fue de 4,73 (IC del 95 %: 1,18, 8,28) y 3,38 (IC del 95 %: -0,66, 7,43), respectivamente.

Dupilumab redujo el impacto del asma del paciente pediátrico en la calidad de vida del cuidador medida por el Cuestionario de calidad de vida para cuidadores de pacientes con asma pediátrica (*Paediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaire, PACQLQ*) tanto en la población con inflamación de tipo 2 como en la población con el recuento de eosinófilos en sangre basales de ≥ 300 células/ μ L en la semana 52; la diferencia media de MC frente a placebo fue de 0,47 (IC del 95 %: 0,22, 0,72) y 0,50 (IC del 95 %: 0,21, 0,79), respectivamente.

Estudio de extensión a largo plazo (EXCURSIÓN)

La eficacia de 'DUPIXENT', medida como criterio de valoración secundario, se evaluó en 365 pacientes pediátricos con asma (de 6 a 11 años de edad) en el estudio de extensión a largo plazo (EXCURSION). Hubo reducciones sostenidas en las exacerbaciones que requirieron hospitalización y/o visitas a la sala de emergencias y una reducción en la exposición a los corticosteroides orales sistémicos. Se observaron mejoras sostenidas en la función pulmonar a través de múltiples parámetros, incluido el porcentaje de FEV1 predicho, el porcentaje de FVC predicho, la relación FEV1/FVC y el porcentaje de FEF predicho 25-75 %. Además, el 75 % de los pacientes lograron y/o mantuvieron una función pulmonar normal con un porcentaje predicho de FEV1 anterior al broncodilatador > 80 % al final de EXCURSION. La eficacia se mantuvo durante un tratamiento acumulativo de hasta 104 semanas (VOYAGE y EXCURSION).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Dupilumab redujo el impacto del asma del paciente pediátrico en la calidad de vida del cuidador medida por el Cuestionario de calidad de vida para cuidadores de pacientes con asma pediátrica (*Paediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaire, PACQLQ*) tanto en la población con inflamación de tipo 2 como en la población con el recuento de eosinófilos en sangre basales de ≥ 300 células/ μ L en la semana 52; la diferencia media de MC frente a placebo fue de 0,47 (IC del 95 %: 0,22, 0,72) y 0,50 (IC del 95 %: 0,21, 0,79), respectivamente

Eficacia clínica en la rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN)

El programa de desarrollo de rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) incluyó dos estudios aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos, multicéntricos, controlados con placebo (SINUS-24 y SINUS-52) en 724 pacientes de 18 años o más con corticosteroides intranasales de base (INCS). Estos estudios incluyeron pacientes con RSCcPN grave a pesar de una cirugía o tratamiento sino-nasal previo con, o que no eran elegibles para recibir, corticosteroides sistémicos en los últimos 2 años. Se permitió el rescate con corticosteroides sistémicos o cirugía durante los estudios a discreción del investigador. En SINUS-24, un total de 276 pacientes fueron aleatorizados para recibir 300 mg de dupilumab (N=143) o placebo (N=133) cada dos semanas durante 24 semanas. En SINUS-52, 448 pacientes fueron aleatorizados para recibir 300 mg de dupilumab (N=150) en semanas alternas durante 52 semanas, 300 mg de dupilumab (N=145) en semanas alternas hasta la semana 24 seguido de 300 mg de dupilumab cada 4 semanas hasta semana 52, o placebo (N=153). Todos los pacientes tenían evidencia de opacificación de los senos nasales en la tomografía computarizada del seno de Lund MacKay (LMK) y entre el 73% y el 90% de los pacientes presentaban opacificación de todos los senos nasales. Los pacientes se estratificaron según sus antecedentes de cirugía previa y asma comórbida/enfermedad respiratoria exacerbada por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID-ERD).

Los criterios de valoración coprincipales de eficacia fueron el cambio desde el inicio hasta la semana 24 en la puntuación de pólipos nasales endoscópicos bilaterales (PNS) según la clasificación de los lectores ciegos centrales, y el cambio desde el inicio hasta la semana 24 en la puntuación de congestión/obstrucción nasal promediada durante 28 días (NC), según lo determinado por los pacientes que utilizan un diario. Para PNS, los pólipos a cada lado de la nariz se clasificaron en una escala categórica (0 = sin pólipos; 1 = pólipos pequeños en el meato medio que no llegan por debajo del borde inferior del cornete medio; 2 = pólipos que llegan por debajo del borde inferior del cornete medio; 3 = pólipos grandes que alcanzan el borde inferior del cornete inferior o pólipos medial al cornete medio; 4 = pólipos grandes que causan obstrucción completa de la cavidad nasal inferior). La puntuación total fue la suma de las puntuaciones derecha e izquierda. Los sujetos calificaron diariamente la congestión nasal en una escala de gravedad categórica de 0 a 3 (0 = sin síntomas; 1 = síntomas leves; 2 = síntomas moderados; 3 = síntomas graves).

En ambos estudios, los criterios de valoración secundarios clave en la semana 24 incluyeron cambios con respecto al valor inicial en: puntuación de la tomografía computarizada del seno LMK, puntuación total de síntomas (TSS), prueba de identificación del olfato de la Universidad de Pensilvania (UPSIT), pérdida diaria del olfato y 22 ítems Prueba de resultado sino-nasal (SNOT-22). En el conjunto de los dos estudios, se evaluó la reducción en la proporción de pacientes rescatados con corticosteroides sistémicos o cirugía sino-nasal, así como la mejoría en el FEV1 en el subgrupo de asma. Los criterios de valoración secundarios adicionales incluyeron el Cuestionario de control del asma de 6 ítems (ACQ-6) en el subgrupo de asma comórbida.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Las características demográficas y basales de estos 2 estudios se proporcionan en la Tabla 23 a continuación.

Tabla 23: Características demográficas y basales de los estudios RSCcPN

Parámetro	SINUS-24 (N=276)	SINUS-52 (N=448)
Edad media (años) (SD)	50.49 (13.39)	51.95 (12.45)
% Hombre	57.2	62.3
Duración media de RSCcPN (años) (SD)	11.11 (9.16)	10.94 (9.63)
Pacientes con ≥ 1 cirugía previa (%)	71.7	58.3
Pacientes con uso de corticosteroides sistémicos en los 2 años anteriores (%)	64.9	80.1
Media PNS ^a endoscópica bilateral (SD), rango 0-8	5.75 (1.28)	6.10 (1.21)
Rango de puntuación ^a (SD) de congestión nasal (NC) media 0-3	2.35 (0.57)	2.43 (0.59)
Puntuación ^a total (SD) media de LMK sinusal CT, rango 0-24	19.03 (4.44)	17.96 (3.76)
Puntuación ^a (SD) de la prueba del olfato medio (UPSIT), rango 0-40	14.56 (8.48)	13.61 (8.02)
Puntuación ^a media de pérdida del olfato (AM), (DE) rango 0-3	2.71 (0.54)	2.75 (0.52)
Puntuación ^a total (DE) media de SNOT-22, rango 0-110	49.40 (20.20)	51.86 (20.90)
Escala ^a de gravedad media de la rinosinusitis (EVA), (DE) 0-10 cm	7.68 (2.05)	8.00 (2.08)
Eosinófilos en sangre medios (células/mcl) (SD)	437 (333)	431 (353)
Media de IgE total IU/ml (SD)	211.97 (275.73)	239.84 (341.53)
Atópico (enfermedad inflamatoria tipo 2) Historial médico % general	75.4 %	82.4 %
Asma (%)	58.3	59.6
FEV1 medio (L) (SD)	2.69 (0.96)	2.57 (0.83)
Porcentaje medio de FEV1 predicho (%) (SD)	85.30 (20.23)	83.39 (17.72)
Puntuación ^a media ACQ-6 (SD)	1.62 (1.14)	1.58 (1.09)
NSAID-ERD (%)	30.4	26.8

^a Las puntuaciones más altas indican una mayor gravedad de la enfermedad, excepto UPSIT, donde las puntuaciones más altas indican una menor gravedad de la enfermedad; SD= Desviación Estándar; AM = Mañana; PNS = puntuación de pólipos nasales; UPSIT = Prueba de identificación de olores de la Universidad de Pensilvania; SNOT-22 = Prueba de resultado sino-nasal de 22 ítems; VAS = escala analógica visual; FEV₁ = Volumen espiratorio forzado en 1 segundo; ACQ-6 = Cuestionario de control del asma-6; NSAID-ERD= aspirina/fármaco antiinflamatorio no esteroideo exacerbó la enfermedad respiratoria

Respuesta clínica (SINUS-24 y SINUS-52)

Los resultados de los criterios de valoración primarios y secundarios en los estudios de RSCcPN se presentan en la Tabla 24.

Tabla 24: Resultados de los criterios de valoración primarios y secundarios en los ensayos RSCcPN

SINUS -24	SINUS -52
-----------	-----------

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

	Placebo (n=133)	Dupilumab 300mg cada 2 semanas (n=143)	Diferencia media de LS frente a placebo (95%CI)	Placebo (n=153)	Dupilumab 300mg cada 2 semanas (n=295)	Diferencia media de LS frente a placebo (95%CI)
Criterios de valoración principales en la semana 24						
Puntuaciones	Media basal	LS cambio o medio	Media basal	LS cambio o medio		
PNS	5.86	0.17	5.64	-1.89	-2.06 (-2.43, -1.69)	-1.80 (-2.10, -1.51)
NC	2.45	-0.45	2.26	-1.34	-0.89 (-1.07, -0.71)	-0.87 (-1.03, -0.71)
Criterios de valoración secundarios clave en la semana 24						
Puntuaciones	Media basal	LS cambio o medio	Media basal	LS cambio o medio		
Puntuación de la tomografía computarizada de LMK	19.55	-0.74	18.55	-8.18	-7.44 (-8.35, -6.53)	-5.13 (-5.80, -4.46)
Puntuación total de síntomas	7.28	-1.17	6.82	-3.77	-2.61 (-3.04, -2.17)	-2.44 (-2.87, -2.02)
UPSIT	14.44	0.70	14.68	11.26	10.56 (8.79, 12.34)	10.52 (8.98, 12.07)
Pérdida del olfato	2.73	-0.29	2.70	-1.41	-1.12 (-1.31, -0.93)	-0.98 (-1.15, -0.81)
SNOT-22	50.87	-9.31	48.0	-30.43	-21.12 (-25.17, -17.06)	-17.36 (-20.87, -13.85)
VAS	7.96	-1.34	7.42	-4.54	-3.20 (-3.79, -2.60)	-2.93 (-3.45, -2.40)

Una reducción en la puntuación indica una mejora, excepto UPSIT donde un aumento indica una mejora.
 La puntuación total de síntomas es una puntuación de gravedad compuesta que consta de la suma de los síntomas diarios de NC, pérdida del olfato y rinorrea anterior/posterior.
 NC = congestión nasal, PNS = puntuación de poliposis nasal; LMK = Puntuación total de CT de Lund-MacKay; UPSIT = Prueba de identificación de olores de la Universidad de Pensilvania; SNOT-22 = Prueba de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

resultado sino-nasal de 22 ítems; TSS = puntuación total de síntomas; VAS = escala analógica visual para rinosinusitis (todos los valores $p < 0,0001$, nominal para EVA)

Los resultados del estudio SINUS-52 en la semana 52 se presentan en la Tabla 25.

Tabla 25 : Resultados de la eficacia en la semana 52 en el estudio SINUS-52

	Placebo (n=153)		Dupilumab 300mg cada 2 semanas (n=150)		Diferencia media de LS frente a placebo (95%CI)	Dupilumab 300mg cada 2 semanas-cada 4 semanas (n=145)		Diferencia media de LS frente a placebo (95%CI)
	Media basal	LS cambio medio	Media basal	LS cambio medio		Media basal	LS ca mbi o me dio	
PNS	5.96	0.15	6.07	-2.24	-2.40 (-2.77, -2.02)	6.29	-2.06	-2.21 (-2.59, -1.83)
NC	2.38	-0.37	2.48	-1.35	-0.98 (-1.17, -0.79)	2.44	-1.48	-1.10 (-1.29, -0.91)
Puntuación de la tomografía computarizada del seno LMK	17.65	0.11	18.42	-6.83	-6.94 (-7.87, -6.01)	17.81	-5.60	-5.71 (-6.64, -4.77)
Puntuación total de síntomas	7.08	-0.94	7.31	-3.79	-2.85 (-3.35, -2.35)	7.28	-4.16	-3.22 (-3.73, -2.72)
UPSIT	13.78	-0.77	13.46	9.53	10.30 (8.50, 12.10)	13.60	9.99	10.76 (8.95, 12.57)
Pérdida del olfato	2.72	-0.19	2.81	-1.29	-1.10 (-1.31, -0.89)	2.73	-1.49	-1.30 (-1.51, -1.09)
SNOT-22	53.48	-8.88	50.16	-29.84	-20.96 (-25.03, -16.89)	51.89	-30.52	-21.65 (-25.71, -17.58)
VAS	7.98	-0.93	8.24	-4.74	-3.81 (-4.46, -3.17)	7.78	-4.39	-3.46 (-4.10, -2.81)

Una reducción en la puntuación indica una mejora, excepto UPSIT donde un aumento indica una mejora.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

La puntuación total de síntomas es una puntuación de gravedad compuesta que consta de la suma de los síntomas diarios de NC, pérdida del olfato y rinorrea anterior/posterior.

NC = congestión nasal, PNS = puntuación de poliposis nasal; LMK = Puntuación total de CT de Lund-MacKay; UPSIT = Prueba de identificación de olores de la Universidad de Pensilvania; SNOT-22 = Prueba de resultado sino-nasal de 22 ítems; TSS = puntuación total de síntomas; VAS = escala analógica visual para rinosinusitis (todos los valores de $p < 0,0001$)

Se observó una eficacia estadísticamente significativa y clínicamente significativa en SINUS-24 con respecto a la mejoría en la puntuación PNS endoscópica bilateral en la semana 24. En el periodo posterior al tratamiento cuando los pacientes estaban sin dupilumab, el efecto del tratamiento disminuyó con el tiempo (ver Figura 10a). También se observaron resultados similares en SINUS-52 tanto en la semana 24 como en la semana 52 con una mejora progresiva con el tiempo (ver Figura 10b).

Figura 10. Cambio medio LS desde el inicio en la puntuación de pólipos nasales bilaterales (PNS) en la población SINUS-24 y SINUS-52 - ITT

Figura 10a. SINUS-24

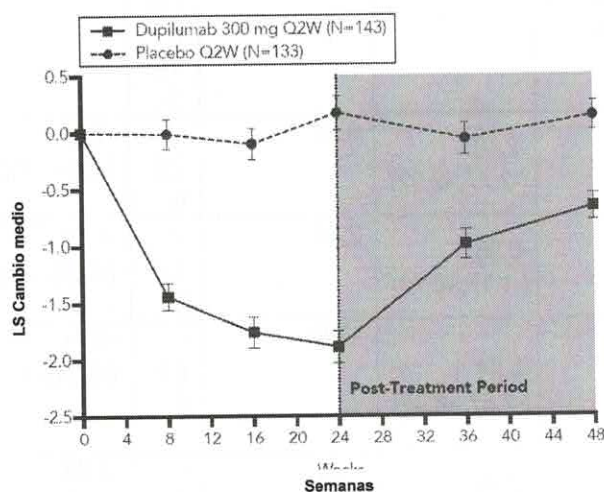
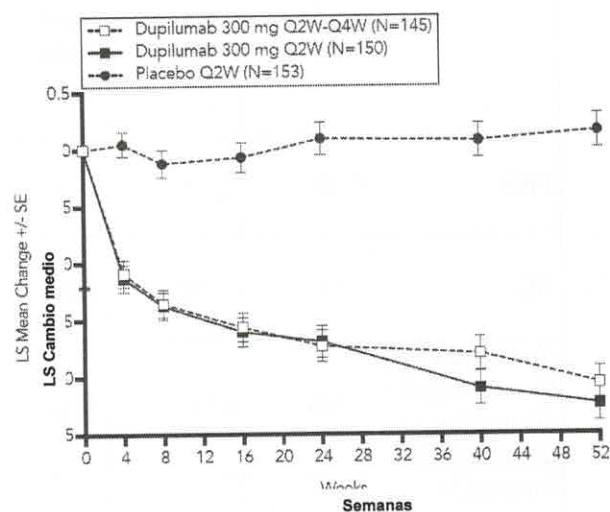


Figura 10b. SINUS-52



En ambos estudios, se observaron mejoras significativas en la NC y la pérdida diaria de la gravedad del olfato desde la primera evaluación en la semana 4. La diferencia media de LS para la NC en la semana 4 en el grupo de dupilumab versus placebo fue de 0,41 (CI del 95%: 0,52, 0,30) en SINUS-24 y -0,37 (95% CI: -0,46, -0,27) en SINUS-52. La diferencia media de LS para la pérdida del olfato en la semana 4 en el grupo de dupilumab versus placebo fue de 0,34 (CI del 95%: -0,44, -0,25) en SINUS-24 y -0,31 (CI del 95%: -0,41, -0,22) en SINUS-52.

Se observó una reducción en la proporción de pacientes con anosmia en SINUS-24 y SINUS-52. Al inicio del estudio, del 74% al 79% de los pacientes tenían anosmia, que se redujo al 24% en SINUS-24 y al 30% en SINUS-52 en la semana 24, en comparación con ningún cambio en el placebo. Se observó una mejora en el flujo inspiratorio máximo nasal (PNIF) en SINUS-24 y SINUS-52 en la semana 24. La diferencia media de LS en el grupo de dupilumab frente a placebo fue de 40,4 l/min (CI del 95%: 30,4; 50,4) y 36,6 l/min (CI del 95%: 28,0; 45,3), respectivamente.

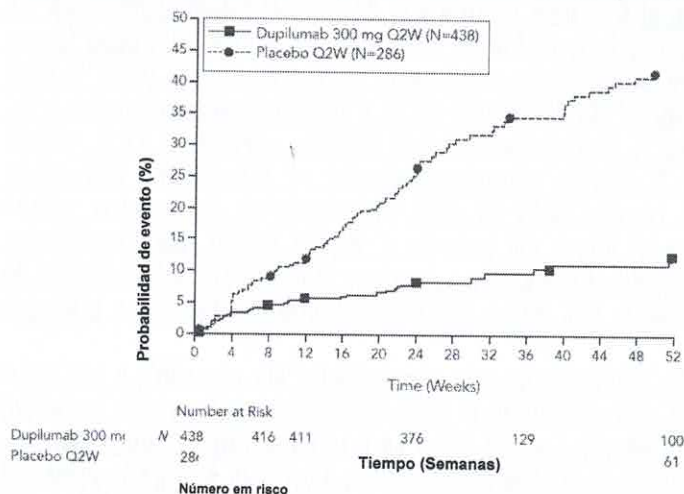
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Entre los pacientes con rinosinusitis VAS > 7 al inicio del estudio, un mayor porcentaje de pacientes alcanzó VAS ≤ 7 en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo (83,3% versus 39,4% en SINUS-24 y 75,0% versus 39,3% en SINUS-52) en la semana 24.

En el análisis agrupado preespecificado y ajustado por multiplicidad de dos estudios, el tratamiento con dupilumab resultó en una reducción significativa del uso de corticosteroides sistémicos y la necesidad de cirugía sino-nasal versus placebo (CRI de 0,24; CI del 95%: 0,17, 0,35) (ver Figura 11). La proporción de pacientes que requirieron corticosteroides sistémicos se redujo en un 74% (HR de 0,26; CI del 95%: 0,18, 0,38). El número total de ciclos de corticosteroides sistémicos por año se redujo en un 75% (RR de 0,25; CI del 95%: 0,17, 0,37). La dosis total prescrita individual anualizada media de corticosteroides sistémicos (en mg) durante el período de tratamiento fue un 71% menor en el grupo de dupilumab combinado en comparación con el grupo de placebo combinado (60,5 [531,3] mg versus 209,5 [497,2] mg, respectivamente). La proporción de pacientes que requirieron cirugía se redujo en un 83% (HR de 0,17; IC del 95%: 0,07, 0,46).

Figura 11. Curva de Kaplan Meier para el tiempo hasta el primer uso de corticosteroides sistémicos o cirugía sino-nasal durante el período de tratamiento - población ITT [SINUS-24 y SINUS-52 agrupados]



Los efectos de dupilumab sobre los criterios de valoración primarios de PNS y la congestión nasal y el criterio de valoración secundario clave de la puntuación de la tomografía computarizada sinusal LMK fueron consistentes en pacientes con cirugía previa y sin cirugía previa.

En pacientes con asma comórbida, se observaron mejoras significativas en el FEV1 y ACQ-6 en la semana 24, independientemente de los niveles basales de eosinófilos en sangre. El cambio combinado de la media LS desde el valor inicial en el FEV1 en la semana 24 para dupilumab 300 mg cada dos semanas fue de 0,14 frente a -0,07 l para el placebo, para una diferencia de 0,21 l (CI del 95%: 0,13; 0,29). Además, se observaron mejoras en el FEV1 desde la primera evaluación posterior al inicio, en la semana 8 en SINUS-24 y en la semana 4 en SINUS-52. En ambos estudios se observaron mejoras en ACQ-6 en pacientes con asma comórbida. Una respuesta se definió como una mejora en la puntuación de 0,5 o más. La diferencia media de MC en el grupo de dupilumab frente al placebo en la semana 24 fue de 0,76 (CI del 95%: 1,00 a 0,51) en SINUS-24 y -0,94 (CI del 95%: 1,19, 0,69) en SINUS-52.

La tasa de respuesta ACQ-6 para dupilumab 300 mg cada dos semanas para SINUS-24 en la semana 24 fue del 56% frente al 28% en el placebo (razón de probabilidades 3,17; IC del 95%: 1,65, 6,09). La tasa de respuesta ACQ-6 para dupilumab 300 mg cada dos semanas para SINUS-52 fue del 46% frente al 14% de placebo en la semana 52 (razón de probabilidades 7,02; CI del 95%: 3,10, 15,90).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

En pacientes con NSAID-ERD, los efectos de dupilumab en los criterios de valoración primarios de PNS y NC y el criterio de valoración secundario clave de la puntuación de la tomografía computarizada del seno LMK fueron consistentes con los observados en la población general de RSCcPN.

Prúrigo Nodular

El programa de desarrollo de prúrigo nodular (PN) incluyó dos estudios de 24 semanas, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, multicéntricos, de grupos paralelos (PRIME (NCT04183335) y PRIME 2 (NCT04202679)) en 311 sujetos adultos de 18 años de edad y mayores con prurito severo (WI-NRS ≥ 7 en una escala de 0 a 10) y mayor o igual a 20 lesiones nodulares cuya enfermedad no se controló adecuadamente con terapias de prescripción tópica o cuando dichas terapias no eran aconsejables.^{28,29,30} PRIME y PRIME 2 evaluó el efecto de DUPIXENT en la mejora de la picazón, así como su efecto en las lesiones de PN y el dolor en la piel.

En estos dos estudios, los sujetos recibieron 600 mg de DUPIXENT por vía subcutánea (dos inyecciones de 300 mg) el día 1, seguidos de 300 mg una vez cada dos semanas durante 24 semanas, o un placebo equivalente.

En estos estudios, la edad media fue de 49,5 años, la mediana del peso fue de 71 kg, el 65 % de los sujetos eran mujeres, el 57 % eran blancos, el 6 % eran negros y el 34 % eran asiáticos.³⁶ Entre los sujetos inscritos en los Estados Unidos, la edad media fue de 56,0 años, la mediana del peso fue de 82,7 kg, el 80 % de los sujetos eran mujeres, el 55 % eran blancos, el 36 % eran negros y el 7 % eran asiáticos.³⁷ Al inicio, el WI-NRS medio fue de 8,5, El 66 % tenía de 20 a 100 nódulos (moderado), el 34 % tenía más de 100 nódulos (grave), el 99,7 % recibió tratamientos tópicos previos, el 17 % recibió corticosteroides sistémicos previos, el 21 % recibió inmunosupresores no esteroideos sistémicos previos y el 3 % recibió gabapentinoides previos.^{38,39} El once por ciento de los sujetos estaba tomando dosis estables de antidepresivos al inicio del estudio y se les indicó que continuaran tomando estos medicamentos durante el estudio. El cuarenta y tres por ciento tenía antecedentes de atopía (definida como antecedentes médicos de EA, rinitis alérgica/rinoconjuntivitis, asma o alergia alimentaria).

El WI-NRS se compone de un solo elemento, calificado en una escala de 0 ("sin picazón") a 10 ("peor picazón imaginable"). Se pidió a los sujetos que calificaran la intensidad de su peor prurito (picazón) durante las últimas 24 horas utilizando esta escala. La IGA PN-S es una escala que mide el número aproximado de nódulos utilizando una escala de 5 puntos de 0 (claro) a 4 (grave). El criterio principal de valoración de la eficacia fue la proporción de sujetos con mejoría (reducción) en WI-NRS en ≥ 4 puntos. Los criterios de valoración secundarios clave incluyeron la proporción de sujetos con IGA PN-S 0 o 1 (el equivalente de 0-5 nódulos) y la proporción de sujetos que lograron una respuesta tanto en WI-NRS como en IGA PN-S según los criterios descritos anteriormente.

Los resultados de eficacia para PRIME y PRIME2 se presentan en la Tabla 18 y la Figura 14.

~~AGREGAR TABLA Y GRÁFICOS (HOJA 47)~~

Población pediátrica

Dermatitis atópica

La seguridad y eficacia de dupilumab se ha establecido en pacientes de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a grave en el estudio AD-1526, que incluyó a 251 adolescentes. La seguridad y eficacia de dupilumab se estableció en niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica grave en el estudio AD-1652, que incluyó a 367 pacientes pediátricos. El uso está respaldado por el estudio AD-1434, que incluyó pacientes que habían completado AD-1526 (136 moderados y 64 graves en el momento de la inscripción en el estudio AD-1434) y pacientes que habían completado el estudio AD-1652 (110 moderados y 72 graves en el momento de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

la inscripción en el estudio AD-1434). La seguridad y eficacia fueron generalmente consistentes entre niños de 6 a 11 años, adolescentes y pacientes adultos con dermatitis atópica (ver sección 4.8). No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos < 6 ~~años meses~~ con dermatitis atópica.

Asma

Un total de 107 adolescentes de 12 a 17 años con asma de moderada a grave se inscribieron en el estudio QUEST y recibieron 200 mg (N = 21) o 300 mg (N = 18) de dupilumab (o un placebo equivalente de 200 mg [N = 34] o 300 mg [N = 34]) cada dos semanas. La eficacia con respecto a las exacerbaciones del asma graves y la función pulmonar se observó tanto en adolescentes como en adultos. Tanto para las dosis de 200 mg como de 300 mg cada dos semanas, se observaron mejoras significativas en el FEV1 (cambio medio de los MC desde el momento basal hasta la semana 12) (0,36 l y 0,27 l, respectivamente). Para la dosis de 200 mg cada dos semanas, los pacientes tuvieron una reducción en la tasa de exacerbaciones graves que fue consistente con la de los adultos. No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos (< 12 años) con asma grave. El perfil de acontecimientos adversos en adolescentes fue generalmente similar al de los adultos.

Un total de 89 adolescentes de 12 a 17 años con asma de moderada a grave se inscribieron en el estudio abierto a largo plazo (TRAVERSE). En este estudio, la eficacia se midió como un criterio de valoración secundario, fue similar a los resultados observados en los estudios pivotaes y se mantuvo hasta 96 semanas.

Niños de 6 a 11 años

Un total de 408 niños de 6 a 11 años con asma de moderada a grave se inscribieron en el estudio VOYAGE, que evaluó dosis de 100 mg C2S y 200 mg C2S. La eficacia de dupilumab 300 mg C4S en niños de 6 a 11 años se extrapola a partir de la eficacia de 100 mg y 200 mg C2S en VOYAGE y 200 mg y 300 mg C2S en adultos y adolescentes (QUEST). Los pacientes que completaron el periodo de tratamiento del estudio VOYAGE podían participar en el estudio de extensión abierto (EXCURSION). Dieciocho pacientes (≥ 15 kg a < 30 kg) de 365 pacientes fueron expuestos a 300 mg C4S en este estudio, y el perfil de seguridad fue similar al observado en VOYAGE. No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos < de 6 años con asma.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con dupilumab en uno o más grupos de la población pediátrica en dermatitis atópica y asma (ver sección Posología y forma de administración para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con dupilumab en todos los subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de la poliposis nasal (ver sección Posología y forma de administración para obtener información sobre uso pediátrico).

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La farmacocinética de dupilumab es similar en pacientes con dermatitis atópica, asma, RSCcPN y PN.

Absorción

Después de una dosis única por vía subcutánea (s.c.) de 75-600 mg de dupilumab, el tiempo medio hasta la concentración máxima en suero (t_{max}) fue 3-7 días. La biodisponibilidad absoluta de dupilumab tras una dosis s.c. es similar entre pacientes con dermatitis atópica, asma y y RSCcPN, con un rango entre el 61 % y el 64 %, determinada por un análisis farmacocinético (FC) de la población.

Las concentraciones en estado estacionario se alcanzaron en la semana 16 después de la administración de la dosis inicial de 600 mg y la dosis de 300 mg en semanas alternas o una dosis de 300 mg en semanas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

alternas sin una dosis de carga. A lo largo de los ensayos clínicos, las concentraciones mínimas medias $\pm$ DE en estado estacionario variaron de $69,2 \pm 36,9$ mcg/ml a $80,2 \pm 35,3$ mcg/ml para la dosis de 300 mg y de $29,2 \pm 18,7$ a $36,5 \pm 22,2$ mcg/ml para la dosis de 200 mg administrada cada otra semana para adultos.

Distribución

Mediante el análisis FC de la población se estimó un volumen de distribución de dupilumab de aproximadamente 4,6 l, lo que indica que dupilumab se distribuye principalmente en el aparato circulatorio.

Biotransformación

No se llevaron a cabo estudios específicos del metabolismo porque dupilumab es una proteína. Se espera que dupilumab se degrade a pequeños péptidos y aminoácidos individuales.

Eliminación

La eliminación de dupilumab está mediada paralelamente a través de las vías lineales y no lineales. En concentraciones más altas, la eliminación de dupilumab ocurre principalmente a través de una vía proteolítica no saturable, mientras que, en concentraciones más bajas, predomina la eliminación no lineal saturable de IL-4R α mediada por células diana.

Después de la última dosis en estado estacionario, de 300 mg por semana, 300 mg cada 2 semanas, 200 mg cada 2 semanas, 300 mg cada 4 semanas o 200 mg cada 4 semanas, los tiempos medios necesarios para la disminución por debajo del límite inferior de detección, estimado mediante el análisis FC de la población, osciló entre 9 y 13 semanas en adultos y adolescentes y son aproximadamente 1,5 veces y 2,5 veces más en pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad. ~~edad y pacientes pediátricos menores de 6 años, respectivamente~~

Linealidad/No linealidad

Debido al aclaramiento no lineal, la exposición a dupilumab, medida por el área bajo la curva de concentración-tiempo, aumenta con la dosis, en mayor cantidad que la forma proporcional, tras dosis únicas s.c. de 75-600 mg.

Poblaciones especiales

Sexo

El sexo no se encuentra asociado a ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición sistémica de dupilumab determinada por el análisis FC de la población.

Edad

Según el análisis farmacocinético poblacional, la edad no afectó el aclaramiento de dupilumab en adultos y en pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad. ~~En pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad, el clearance aumenta con la edad pero se adapta al régimen posológico recomendado.~~

De los 152 pacientes con PN expuestos a dupilumab, un total de 37 tenían 65 años o más. Un total de 8 pacientes tenían 75 años de edad o más. La eficacia y la seguridad en estos grupos de edad fueron similares a las de la población general del estudio.

Pacientes de edad avanzada

De los **1532** pacientes con dermatitis atópica, incluyendo pacientes con dermatitis atópica de manos y pies, expuestos a dupilumab en un estudio de ajuste de dosis en fase 2 o en estudios controlados con placebo en fase 3, un total de **71** pacientes eran mayores de 65 años. Aunque no se observaron diferencias en la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

seguridad o eficacia entre los pacientes adultos de menor y mayor edad con dermatitis atópica, el número de pacientes mayores de 65 años no es suficiente para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

La edad no se encuentra asociada a ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición sistémica de dupilumab determinada por el análisis FC de la población. Sin embargo, en este análisis solo se incluyó a 61 pacientes mayores de 65 años.

De los 1.977 pacientes con asma expuestos a dupilumab, un total de 240 pacientes tenían 65 años o más y 39 pacientes tenían 75 años o más. La eficacia y la seguridad en este grupo de edad fueron similares a las de la población global del estudio.

Solo 79 pacientes mayores de 65 años con RSCcPN expuestos a dupilumab, de ellos 11 pacientes tenían 75 años o más.

De los 152 sujetos con PN expuestos a DUPIXENT, un total de 37 tenían 65 años o más.

La eficacia y la seguridad en este grupo de edad fueron similares a las de la población general del estudio.

Raza

La raza no se encuentra asociada a ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición sistémica de dupilumab determinada por el análisis FC de la población.

Insuficiencia hepática

No se espera que dupilumab, al ser un anticuerpo monoclonal, se someta a una eliminación hepática significativa. No se han realizado ensayos clínicos para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dupilumab.

Insuficiencia renal

No se espera que dupilumab, al ser un anticuerpo monoclonal, se someta a una eliminación renal significativa. No se han realizado ensayos clínicos para evaluar el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de dupilumab. El análisis FC de la población no identificó la insuficiencia renal leve o moderada como factor que ejerciera una influencia clínicamente significativa sobre la exposición sistémica de dupilumab. Se dispone de datos muy limitados en pacientes con insuficiencia renal grave.

Peso corporal

Las concentraciones mínimas de dupilumab fueron más bajas en sujetos con mayor peso corporal sin que ello supusiera un impacto significativo en la eficacia. Solo hubo 6 pacientes expuestos a dupilumab con un peso corporal ≥ 130 kg en los estudios clínicos de RSCcPN.

Población pediátrica

Dermatitis atópica

No se ha estudiado la farmacocinética de dupilumab en pacientes pediátricos (< 6 ~~años~~ meses) o con un peso corporal < 15 kg con dermatitis atópica.

Para los adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica que reciben una dosis cada dos semanas (C2S) de 200 mg (<60 kg) o 300 mg (≥ 60 kg), la $\pm$ DE media de la concentración de dupilumab en estado estacionario fue de $54,5 \pm 27,0$ $\mu\text{g/mL}$.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Para los niños de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica que recibieron una dosis cada cuatro semanas (cada 4 semanas) con 300 mg (≥ 15 kg) en AD-1652, la concentración mínima media $\pm$ SD en estado estacionario fue $76,3 \pm 37,2$ mcg/mL. En la semana 16 en AD-1434 en niños de 6 a 11 años de edad que iniciaron la dosificación cada cuatro semanas (cada 4 semanas) con 300 mg (≥ 15 kg), y cuya dosis se incrementó a una dosificación cada dos semanas (cada 2 semanas) con 200 mg (≥ 15 a < 60 kg) o 300 mg (≥ 60 kg), la concentración mínima media $\pm$ DE en estado estacionario fue de $108 \pm 53,8$ mcg/mL. Para los niños de 6 a 11 años que reciben 300 mg cada 4 semanas, las dosis iniciales de 300 mg los días 1 y 15 producen una exposición en estado estable similar a una dosis inicial de 600 mg el día 1, según las simulaciones de PK.

~~Para niños de 6 meses a 5 años de edad con dermatitis atópica que reciben dosis cada cuatro semanas (C4S) con 300 mg (≥ 15 a < 30 kg) o 200 mg (≥ 5 a < 15 kg) media $\pm$ SD mínimo en estado estacionario la concentración fue de $110 \pm 42,8$ mcg/mL y $109 \pm 50,8$ mcg/mL, respectivamente. No se ha establecido completamente la farmacocinética de dupilumab en pacientes pediátricos (< 6 meses de edad) con dermatitis atópica.~~

Asma

No se ha estudiado la farmacocinética de dupilumab en pacientes pediátricos (< 6 años) con asma.

Un total de 107 adolescentes de 12 a 17 años con asma se inscribieron en el estudio QUEST. La $\pm$ DE media de las concentraciones en estado estacionario de dupilumab fueron de $107 \pm 51,6$ μ g/mL y $46,7 \pm 26,9$ μ g/mL, respectivamente, para 300 mg o 200 mg administrados cada dos semanas. No se observó diferencia farmacocinética relacionada con la edad en los pacientes adolescentes después de la corrección del peso corporal.

En el estudio VOYAGE, se investigó la farmacocinética de dupilumab en 270 pacientes con asma de moderada a grave tras la administración subcutánea de 100 mg C2S (para 91 niños con un peso < 30 kg) o 200 mg C2S (para 179 niños con un peso ≥ 30 kg). El volumen de distribución de dupilumab de aproximadamente $3,7$ L se estimó mediante el análisis FC de la población. Las concentraciones en estado estacionario se alcanzaron en la semana 12. La media $\pm$ DE de la concentración mínima en estado estacionario fue de $58,4 \pm 28,0$ μ g/L y $85,1 \pm 44,9$ μ g/mL, respectivamente. La simulación de una dosis subcutánea de 300 mg C4S en niños de 6 a 11 años con un peso corporal de ≥ 15 kg a < 30 kg y de ≥ 30 kg a < 60 kg dio lugar a concentraciones mínimas previstas en el estado estacionario similares a las concentraciones observadas de 200 mg C2S (≥ 30 kg) y 100 mg C2S (< 30 kg), respectivamente. Además, la simulación de una dosis subcutánea de 300 mg C4S en niños de 6 a 11 años con un peso corporal de ≥ 15 kg a < 60 kg dio lugar a concentraciones mínimas previstas en el estado estacionario similares a las que demostraron ser eficaces en adultos y adolescentes. Después de la última dosis en estado estacionario, la mediana del tiempo transcurrido hasta que las concentraciones de dupilumab disminuyeron por debajo del límite inferior de detección, calculado mediante el análisis FC de la población, fue de 14 a 18 semanas para 100 mg C2S, 200 mg C2S o 300 mg C4S.

RSCcPN

RSCcPN normalmente no ocurre en niños. No se ha estudiado la farmacocinética de dupilumab en pacientes pediátricos (< 18 años) con RSCcPN.

Prurigo Nodular

No se ha estudiado la farmacocinética de dupilumab en pacientes pediátricos menores de 18 años con PN.

Datos preclínicos sobre seguridad

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUPIXENT SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/2 mL

Para dermatitis atópica y PN. Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas (incluidas las variables de farmacología de seguridad) y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No se ha evaluado el potencial mutagénico de dupilumab; sin embargo, no se espera que los anticuerpos monoclonales alteren ni el ADN ni los cromosomas.

No se han realizado ensayos de carcinogenicidad con dupilumab. Una evaluación de los datos disponibles relacionados con la inhibición de IL-4Rα y los datos de toxicología en animales con anticuerpos sustitutos no indican un aumento del potencial carcinogénico de dupilumab.

Durante un estudio de toxicología reproductiva realizado en monos, utilizando un anticuerpo sustituto específico para IL-4Rα de monos, no se observaron anomalías fetales en las dosis que saturan la IL-4Rα.

Un estudio de desarrollo mejorado pre y posnatal no reveló efectos adversos en animales en estado de gestación ni en su descendencia hasta los 6 meses después del parto/nacimiento.

Los ensayos de fertilidad realizados en ratones macho y hembra usando un anticuerpo sustituto contra la IL-4Rα no mostraron alteración de la fertilidad (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia).

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conserve el producto refrigerado entre 2 °C y 8 °C en la caja original para protegerlo de la luz.

No congelar.

~~Si es necesario las jeringas prellenadas se pueden mantener a temperatura ambiente hasta 25°C por un máximo de hasta 14 días. No conservar a temperatura superior a 25°C. Si necesita sacar el envase del refrigerador de forma permanente, escriba la fecha en que lo saca en el espacio provisto para ello en el envase exterior y use Dupixent en los 14 días siguientes.~~

De acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario

PRESENTACIÓN

1 caja con **2 XX** jeringas prellenadas con o sin dispositivo de seguridad.

Más información disponible en el departamento médico de Sanofi, Teléfono 2 334088400

