ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dupixent 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Dupixent 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Dupilumab 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka jednorazowego użytku zawiera 200 mg dupilumabu w 1,14 ml roztworu (175 mg/ml).

Dupilumab 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz jednorazowego użytku zawiera 200 mg dupilumabu w 1,14 ml roztworu (175 mg/ml).

Dupilumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) metodą rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten lek zawiera 2,28 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 200 mg (1,14 ml). Polisorbat może powodować reakcje alergiczne.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie)

Przezroczysty lub lekko opalizujący jałowy roztwór, bezbarwny do bladożółtego, niezawierający widocznych cząstek stałych, o pH około 5,9.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Atopowe zapalenie skóry

Dorośli i młodzież
Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat
Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Astma

Dorośli i młodzież
Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofilów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem

wydychanego tlenku azotu (FeNO), patrz punkt 5.1, która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach (wGKS) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat
Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofilów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenku azotu (FeNO), patrz punkt 5.1, która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w średnich lub dużych dawkach (wGKS) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.

Eozynofilowe zapalenie przełyku (EZP)

Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu eozynofilowego zapalenia przełyku u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 1 r.ż. i starszych, o masie ciała co najmniej 15 kg, u których leczenie nie zapewnia kontroli choroby, jest nietolerowane lub chorzy nie kwalifikują się do terapii standardowej (patrz punkt 5.1).

Przewlekła pokrzywka spontaniczna (PPS)

Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej pokrzywki spontanicznej u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych), u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leki przeciwhistaminowe H1 i u których nie stosowano wcześniej leczenia anty-IgE z powodu PPS.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarzy z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu stanów, dla których wskazany jest dupilumab (patrz punkt 4.1).

Dawkowanie

Atopowe zapalenie skóry

Dorośli
Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych pacjentów to dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)
Zalecane dawkowanie dupilumabu u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat określono w Tabeli 1.

Tabela 1: Dawkowanie dupilumabu do podania podskórnego u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry

Masa ciała pacjenta	Dawka początkowa	Kolejne dawki (co dwa tygodnie)
poniżej 60 kg	400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg)	200 mg
60 kg lub więcej	600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg)	300 mg

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat
Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci w wieku od 6 do 11 lat określono w Tabeli 2.

Tabela 2: Dawkowanie dupilumabu do podania podskórnego u dzieci w wieku od 6 do 11 lat z atopowym zapaleniem skóry

Masa ciała pacjenta	Dawka początkowa	Kolejne dawki
15 kg do mniej niż 60 kg	300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg) 1. dnia, a następnie 300 mg 15. dnia	300 mg co 4 tygodnie (Q4W)*, zaczynając 4 tygodnie po dawce z 15. dnia
60 kg lub więcej	600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg)	300 mg co dwa tygodnie (Q2W)

* dawka może zostać zwiększona do 200 mg Q2W u pacjentów o masie ciała od 15 kg do mniej niż 60 kg w oparciu o ocenę lekarza

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat
Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat określono w Tabeli 3.

Tabela 3: Dawkowanie dupilumabu do podania podskórnego u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z atopowym zapaleniem skóry

Masa ciała pacjenta	Dawka początkowa	Kolejne dawki
5 kg do mniej niż 15 kg	200 mg (jedno wstrzyknięcie 200 mg)	200 mg co 4 tygodnie (Q4W)
15 kg do mniej niż 30 kg	300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg)	300 mg co 4 tygodnie (Q4W)

Dupilumab można stosować z kortykosteroidami do podawania miejscowego lub bez nich. Można stosować miejscowo inhibitory kalcyneuryny, jednak ich stosowanie powinno być ograniczone wyłącznie do miejsc problematycznych, takich jak twarz, szyja, okolice wyprzeniowe i okolice narządów płciowych.

Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wystąpi odpowiedź terapeutyczna po 16 tygodniach leczenia atopowego zapalenia skóry. Niektórzy pacjenci z początkową, częściową odpowiedzią na leczenie mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania leczenia po upływie 16 tygodni. Jeśli konieczne będzie czasowe przerwanie leczenia dupilumabem, pacjentów można ponownie poddawać leczeniu.

Astma

Dorośli i młodzież
Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszej) to:

- Dawka początkowa to 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), a następnie dawka 200 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.
- W przypadku pacjentów z ciężką astmą, stosujących kortykosteroidy doustne, lub pacjentów z ciężką astmą i współistniejącym, umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, lub dorosłych ze współistniejącym przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa, dawka początkowa to 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat
Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci w wieku od 6 do 11 lat określono w Tabeli 4.

Tabela 4: Dawkowanie dupilumabu do podania podskórnego u dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą

Masa ciała	Dawka początkowa i kolejne dawki
15 kg do mniej niż 30 kg	300 mg co cztery tygodnie (Q4W)
30 kg do mniej niż 60 kg	200 mg co dwa tygodnie (Q2W) lub 300 mg co cztery tygodnie (Q4W)
60 kg lub więcej	200 mg co dwa tygodnie (Q2W)

Dawkowanie zalecane u dzieci (w wieku od 6 do 11 lat) z astmą i współistniejącym ciężkim atopowym zapaleniem skóry, zgodnie z zatwierdzonym wskazaniem, podano w Tabeli 2.

Pacjenci otrzymujący jednocześnie doustne kortykosteroidy mogą zredukować dawkę steroidu po wystąpieniu poprawy klinicznej w wyniku leczenia dupilumabem (patrz punkt 5.1). Zaleca się, aby redukcję steroidu przeprowadzać stopniowo (patrz punkt 4.4).

Dupilumab jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Potrzeba kontynuowania terapii powinna być rozważana co najmniej raz w roku, na podstawie oceny lekarza dotyczącej poziomu kontroli astmy u pacjenta.

Eozynofilowe zapalenie przełyku (EZP)

Zalecana dawka dupilumabu dla osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 1 r.ż. i starszych, o masie ciała co najmniej 15 kg, jest określona w tabeli 5.

Tabela 5: Dawkowanie dupilumabu do podawania podskórnego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 1 r.ż. i starszych z EZP

Masa ciała	Dawka
15 kg do mniej niż 30 kg	200 mg co dwa tygodnie (Q2W)
30 kg do mniej niż 40 kg	300 mg co dwa tygodnie (Q2W)
40 kg lub więcej	300 mg co tydzień (QW)

Dupilumab jest przeznaczony do długotrwałego leczenia.

Przewlekła pokrzywka spontaniczna (PPS)

Dorośli
Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych pacjentów to dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie.

Dzieci i młodzież (w wieku od 6 do 17 lat)
Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat określono w Tabeli 6.

Tabela 6: Dawkowanie dupilumabu do podania podskórnego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z PPS*

Masa ciała	Dawka początkowa	Kolejne dawki
od 15 do poniżej 30 kg	300 mg (jedno wstrzyknięcie po 300 mg) 1. dnia, następnie 300 mg 15. dnia	300 mg co cztery tygodnie (Q4W), zaczynając 4 tygodnie po dawce z 15. dnia
od 30 do poniżej 60 kg	400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg)	200 mg co dwa tygodnie (Q2W)
60 kg lub więcej	600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg)	300 mg co dwa tygodnie (Q2W)

* u pacjentów o masie ciała od 5 do poniżej 15 kg zalecana dawka wynosi 200 mg co 4 tygodnie (Q4W).

Dzieci w wieku od 2 do 5 lat
Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci w wieku od 2 do 5 lat określono w Tabeli 7.

Tabela 7: Dawkowanie dupilumabu do podania podskórnego u dzieci w wieku od 2 do 5 lat z PPS

Masa ciała	Dawka początkowa i kolejne dawki
od 5 do poniżej 15 kg	200 mg co cztery tygodnie (Q4W)
od 15 do poniżej 30 kg	300 mg co cztery tygodnie (Q4W)

Nie badano podawania dupilumabu w leczeniu PPS przez czas dłuższy niż 24 tygodnie. Po 24 tygodniach należy okresowo oceniać potrzebę kontynuacji leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wystąpi odpowiedź terapeutyczna po 24 tygodniach leczenia PPS.

Pominięta dawka

W przypadku pominięcia dawki podawanej raz na tydzień, należy podać dawkę jak najszybciej, rozpoczynając od niej nowy schemat leczenia.

W razie pominięcia dawki podawanej co dwa tygodnie, należy wykonać wstrzyknięcie w ciągu 7 dni od terminu podania pominiętej dawki, a następnie wznowić pierwotny schemat leczenia u pacjenta. Jeżeli pominięta dawka nie zostanie podana w ciągu 7 dni, należy poczekać do terminu podania następnej dawki według pierwotnego schematu leczenia.

W razie pominięcia dawki podawanej co 4 tygodnie, należy wykonać wstrzyknięcie w ciągu 7 dni od terminu podania pominiętej dawki, a następnie wznowić pierwotny schemat leczenia u pacjenta. Jeżeli pominięta dawka nie zostanie podana w ciągu 7 dni, należy podać dawkę, rozpoczynając od niej nowy schemat leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie jest zalecane dostosowywanie dawek u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Nie ma konieczności dostosowywania dawek u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Masa ciała
Nie jest zalecane dostosowywanie dawek z uwzględnieniem masy ciała u pacjentów z astmą w wieku 12 lat i starszych lub u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry lub PPS (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z atopowym zapaleniem skóry w wieku poniżej 6 miesięcy. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z masą ciała <5 kg. Dane nie są dostępne.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z ciężką astmą w wieku poniżej 6 lat. Dane nie są dostępne.

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z EZP w wieku poniżej 1 r.ż. lub o masie ciała <15 kg.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dupilumabu u dzieci z PPS w wieku poniżej 2 lat.

Sposób podawania

Podanie podskórne

Dupilumab we wstrzykiwaczu jest przeznaczony do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych. Dupilumab w ampułko-strzykawce jest przeznaczony do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 6 miesięcy i starszych. Dupilumab we wstrzykiwaczu nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci poniżej 2 roku życia.

Dupilumab jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch, z wyjątkiem okolicy 5 cm wokół pępka. Jeżeli lek będzie podawany przez inną osobę, wstrzyknięcie można również wykonywać w ramię.

Każda ampułko-strzykawka lub wstrzykiwacz są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

W przypadku wskazań, które wymagają dawki początkowej 400 mg (patrz Dawkowanie w punkcie 4.2) podać dwa wstrzyknięcia po 200 mg kolejno w dwa różne miejsca wstrzyknięcia.

Zaleca się zmieniać za każdym razem miejsce wstrzyknięcia. Unikać wstrzykiwania dupilumabu w okolicę skóry, która jest bolesna lub uszkodzona bądź też na której są obecne zasinienia lub blizny.

Pacjent może wstrzykiwać sobie dupilumab samodzielnie lub może go wstrzykiwać opiekun pacjenta, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Przed przystąpieniem do stosowania dupilumabu należy odpowiednio przeszkolić pacjentów i (lub) opiekunów w jego przygotowywaniu i podawaniu, zgodnie z punktem „Instrukcja użycia" na końcu ulotki dołączonej do opakowania. U dzieci w wieku 12 lat i starszych zaleca się podawanie dupilumabu przez osobę dorosłą lub pod jej nadzorem. Zaleca się, aby u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 roku życia dupilumab był podawany przez opiekuna.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę handlową i numer serii podawanego produktu.

Nagłe zaostrzenia astmy lub POChP

Dupilumabu nie należy stosować w leczeniu ostrych objawów lub nagłych zaostrzeń astmy lub POChP. Dupilumabu nie należy stosować w leczeniu ostrego skurczu oskrzeli lub stanu astmatycznego.

Kortykosteroidy

Zaleca się, aby nie przerywać nagle przyjmowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych, miejscowych ani wziewnych po rozpoczęciu leczenia dupilumabem. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów, jeśli

konieczne, powinno zostać przeprowadzone stopniowo i pod bezpośrednim nadzorem lekarza. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów może być związane z ogólnoustrojowymi objawami odstawienia i (lub) maskować stany uprzednio tłumione przez leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi.

Stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych może prowadzić do obniżenia wyników oznaczeń biomarkerów zapalenia typu 2. Należy to wziąć pod uwagę przy ustalaniu statusu zapalenia typu 2 u pacjentów przyjmujących kortykosteroidy doustne (patrz punkt 5.1).

Reakcje nadwrażliwości

Jeżeli wystąpi ogólnoustrojowa reakcja nadwrażliwości (natychmiastowa lub opóźniona), natychmiast przerwać podawanie dupilumabu i rozpocząć właściwe leczenie. Opisywano przypadki reakcji anafilaktycznej, obrzęku naczynioruchowego i choroby posurowiczej/reakcji podobnych do choroby posurowiczej. Reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy występowały od kilku minut do siedmiu dni po wstrzyknięciu dupilumabu (patrz punkt 4.8).

Choroby eozynofilowe

Podczas stosowania dupilumabu u dorosłych pacjentów, którzy uczestniczyli w programie rozwoju astmy, zgłaszano przypadki eozynofilowego zapalenia płuc i przypadki zapalenia naczyń, odpowiadającego eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym (EGPA, ang. *Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis*). Podczas stosowania dupilumabu i placebo u dorosłych pacjentów ze współistniejącą astmą, którzy uczestniczyli w programie rozwoju PZZPzPN, zgłaszano przypadki zapalenia naczyń odpowiadające EGPA. Lekarze powinni być wyczuleni na wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatię u swoich pacjentów z eozynofilią. Pacjenci leczeni z powodu astmy mogą wykazywać ciężką eozynofilię układową, niekiedy z cechami klinicznymi eozynofilowego zapalenia płuc lub zapalenia naczyń, odpowiadającego eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym, które często są leczone kortykosteroidami ogólnoustrojowymi. Przypadki te zwykle, ale nie zawsze, mogą być związane ze zmniejszeniem dawki kortykosteroidów podawanych doustnie.

Zakażenie robakami pasożytniczymi

Pacjentów ze stwierdzonymi zakażeniami robakami pasożytniczymi wykluczono z udziału w badaniach klinicznych. Dupilumab może wpływać na odpowiedź immunologiczną na zakażenia robakami pasożytniczymi poprzez hamowanie przekazywania sygnałów za pośrednictwem IL-4/IL-13. Pacjentów z istniejącymi wcześniej zakażeniami robakami pasożytniczymi należy poddać leczeniu przed rozpoczęciem stosowania dupilumabu. Jeżeli zakażenie pojawi się u pacjentów w trakcie leczenia dupilumabem i nie zareagują na leczenie przeciwrobacze, stosowanie dupilumabu należy przerwać do chwili ustąpienia zakażenia. Zgłaszano przypadki owsicy u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które uczestniczyły w programie rozwoju astmy dziecięcej (patrz punkt 4.8).

Zdarzenia związane z zapaleniem spojówek i zapaleniem rogówki

Podczas stosowania dupilumabu zgłaszano zdarzenia związane z zapaleniem spojówek i zapaleniem rogówki, przede wszystkim u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Niektórzy pacjenci zgłaszali zaburzenia widzenia (np. niewyraźne widzenie) związane z zapaleniem spojówek lub zapaleniem rogówki (patrz punkt 4.8).

Zalecić pacjentom, aby zgłaszali swojemu lekarzowi przypadki wystąpienia zaburzeń lub pogorszenia widzenia. U pacjentów leczonych dupilumabem, u których rozwinie się zapalenie spojówek nieustępujące po standardowym leczeniu lub wystąpią objawy wskazujące na zapalenie rogówki, należy wykonać odpowiednie badanie okulistyczne (patrz punkt 4.8).

Pacjenci ze współistniejącą astmą

Zalecić pacjentom ze współistniejącą astmą stosującym dupilumab, aby nie korygowali i nie zaprzestawali leczenia przeciwastmatycznego bez skonsultowania się z lekarzem. Pacjentów ze współistniejącą astmą należy poddać ścisłej obserwacji po odstawieniu dupilumabu.

Szczepienia

Należy unikać jednoczesnego podawania żywych i żywych atenuowanych szczepionek z dupilumabem, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności takiego postępowania. Zaleca się, aby pacjenci zostali poddani wszystkim szczepieniom z użyciem szczepionek żywych i żywych atenuowanych, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi szczepień przed leczeniem dupilumabem. Nie są dostępne dane kliniczne, które mogłyby stanowić podstawę bardziej szczegółowych wytycznych dotyczących podawania żywych lub żywych atenuowanych szczepionek u pacjentów leczonych dupilumabem. Oceniono odpowiedź immunologiczną na szczepionkę TdaP i polisacharydową szczepionkę przeciw meningokokom (patrz punkt 4.5).

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej dawce 200 mg, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu".

Polisorbat 80 (E433)

Ten lek zawiera 2,28 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 200 mg (1,14 ml). Polisorbat może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Odpowiedzi immunologiczne na szczepienie oceniano w badaniu, w którym pacjenci z atopowym zapaleniem skóry byli leczeni dawką 300 mg dupilumabu podawanego raz na tydzień przez 16 tygodni. Po 12 tygodniach podawania dupilumabu pacjentów szczepiono szczepionką Tdap (zależną od limfocytów T) i szczepionką polisacharydową przeciw meningokokom (niezależną od limfocytów T), 4 tygodnie później oceniano odpowiedzi immunologiczne. Wytwarzanie przeciwciał w odpowiedzi na szczepionkę przeciwtężcową i szczepionkę polisacharydową przeciw meningokokom było podobne u pacjentów leczonych dupilumabem i otrzymujących placebo. W badaniu nie stwierdzono niekorzystnych interakcji pomiędzy którąkolwiek ze szczepionek niezawierających żywych drobnoustrojów a dupilumabem.

W świetle powyższego pacjenci otrzymujący dupilumab mogą być równocześnie szczepieni szczepionkami inaktywowanymi lub niezawierającymi żywych drobnoustrojów. Aby uzyskać informacje na temat żywych szczepionek, patrz punkt 4.4.

W badaniu klinicznym obejmującym pacjentów z atopowym zapaleniem skóry oceniano wpływ dupilumabu na farmakokinetykę substratów cytochromu CYP. Dane zebrane z tego badania nie wskazywały na istotny klinicznie wpływ dupilumabu na aktywność izoenzymów CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 czy CYP2C9.

Nie przewiduje się wpływu dupilumabu na farmakokinetykę stosowanych jednocześnie produktów leczniczych. Na podstawie analizy populacji, zazwyczaj jednoczesne stosowanie produktów leczniczych nie miało wpływu na farmakokinetykę dupilumabu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką astmą.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane na temat stosowania dupilumabu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni szkodliwy wpływ produktu leczniczego na płodność (patrz punkt 5.3). W czasie ciąży dupilumab należy stosować jedynie wtedy, jeśli potencjalne korzyści wynikające z leczenia uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dupilumab przenika do mleka kobiecego lub czy jest wchłaniany ogólnoustrojowo po spożyciu. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie dupilumabem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z terapii dla kobiety.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano zaburzeń płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Dupilumab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą i PZZPzPN są reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień, obrzęk, świąd, ból i opuchlizna), zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, ból stawów, opryszczka jamy ustnej i eozynofilia. U pacjentów z EZP, POChP i PPS zgłoszono dodatkowe działanie niepożądane w postaci zasinienia lub krwiaka w miejscu wstrzyknięcia. U pacjentów z POChP i PPS zgłoszono dodatkowe działania niepożądane w postaci stwardnienia w miejscu wstrzyknięcia i zapalenia skóry w miejscu wstrzyknięcia. U pacjentów z POChP zgłoszono dodatkowe działania niepożądane w postaci wysypki w miejscu wstrzyknięcia. Rzadko opisywano przypadki choroby posurowiczej, reakcji podobnych do choroby posurowiczej, reakcji anafilaktycznej i wrzodziejącego zapalenia rogówki (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania dupilumabu przedstawione w Tabeli 8 uzyskano głównie z 12 randomizowanych, kontrolowanych placebo badań, obejmujących pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą i PZZPzPN. W tych badaniach, które są reprezentatywne dla ogólnego profilu bezpieczeństwa dupilumabu, wzięło udział 4206 pacjentów otrzymujących dupilumab i 2326 pacjentów otrzymujących placebo w okresie kontrolnym.

W Tabeli 8 wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, przedstawione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, w podziale na następujące kategorie: bardzo często (≥1/10); często (od ≥1/100 do <1/10); niezbyt często (od ≥1/1000 do <1/100); rzadko (od ≥1/10000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10000); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 8: Lista działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Częstość występowania**	**Działanie niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenie spojówek* Opryszczka jamy ustnej*

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy[#] Reakcja anafilaktyczna Choroba posurowicza Reakcje podobne do choroby posurowiczej
Zaburzenia oka	Często Niezbyt często Rzadko	Alergiczne zapalenie spojówek* Zapalenie rogówki*[#] Zapalenie powiek*[†] Świąd oka*[†] Zespół suchego oka*[†] Wrzodziejące zapalenie rogówki*[†#]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka na twarzy[#]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból stawów[#]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień, obrzęk, świąd, ból, opuchlizna i zasinienie)

* zaburzenia oka i opryszczka jamy ustnej występowały głównie w badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry.
[†] częstość występowania świądu oka, zapalenia powiek i zespołu suchego oka w badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry była określona jako często, a wrzodziejącego zapalenia rogówki jako niezbyt często.
[#] zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości
Opisywano przypadki reakcji anafilaktycznej, obrzęku naczynioruchowego i choroby posurowiczej i (lub) reakcji podobnych do choroby posurowiczej po podaniu dupilumabu (patrz punkt 4.4).

Zdarzenia związane z zapaleniem spojówek i zapaleniem rogówki
Zapalenie spojówek i zapalenie rogówki występowały częściej u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali dupilumab w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry. Większość pacjentów z zapaleniem spojówek lub zapaleniem rogówki powróciło do zdrowia lub powracało do zdrowia w trakcie okresu leczenia. W długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu klinicznym (OLE, ang. *Open-Label Extension*) dotyczącym atopowego zapalenia skóry (AD-1225) w trakcie 5 letniej obserwacji pacjentów, częstość występowania zapalenia spojówek i zapalenia rogówki była podobna do częstości obserwowanej w grupie pacjentów leczonych dupilumabem w badaniach kontrolowanych placebo, dotyczących atopowego zapalenia skóry. Wśród pacjentów z astmą i POChP, częstość występowania zapalenia spojówek i zapalenia rogówki była mała i podobna w grupie przyjmującej dupilumab i placebo. Wśród pacjentów z PZZPzPN i świerzbiączką guzkową (ŚG), częstość występowania zapalenia spojówek była większa w grupie otrzymującej dupilumab niż placebo, chociaż była mniejsza niż obserwowana u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Wśród pacjentów z EZP i PPS częstość występowania zapalenia spojówek była niska i podobna w grupie przyjmującej dupilumab i placebo. W programie rozwoju PZZPzPN, ŚG, EZP i PPS nie stwierdzono przypadków wystąpienia zapalenia rogówki (patrz punkt 4.4).

Wyprysk opryszczkowy
Wyprysk opryszczkowy opisywano z częstością <1% w grupach otrzymujących dupilumab i <1% w grupie otrzymującej placebo w 16-tygodniowych badaniach z udziałem pacjentów dorosłych, oceniających monoterapię w atopowym zapaleniu skóry. W 52-tygodniowym badaniu z udziałem pacjentów dorosłych, dotyczącym atopowego zapalenia skóry, w którym stosowano dupilumab i MKS, wyprysk opryszczkowy odnotowano z częstością 0,2% w grupie otrzymującej dupilumab i MKS oraz 1,9% w grupie otrzymującej placebo i MKS. Częstość utrzymywała się na stałym

poziomie w trakcie 5 letniej obserwacji pacjentów w długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225).

Eozynofilia
U pacjentów leczonych dupilumabem z powodu atopowego zapalenia skóry, astmy, PZZPzPN, POChP i PPS średnie początkowe zwiększenie liczby eozynofilów w stosunku do wartości wyjściowej było większe niż u pacjentów otrzymujących placebo. Liczba eozynofilów spadła do stanu zbliżonego do wartości wyjściowych podczas leczenia i wróciła do wartości wyjściowych podczas otwartego, rozszerzonego badania dotyczącego bezpieczeństwa stosowania w leczeniu astmy (TRAVERSE). W długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225) średnie stężenie eozynofilów we krwi spadło poniżej wartości wyjściowych do 20. tygodnia i utrzymywało się na tym poziomie w czasie 5 letniej obserwacji. W porównaniu z placebo, u pacjentów z ŚG nie zaobserwowano zwiększenia średniej liczby eozynofilów we krwi (w badaniach PRIME i PRIME2). U pacjentów z EZP i POChP, średnia i mediana liczby eozynofilów we krwi spadła do stanu zbliżonego do wartości wyjściowych lub utrzymywała się poniżej wartości wyjściowych podczas leczenia w trakcie badania (w badaniach BOREAS i NOTUS).

Eozynofilię występującą w trakcie leczenia (≥5000 komórek/mikrolitr) obserwowano u <3% pacjentów leczonych dupilumabem oraz u <0,5% pacjentów otrzymujących placebo (badania SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST i VOYAGE; SINUS-24 i SINUS-52, badania PRIME i PRIME2; TREET części A i B; BOREAS i NOTUS, badania CUPID A, B i C).

Eozynofilię występującą w trakcie leczenia (≥5 000 komórek/mikrolitr) obserwowano u 8,4% pacjentów leczonych dupilumabem oraz u 0% pacjentów otrzymujących placebo w badaniu AD-1539, przy czym mediana liczby eozynofilów spadła poniżej wartości wyjściowych pod koniec okresu leczenia.

Zakażenia
W 16-tygodniowych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych, oceniających monoterapię w atopowym zapaleniu skóry, ciężkie zakażenia odnotowano u 1,0% pacjentów otrzymujących placebo i 0,5% pacjentów otrzymujących dupilumab. W 52-tygodniowym badaniu CHRONOS z udziałem pacjentów dorosłych, dotyczącym atopowego zapalenia skóry, ciężkie zakażenia odnotowano u 0,6% pacjentów otrzymujących placebo i 0,2% pacjentów otrzymujących dupilumab. W długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225) częstość występowania ciężkich zakażeń utrzymywała się na stałym poziomie w czasie 5 letniej obserwacji.

W grupie pacjentów otrzymujących dupilumab, objętych analizą bezpieczeństwa, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zakażeń w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących astmy. W 24-tygodniowej analizie bezpieczeństwa ciężkie zakażenia zgłoszono u 1,0% pacjentów otrzymujących dupilumab i 1,1% pacjentów otrzymujących placebo. W 52-tygodniowym badaniu QUEST ciężkie zakażenia zgłoszono u 1,3% pacjentów otrzymujących dupilumab i 1,4% pacjentów otrzymujących placebo.

W grupie pacjentów otrzymujących dupilumab, objętych analizą bezpieczeństwa, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zakażeń w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących PZZPzPN. W 52-tygodniowym badaniu SINUS-52 ciężkie zakażenia zgłoszono u 1,3% pacjentów leczonych dupilumabem i 1,3% pacjentów otrzymujących placebo.

W grupie pacjentów otrzymujących dupilumab, objętych analizą bezpieczeństwa, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zakażeń w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących ŚG. W populacji objętej analizą bezpieczeństwa ciężkie zakażenia zgłoszono u 1,3% pacjentów leczonych dupilumabem i 1,3% pacjentów otrzymujących placebo.

U pacjentów objętych analizą bezpieczeństwa po 24 tygodniach leczenia w badaniach TREET (części A i B) dotyczących EZP, ogólna częstość występowania zakażeń była większa w grupie otrzymującej

dupilumab (32,0%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (24,8%). Ogólna częstość występowania zakażeń była liczbowo większa w grupie placebo (41,2%) w porównaniu z grupą dupilumabu (35,8%) w badaniu EoE KIDS (część A). W 24-tygodniowej analizie bezpieczeństwa w badaniach EoE TREET (w częściach A i B) ciężkie zakażenia zgłoszono u 0,5% pacjentów leczonych dupilumabem i u 0% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu EoE KIDS (część A) nie zgłoszono żadnych poważnych zakażeń. W kategorii „zakażenia górnych dróg oddechowych", obejmującej szereg terminów, w tym między innymi COVID-19, zapalenie zatok i infekcję górnych dróg oddechowych, wartości były liczbowo wyższe w grupie dupilumabu (17,2%) w porównaniu z placebo (10,3%) w badaniu EoE TREET (części A i B), a także w grupie dupilumabu (26,9%) w porównaniu z placebo (20,6%) w badaniu EoE KIDS (część A).

W grupie pacjentów otrzymujących dupilumab, objętych analizą bezpieczeństwa, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zakażeń w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących POChP. Ciężkie zakażenia zgłaszano u 4,9% pacjentów leczonych dupilumabem i 4,8% pacjentów otrzymujących placebo.

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z badań CUPID (A, B i C) nie obserwowano zwiększenia całkowitej częstości występowania zakażeń podczas stosowania dupilumabu w porównaniu z placebo. W populacji objętej analizą bezpieczeństwa ciężkie zakażenia obserwowano u 0,5% pacjentów leczonych dupilumabem i 0,5% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu PKM16982 u dzieci leczonych dupilumabem nie obserwowano ciężkich zakażeń.

Immunogenność
Podobnie jak w przypadku wszystkich białek stosowanych w celach terapeutycznych, dupilumab może cechować się immunogennością.

Reakcje na lek w postaci wytwarzania przeciwciał przeciwlekowych (ADA, ang. *Anti-drug Antibody*) nie wiązały się na ogół z ekspozycją na dupilumab czy też z bezpieczeństwem lub skutecznością jego stosowania.

U około 5% pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą lub PZZPzPN, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie przez 52 tygodnie rozwinęły się przeciwciała przeciwlekowe (ADA) wobec dupilumabu; u około 2% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 2% miało przeciwciała neutralizujące. Podobny efekt był obserwowany u dorosłych pacjentów z ŚG, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg Q2W przez 24 tygodnie, u dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 11 lat) z atopowym zapaleniem skóry, które otrzymywały dupilumab albo w dawce 200 mg Q2W, 200 mg Q4W, albo 300 mg Q4W przez 16 tygodni i u dzieci (w wieku od 6 do 11 lat) z astmą, które otrzymywały dupilumab w dawce 100 mg Q2W lub 200 mg Q2W przez 52 tygodnie. Podobne reakcje na lek w postaci wytwarzania ADA zaobserwowano w długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225) u dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali dupilumab przez okres do 5 lat.

U około 16% młodzieży z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg lub 200 mg Q2W przez 16 tygodni rozwinęły się przeciwciała wobec dupilumabu; u około 3% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał (ADA) i około 5% pacjentów miało przeciwciała neutralizujące.

U około 9% pacjentów z astmą, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 200 mg co 2 tygodnie przez 52 tygodnie rozwinęły się przeciwciała przeciwlekowe wobec dupilumabu; u około 4% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 4% miało przeciwciała neutralizujące.

U około 1% pacjentów z EZP w wieku 1 r.ż. i starszych, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg QW (≥40 kg), 300 mg Q2W (≥30 kg do <60 kg), 200 mg Q2W (≥15 kg do <30 kg) lub 100 mg Q2W (≥5 kg do <15 kg) przez 52 tygodnie rozwinęły się przeciwciała wobec dupilumabu; przeciwciała ADA nie utrzymywały się przez długi czas ani nie miały charakteru przeciwciał neutralizujących.

U około 8% pacjentów z POChP, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg Q2W przez 52 tygodnie, rozwinęły się przeciwciała wobec dupilumabu; u około 3% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 3% pacjentów miało przeciwciała neutralizujące.

U około 4,7% dorosłych pacjentów z PPS, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg Q2W, i młodzieży z PPS, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg lub 200 mg Q2W przez okres 24 tygodni, rozwinęły się przeciwciała wobec dupilumabu; u około 0,5% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 1% pacjentów miało przeciwciała neutralizujące. U żadnych pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 11 lat z PPS, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 200 mg Q4W, 300 mg Q4W lub 200 mg Q2W przez okres 24 tygodni, nie stwierdzono dodatniej odpowiedzi przeciwciał ADA na dupilumab.

Niezależnie od grupy wiekowej, u maksymalnie 7% pacjentów w grupie otrzymującej placebo było pozytywnych pod względem obecności przeciwciał wobec dupilumabu; u do 3% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i do 2% miało przeciwciała neutralizujące.

U mniej niż 1% pacjentów, którzy otrzymywali dupilumab w zatwierdzonym schemacie dawkowania, stwierdzono wysokie miano ADA związane ze zmniejszoną ekspozycją na lek i ograniczoną skutecznością leczenia. Dodatkowo, u jednego pacjenta wystąpiła choroba posurowicza i u jednego wystąpiła reakcja podobna do choroby posurowiczej (<0,1%) z towarzyszącym wysokim mianem ADA (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Atopowe zapalenie skóry

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)
Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w badaniu (AD-1526) z udziałem 250 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry. Profil bezpieczeństwa dupilumabu u tych pacjentów, obserwowany przez 16 tygodni, był podobny do profilu bezpieczeństwa w badaniu dorosłych z atopowym zapaleniem skóry.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat
Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w badaniu (AD-1652) z udziałem 367 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Profil bezpieczeństwa dupilumabu u pacjentów stosujących jednocześnie MKS przez 16 tygodni był podobny do profilu bezpieczeństwa z badań u dorosłych i młodzieży z atopowym zapaleniem skóry.

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat
Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu z jednoczesnym stosowaniem MKS oceniano w badaniu (AD-1539) z udziałem 161 pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, w którym uwzględniono podgrupę 124 pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Profil bezpieczeństwa dupilumabu u pacjentów stosujących jednocześnie MKS przez 16 tygodni był podobny do profilu bezpieczeństwa z badań u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry.

Atopowe zapalenie skóry dłoni i stóp
Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano u 27 pacjentów z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry rąk i stóp (AD-1924). Profil bezpieczeństwa dupilumabu u tych pacjentów przez 16 tygodni był zgodny z profilem bezpieczeństwa z badań u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesiąca i starszych z umiarkowanym do ciężkiego AZS.

Astma

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

Do 52-tygodniowego badania QUEST włączono łącznie 107 uczestników z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z astmą. Profil bezpieczeństwa zaobserwowany w badaniu był podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano u 89 uczestników z grupy młodzieży, którzy zostali włączeni do otwartego, rozszerzonego badania dotyczącego pacjentów z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (TRAVERSE). W ramach tego badania pacjentów obserwowano przez 96 tygodni. Profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany w badaniu TRAVERSE był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównych badaniach z udziałem pacjentów z astmą w okresie do 52 tygodni leczenia.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat
U dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (badanie VOYAGE) zgłoszono występowanie owsicy u 1,8% (5 pacjentów) w grupie otrzymującej dupilumab i żadnego w grupie otrzymującej placebo. Wszystkie przypadki owsicy były o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, a pacjenci otrzymali leczenie przeciwrobacze bez przerywania leczenia dupilumabem.

U dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, zgłoszono eozynofilię (liczba eozynofilów ≥ 3 000 komórek/mikrolitr lub uznanie przez badacza za zdarzenie niepożądane) u 6,6% pacjentów w grupie otrzymującej dupilumab i u 0,7% w grupie otrzymującej placebo. Większość przypadków eozynofilii była o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego i nie była związana z objawami klinicznymi. Przypadki te były krótkotrwałe, zmniejszały się w czasie i nie prowadziły do przerwania leczenia dupilumabem.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w otwartym, rozszerzonym badaniu (EXCURSION) z udziałem dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, które wcześniej uczestniczyły w badaniu VOYAGE. Spośród 365 pacjentów, którzy przystąpili do badania EXCURSION, 350 ukończyło 52-tygodniowe leczenie, a 228 pacjentów ukończyło łączny okres leczenia wynoszący 104 tygodnie (VOYAGE i EXCURSION). Długoterminowy profil bezpieczeństwa dupilumabu w badaniu EXCURSION był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównym badaniu dotyczącym astmy (VOYAGE) przez 52 tygodnie leczenia.

EZP

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

Do badania TREET (części A i B) włączono łącznie 99 uczestników z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z EZP. Obserwowany profil bezpieczeństwa był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego u dorosłych.

Dzieci w wieku od 1 r.ż. do 11 lat
Bezpieczeństwo dupilumabu oceniano w badaniu z udziałem 101 dzieci w wieku od 1 r.ż. do 11 lat z EZP (EoE KIDS część A). Profil bezpieczeństwa dupilumabu u tych pacjentów do tygodnia 16 był podobny do profilu bezpieczeństwa zaobserwowanego u osób dorosłych i u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z EZP.

Łącznie 98 pacjentów, którzy ukończyli część A, miało możliwość wzięcia udziału w 36-tygodniowym okresie aktywnego leczenia kontynuacyjnego (część B badania EoE KIDS). Profil bezpieczeństwa dupilumabu do tygodnia 52 był podobny do profilu bezpieczeństwa zaobserwowanego w tygodniu 16.

Przewlekła pokrzywka spontaniczna

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano u 12 młodocianych uczestników w wieku od 12 do 17 lat z PPS włączonych do badania CUPID (badanie A, B i C). Zdarzenie niepożądane zgłoszono u jednego młodocianego uczestnika leczonego dupilumabem.

Dzieci (w wieku od 2 do 11 lat)

Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano u 18 dzieci w wieku od 2 do 11 lat z PPS włączonych do badania PKM16982 i CUPID (badanie A i C). Te dane były zgodne z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z PPS leczonych dupilumabem.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania

Atopowe zapalenie skóry
Profil bezpieczeństwa dupilumabu + MKS (badanie CHRONOS) u dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, obserwowany przez 52 tygodnie, był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w 16 tygodniu. Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w otwartym, rozszerzonym badaniu z udziałem pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (AD-1434). Profil bezpieczeństwa dupilumabu u pacjentów obserwowanych przez 52 tygodnie był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w 16 tygodniu w badaniach AD-1526, AD-1652 oraz AD-1539. Długoterminowy profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany u dzieci i młodzieży był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry.

W wieloośrodkowym, otwartym, przedłużonym badaniu (OLE) fazy 3 (AD-1225) oceniano długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu po podaniu wielokrotnym, u 2677 dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry otrzymujących dawkę 300 mg raz na tydzień (99,7%), w tym 179 pacjentów, którzy ukończyli co najmniej 260 tygodni badania. Długoterminowy profil bezpieczeństwa w trakcie 5 letniej obserwacji pacjentów był zasadniczo zgodny z profilem bezpieczeństwa dupilumabu obserwowanym w kontrolowanych badaniach.

Astma
Profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany w 96-tygodniowym, długoterminowym badaniu bezpieczeństwa (TRAVERSE) był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównych badaniach dotyczących astmy w okresie do 52 tygodni leczenia.

Profil bezpieczeństwa dupilumabu u dzieci z astmą w wieku od 6 do 11 lat, które uczestniczyły w 52-tygodniowym długoterminowym badaniu bezpieczeństwa (EXCURSION) był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównym badaniu dotyczącym astmy (VOYAGE) przez 52 tygodnie leczenia.

PZZPzPN
Profil bezpieczeństwa dupilumabu u dorosłych z PZZPzPN obserwowany przez 52 tygodnie był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w 24 tygodniu.

Eozynofilowe zapalenie przełyku

Profil bezpieczeństwa dupilumabu obserwowany przez 52 tygodnie u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych (TREET część C) oraz u dzieci w wieku od 1 r.ż. do 11 lat (EoE KIDS część B) był zasadniczo zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w 24 tygodniu w badaniu TREET części A i B oraz w 16 tygodniu w badaniu EoE KIDS część A.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje swoiste leczenie przedawkowania dupilumabu. W przypadku przedawkowania, obserwować pacjenta, czy nie występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe działań niepożądanych i natychmiast włączyć właściwe leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne preparaty dermatologiczne, środki na zapalenie skóry, z wyjątkiem kortykosteroidów, kod ATC: D11AH05.

Mechanizm działania

Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13. Dupilumab hamuje przekazywanie sygnałów przez IL-4 poprzez receptor typu I (IL-4Rα/γc) oraz przekazywanie sygnałów przez zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II (IL-4Rα/IL-13Rα).
IL-4 i IL-13 są głównymi czynnikami chorób zapalnych typu 2, takich jak atopowe zapalenie skóry, astma, EZP i PPS. Blokowanie szlaku IL-4/IL-13 za pomocą dupilumabu u pacjentów zmniejsza liczbę mediatorów zapalenia typu 2.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry leczenie dupilumabem wiązało się ze zmniejszeniem w stosunku do stanu wyjściowego stężenia biomarkerów odporności typu 2, takich jak chemokina regulowana przez grasicę i aktywację (TARC/CCL17, ang. *Thymus and Activation-Regulated Chemokine*), całkowite stężenie IgE w surowicy i stężenie IgE swoistych alergenowo w surowicy. W trakcie leczenia dupilumabem, u osób dorosłych i młodzieży z atopowym zapaleniem skóry, obserwowano zmniejszenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase,* LDH), biomarkera aktywności i nasilenia choroby.

U dorosłych i młodzieży z astmą, leczenie dupilumabem, w porównaniu z placebo, znacząco zmniejszało poziom FeNO oraz stężenie krążącej eotaksyny-3, całkowitego IgE, IgE swoistych alergenowo, TARC i periostyny oraz biomarkerów typu 2 ocenianych w badaniach klinicznych. Redukcja biomarkerów zapalnych typu 2 była porównywalna w przypadku obu schematów leczenia 200 mg co dwa tygodnie oraz 300 mg co dwa tygodnie. U dzieci (w wieku od 6 do 11 lat), leczenie dupilumabem w porównaniu z placebo, znacząco zmniejszało poziom FeNO oraz stężenie krążącej eotaksyny-3, całkowitego IgE, IgE swoistych alergenowo, TARC oraz biomarkerów typu 2 ocenianych w badaniach klinicznych. Markery te zostały prawie maksymalnie stłumione po dwóch tygodniach leczenia, z wyjątkiem IgE, których poziom zmniejszał się wolniej. Efekty te utrzymywały się w trakcie leczenia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w atopowym zapaleniu skóry

Młodzież z atopowym zapaleniem skóry (w wieku od 12 do 17 lat)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu w monoterapii u młodzieży oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (AD-1526) z udziałem 251 uczestników z grupy

młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry (AZS) określanym na podstawie oceny przez badacza z użyciem skali (IGA, ang. *Investigator's Global Assessment*) ≥3 w skali nasilenia od 0 do 4, wskaźnika powierzchni i nasilenia wyprysku (EASI, ang. *Eczema Area and Severity Index*) ≥16 w skali od 0 do 72 oraz minimalnej zajętej powierzchni ciała (BSA, ang. *minimum body surface area*) ≥10%. Do badania kwalifikowano pacjentów z wcześniejszą niewystarczającą odpowiedzią na leki stosowane miejscowo.

Pacjenci otrzymywali dupilumab podawany we wstrzyknięciach podskórnych (*sc.*) zarówno jako: 1) początkową dawkę 400 mg dupilumabu (dwa wstrzyknięcia po 200 mg) w 1. dniu, a następnie dawkę 200 mg co dwa tygodnie (Q2W) w przypadku pacjentów o początkowej masie ciała <60 kg lub początkową dawkę 600 mg dupilumabu (dwa wstrzyknięcia po 300 mg) w 1. dniu, a następnie dawkę 300 mg co dwa tygodnie (Q2W) w przypadku pacjentów o początkowej masie ciała ≥60 kg; lub 2) początkową dawkę 600 mg dupilumabu (dwa wstrzyknięcia po 300 mg) w 1. dniu, a następnie dawkę 300 mg raz na cztery tygodnie (Q4W), niezależnie od początkowej masy ciała; 3) identycznie wyglądające placebo. W razie potrzeby opanowania nietolerowanych objawów, u pacjentów można było stosować leczenie ratunkowe, o czym decydował badacz. Pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe, uznawano za niereagujących na leczenie.

W przeprowadzonym badaniu, średni wiek wynosił 14,5 roku, średnia masa ciała 59,4 kg, 41,0% stanowiły dziewczęta, 62,5% stanowiły osoby rasy białej, 15,1% osoby rasy żółtej (azjatyckiej) i 12,0% osoby rasy czarnej. W stanie wyjściowym u 46,2% pacjentów wyjściowy wynik oceny wg skali IGA wynosił 3 (umiarkowane AZS), u 53,8% wynosił 4 (ciężkie AZS), średnia wartość BSA wynosiła 56,5%, a 42,4% pacjentów stosowało wcześniej leki immunosupresyjne o działaniu ogólnym. Średni wyjściowy wskaźnik EASI w stanie wyjściowym wynosił 35,5, uśredniony wyjściowy tygodniowy wynik oceny świądu wg skali numerycznej (NRS, ang. *Numerical Rating Scale*) wynosił 7,6, wyjściowy średni wskaźnik oceny wyprysku zorientowanej na pacjenta (POEM, ang. *Patient Oriented Eczema Measure*) wynosił 21, wyjściowy średni wskaźnik jakości życia zależnego od dolegliwości skórnych u dzieci (CDLQI, ang. *Children Dermatology Life Quality Index*) wynosił 13,6. Ogólnie, 92,0% pacjentów miało co najmniej jedną, współistniejącą chorobę o podłożu alergicznym; 65,6% miało alergiczny nieżyt nosa; 53,6% miało astmę i 60,8% alergie pokarmowe. Równorzędnym pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z wynikiem IGA 0 lub 1 (skóra „czysta" lub „prawie czysta") z co najmniej 2-punktową poprawą oraz odsetek pacjentów ze wskaźnikiem EASI-75 (poprawa o co najmniej 75% wskaźnika EASI) po 16 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego.

Odpowiedź kliniczna

Wyniki oceny skuteczności stosowania po 16 tygodniach w badaniu młodzieży z atopowym zapaleniem skóry przedstawiono w Tabeli 9.

Tabela 9: Wyniki oceny skuteczności stosowania dupilumabu w badaniu młodzieży z atopowym zapaleniem skóry po 16 tygodniach (FAS)

	AD-1526 (FAS)[a]	
	Placebo	**Dupilumab 200 mg (<60 kg) i 300 mg (≥60 kg) co 2 tyg.**
Randomizowani pacjenci	**85[a]**	**82[a]**
IGA 0 lub 1[b], % pacjentów reagujących na leczenie[c]	2,4%	24,4%[d]
EASI-50, % pacjentów reagujących na leczenie[c]	12,9%	61,0%[d]
EASI-75, % pacjentów reagujących na leczenie[c]	8,2%	41,5%[d]
EASI-90, % pacjentów reagujących na leczenie[c]	2,4%	23,2%[d]
EASI, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE)	-23,6% (5,49)	-65,9%[d] (3,99)

Wynik oceny świądu wg skali NRS, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE)	-19,0% (4,09)	-47,9%[d] (3,43)
Wynik oceny świądu wg skali NRS (poprawa o ≥4 punkty), % pacjentów reagujących na leczenie[c]	4,8%	36,6%[d]
CDLQI, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE)	-5,1 (0,62)	-8,5[d] (0,50)
CDLQI, (poprawa o ≥6 punktów), % pacjentów reagujących na leczenie	19,7%	60,6%[e]
POEM, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1[d] (0,76)
POEM, (poprawa o ≥6 punktów), % pacjentów reagujących na leczenie	9,5%	63,4%[e]

[a] całkowita populacja objęta analizą statystyczną (FAS, ang. *Full Analysis Set*) obejmuje wszystkich randomizowanych pacjentów.
[b] pacjenta reagującego na leczenie zdefiniowano jako pacjenta z wynikiem 0 lub 1 wg skali IGA (skóra „czysta" lub „prawie czysta") ze zmniejszeniem o ≥2 punkty wyniku oceny wg skali IGA 0-4.
[c] pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe lub na temat których brakowało danych, uznawano za niereagujących na leczenie (58,8% i 20,7% odpowiednio w grupach placebo i dupilumabu).
[d] wartość p <0,0001(istotna statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności)
[e] nominalne wartości p<0,0001

U większego odsetka pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej placebo zastosowano leczenie ratunkowe (miejscowe kortykosteroidy, kortykosteroidy ogólnoustrojowe lub niesteroidowe leki immunosupresyjne o działaniu ogólnoustrojowym) w porównaniu z grupą otrzymującą dupilumab (odpowiednio 58,8% i 20,7%).

U istotnie większego odsetka pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej dupilumab uzyskano szybką poprawę wyniku oceny świądu wg skali NRS w porównaniu z placebo (co zdefiniowano jako poprawę o ≥4 punkty już po 4 tygodniach; p <0,001) i odsetek pacjentów reagujących na leczenie wg wyniku oceny świądu wg skali NRS zwiększał się przez cały okres leczenia.

W grupie stosującej dupilumab stwierdzono istotną poprawę objawów zgłaszanych przez pacjenta, wpływu AZS na sen i jakość życia związaną ze stanem zdrowia, co mierzono jako całkowitą wartość wskaźników odpowiednio POEM i CDLQI po 16 tygodniach w porównaniu z placebo.

Długoterminowa skuteczność dupilumabu u młodzieży z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, która uczestniczyła w poprzednich badaniach klinicznych dupilumabu, była oceniana w otwartym, rozszerzonym badaniu klinicznym (AD-1434). Dane z tego badania dotyczące skuteczności sugerują, że poprawa stanu klinicznego uzyskana w 16 tygodniu, utrzymywała się do 52 tygodnia.

Dzieci (w wieku od 6 do 11 lat)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu + MKS u dzieci oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo (AD-1652) z udziałem 367 uczestników w wieku od 6 do 11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry (AZS) określanym przez badaczy na 4 w skali IGA (skala od 0 do 4), EASI ≥21 (skala od 0 do 72) oraz minimalnej zajętej powierzchni ciała BSA ≥15%. Kwalifikujący się pacjenci włączeni do tego badania mieli wcześniej niewystarczającą odpowiedź na leki stosowane miejscowo. Do badania kwalifikowano pacjentów według początkowej masy ciała (<30 kg; ≥30 kg).

Pacjenci z grupy otrzymującej dupilumab Q2W + MKS o początkowej masie ciała <30 kg, otrzymali początkową dawkę 200 mg w 1. dniu, a następnie dawkę 100 mg Q2W od 2 do 14 tygodnia, a pacjenci z początkową masą ciała ≥30 kg otrzymali początkową dawkę 400 mg w 1. dniu, a następnie 200 mg Q2W od 2 do 14 tygodnia. Pacjenci w grupie otrzymującej dupilumab Q4W + MKS otrzymali

początkową dawkę 600 mg w 1. dniu, a następnie dawkę 300 mg Q4W od 4 do 12 tygodnia, niezależnie od początkowej masy ciała.

W przeprowadzonym badaniu, średni wiek wynosił 8,5 lat, średnia masa ciała 29,8 kg, 50,1% stanowiły dziewczęta, 69,2% stanowiły osoby rasy białej, 16,9% osoby rasy czarnej i 7,6% osoby rasy żółtej (azjatyckiej). W stanie wyjściowym średnia wartość BSA wynosiła 57,6%, a 16,9% pacjentów stosowało wcześniej niesteroidowe leki immunosupresyjne o działaniu ogólnym. Ponadto, w stanie wyjściowym średni wskaźnik EASI wynosił 37,9, uśredniony tygodniowy wynik najgorszego poziomu dziennej oceny świądu wynosił 7,8 w skali 0-10, średnia wyjściowa ocena SCORAD wynosiła 73,6, wyjściowy wynik POEM wynosił 20,9, a wyjściowy wynik CDLQI wynosił 15,1. Ogólnie, 91,7% pacjentów miało co najmniej jedną, współistniejącą chorobę o podłożu alergicznym; 64,4% miało alergie pokarmowe, 62,7% miało inne alergie, 60,2% miało alergiczny nieżyt nosa, a 46,7% miało astmę.

Równorzędnym pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z wynikiem IGA 0 lub 1 (skóra „czysta" lub „prawie czysta") przy co najmniej 2-punktowej poprawie oraz odsetek pacjentów ze wskaźnikiem EASI-75 (poprawa o co najmniej 75% wskaźnika EASI), w porównaniu do stanu wyjściowego po 16 tygodniach.

Odpowiedź kliniczna

Tabela 10 prezentuje wyniki według wyjściowej masy ciała dla zatwierdzonych schematów dawkowania.

Tabela 10: Wyniki oceny skuteczności stosowania dupilumabu + MKS w badaniu AD-1652 po 16 tygodniach (FAS)[a]

	Dupilumab 300 mg Q4W[d] + MKS	**Placebo + MKS**	**Dupilumab 200 mg Q2W[e] + MKS**	**Placebo + MKS**
	(N=122)	**(N=123)**	**(N=59)**	**(N=62)**
	≥15 kg	**≥15 kg**	**≥30 kg**	**≥30 kg**
IGA 0 lub 1[b], % pacjentów reagujących na leczenie[c]	32,8%[f]	11,4%	39,0%[h]	9,7%
EASI-50, % pacjentów reagujących na leczenie[c]	91,0%[f]	43,1%	86,4%[g]	43,5%
EASI-75, % pacjentów reagujących na leczenie[c]	69,7%[f]	26,8%	74,6%[g]	25,8%
EASI-90, % pacjentów reagujących na leczenie[c]	41,8%[f]	7,3%	35,6%[h]	8,1%
EASI, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE)	-82,1%[f] (2,37)	-48,6% (2,46)	-80,4%[g] (3,61)	-48,3% (3,63)
Wynik oceny świądu wg skali NRS, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE)	-54,6%[f] (2,89)	-25,9% (2,90)	-58,2%[g] (4,01)	-25,0% (3,95)
Wynik oceny świądu wg skali NRS (poprawa o ≥4 punkty), % pacjentów reagujących na leczenie[c]	50,8%[f]	12,3%	61,4%[g]	12,9%
CDLQI, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE)	-10,6[f] (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8[g] (0,63)	-5,6 (0,66)

CDLQI, (poprawa o ≥6 punktów), % pacjentów reagujących na leczenie	77,3%[g]	38,8%	80,8%[g]	35,8%
POEM, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE)	-13,6[f] (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6[g] (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, (poprawa o ≥6 punktów), % pacjentów reagujących na leczenie	81,7%[g]	32,0%	79,3%[g]	31,1%

[a]całkowita populacja objęta analizą statystyczną (FAS) obejmuje wszystkich randomizowanych pacjentów.
[b] pacjenta reagującego na leczenie zdefiniowano jako pacjenta z wynikiem 0 lub 1 wg skali IGA (skóra „czysta" lub „prawie czysta").
[c] pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe lub na temat których brakowało danych, uznawano za niereagujących na leczenie.
[d] pierwszego dnia pacjenci otrzymali 600 mg dupilumabu (patrz punkt 5.2).
[e] pierwszego dnia pacjenci otrzymali 400 mg (z początkową masą ciała ≥30 kg) dupilumabu.
[f]wartość p<0,0001 (istotna statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności)
[g]nominalna wartość p<0,0001
[h]nominalna wartość p=0,0002

U większego odsetka pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej dupilumab + MKS uzyskano szybką poprawę wyniku oceny świądu wg skali NRS w porównaniu z placebo (co zdefiniowano jako poprawę o ≥4 punkty już po 4 tygodniach).

W grupie stosującej dupilumab stwierdzono istotną poprawę objawów zgłaszanych przez pacjenta, wpływu AZS na sen i jakość życia związaną ze stanem zdrowia, co mierzono jako całkowitą wartość wskaźników POEM i CDLQI po 16 tygodniach w porównaniu z placebo.

Długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu + MKS u dzieci z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, które uczestniczyły w poprzednich badaniach klinicznych dupilumabu + MKS, oceniano w otwartym, rozszerzonym badaniu klinicznym (AD-1434). Dane z tego badania dotyczące skuteczności sugerują, że poprawa stanu klinicznego uzyskana w 16. tygodniu, utrzymywała się do 52 tygodnia. Niektórzy pacjenci otrzymujący dupilumab w dawce 300 mg Q4W + MKS wykazali dalsze korzyści kliniczne, gdy zwiększono dawkę do 200 mg Q2W + MKS. Profil bezpieczeństwa dupilumabu u tych pacjentów, obserwowany przez 52 tygodnie, był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w 16. tygodniu w badaniach AD-1526 i AD-1652.

Dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 5 lat)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu + MKS u dzieci oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo (AD-1539) z udziałem 162 uczestników w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry (populacja ITT), określonym na podstawie oceny z użyciem skali IGA ≥ 3 (w skali od 0 do 4), wskaźnika EASI ≥ 16 (w skali od 0 do 72) oraz minimalnej zajętej powierzchni ciała (BSA) ≥ 10. Spośród 162 pacjentów, 125 pacjentów miało ciężką postać AZS definiowaną na podstawie wyniku w skali IGA wynoszącego 4. Do tego badania kwalifikowano pacjentów z wcześniejszą niewystarczającą odpowiedzią na leki stosowane miejscowo. Pacjentów podzielono na grupy według wyjściowej masy ciała (≥ 5 do < 15 kg i ≥ 15 do < 30 kg).

Pacjenci w grupie przyjmującej dupilumab Q4W + MKS o wyjściowej masie ciała ≥ 5 do < 15 kg otrzymywali dawkę początkową 200 mg w 1 dniu, a następnie dawkę 200 mg Q4W od 4 do 12 tygodnia, a pacjenci o wyjściowej masie ciała ≥ 15 do < 30 kg otrzymywali dawkę początkową 300 mg w 1 dniu, a następnie 300 mg Q4W od 4 do 12 tygodnia. Pacjenci mogli otrzymać leczenie ratunkowe, o czym decydował badacz. Pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe, uznawano za niereagujących na leczenie.

W badaniu AD-1539 średni wiek wynosił 3,8 roku, średnia masa ciała 16,5 kg, 38,9% pacjentów stanowiły kobiety, 68,5% stanowiły osoby rasy białej, 18,5% osoby rasy czarnej, a 6,2% osoby rasy żółtej (azjatyckiej). W stanie wyjściowym średnia wartość BSA wynosiła 58,4%, a 15,5% pacjentów stosowało wcześniej niesteroidowe leki immunosupresyjne o działaniu ogólnym. Ponadto, w stanie wyjściowym średni wskaźnik EASI wynosił 34,1, a uśredniony tygodniowy wynik najgorszego poziomu dziennej oceny świądu wynosił 7,6 w skali 0-10. Ogółem 81,4% pacjentów miało co najmniej jedną współistniejącą chorobę o podłożu alergicznym; 68,3% miało alergie pokarmowe, 52,8% miało inne alergie, 44,1% miało alergiczny nieżyt nosa, a 25,5% miało astmę.

Te wyjściowe parametry choroby były porównywalne między populacją z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry oraz populacją z ciężkim atopowym zapaleniem skóry.

Równorzędnym pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z wynikiem IGA 0 lub 1 (skóra „czysta" lub „prawie czysta") z co najmniej 2-punktową poprawą oraz odsetek pacjentów ze wskaźnikiem EASI-75 (poprawa o co najmniej 75% wskaźnika EASI) po 16 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z wynikiem IGA 0 (czysta) lub 1 (prawie czysta) po 16 tygodniach.

Odpowiedź kliniczna

Wyniki skuteczności po 16 tygodniach dla AD-1539 przedstawiono w Tabeli 11.

Tabela 11: Wyniki skuteczności stosowania dupilumabu z jednoczesnym stosowaniem MKS w badaniu AD-1539 po 16 tygodniach (FAS)[a]

	Dupilumab 200 mg (od 5 do < 15kg) lub 300 mg (od 15 do < 30 kg) Q4W[d] + MKS (populacja ITT) (N=83)[a]	**Placebo + MKS (populacja ITT) (N=79)**	**Dupilumab 200 mg (od 5 do < 15kg) lub 300 mg (od 15 do < 30 kg) Q4W[d] + MKS (ciężkie AZS) (N=63)**	**Placebo + MKS (ciężkie AZS) (N=62)**
IGA 0 lub 1[b,c]	27,7%[e]	3,9%	14,3%[f]	1,7%
EASI-50, % pacjentów reagujących na leczenie[c]	68,7%[e]	20,2%	60,3%[g]	19,2%
EASI-75[c]	53,0%[e]	10,7%	46,0%[g]	7,2%
EASI-90[c]	25,3%[e]	2,8%	15,9%[h]	0%
EASI, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/-SE)	-70,0%[e] (4,85)	-19,6% (5,13)	-55,4%[g] (5,01)	-10,3% (5,16)
Największe nasilenie świądu wg skali NRS, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/-SE)*	-49,4%[e] (5,03)	-2,2% (5,22)	-41,8[g] (5,35)	0,5 (5,40)
Największe nasilenie świądu w skali NRS, (poprawa o ≥4 punkty)[c] *	48,1%[e]	8,9%	42,3%[i]	8,8%
Wynik oceny jakości snu wg skali NRS, średnia zmiana w	2,0[e] (0,25)	0,3 (0,26)	1,7[g] (0,25)	0,2 (0,25)

stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/-SE)*				
Wynik oceny bólu skóry w skali NRS, średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/-SE)*	-3,9[e] (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4[g] (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/-SE)*	-12,9[e] (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6[g] (0,93)	-2,5 (0,95)

[a] Całkowita populacja objęta analizą statystyczną (FAS) obejmuje wszystkich randomizowanych pacjentów.
[b] Pacjenta reagującego na leczenie zdefiniowano jako pacjenta z wynikiem 0 lub 1 wg skali IGA (skóra „czysta" lub „prawie czysta").
[c] Pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe (62% i 19% w odpowiednio w grupie placebo i dupilumabu) lub na temat których brakowało danych, uznawano za niereagujących na leczenie
[d] Pierwszego dnia pacjenci otrzymali 200 mg (5 do <15 kg) lub 300 mg (15 do <30 kg) dupilumabu.
[e] wartość p< 0,0001,[f] nominalna wartość p< 0,05, [g] nominalna wartość p < 0,0001, [h] nominalna wartość p< 0,005, [i] nominalna wartość p< 0,001
*Wynik zgłoszony przez opiekuna

U istotnie większego odsetka pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej dupilumab + MKS uzyskano szybką poprawę najgorszego świądu wg skali NRS (co zdefiniowano jako poprawę o ≥ 4 punkty już po 3 tygodniach, nominalne p< 0,005), w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo + MKS, a odsetek pacjentów reagujących na leczenie najgorszego świądu wg skali NRS zwiększał się przez cały okres leczenia.

W tym badaniu dupilumab istotnie poprawił jakość życia związaną ze stanem zdrowia mierzoną za pomocą wskaźników CDLQI (u 85 pacjentów w wieku od 4 do 5 lat) i IDQOL (u 77 pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 3 lat). W populacji ITT większe średnie zmiany wskaźników CDLQI i IDQOL obliczone metodą LS w stosunku do stanu wyjściowego po 16 tygodniach zaobserwowano odpowiednio w grupie dupilumab + MKS (-10,0 i -10,9) w porównaniu z grupą placebo + MKS (-2,5 i -2,0), (p< 0,0001). Podobną poprawę zarówno wskaźnika CDLQI, jak i IDQOL obserwowano w populacji chorych z ciężką postacią AZS.

Długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu + MKS u dzieci z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, które uczestniczyły w poprzednich badaniach klinicznych dupilumabu + MKS, oceniono w otwartym, rozszerzonym badaniu klinicznym (AD-1434). Dane dotyczące skuteczności uzyskane w tym badaniu sugerują, że poprawa stanu klinicznego uzyskana w 16 tygodniu utrzymywała się do 52 tygodnia. Profil bezpieczeństwa dupilumabu u tych pacjentów obserwowany przez 52 tygodnie był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w 16 tygodniu w badaniu AD-1539.

<u>Atopowe zapalenie skóry dłoni i stóp (dorośli i młodzież)</u>

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w 16-tygodniowym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, kontrolowanym placebo (AD-1924) z udziałem 133 pacjentów dorosłych oraz młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry dłoni i stóp, określonym na podstawie oceny z użyciem skali IGA (dłonie i stopy) ≥3 (skala od 0 do 4) oraz wyniku oceny maksymalnego świądu dłoni i stóp wg skali numerycznej (NRS) dla maksymalnego nasilenia swędzenia ≥4 (skala od 0 do 10). Kwalifikujący się pacjenci mieli wcześniej niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na leczenie atopowego zapalenia skóry dłoni i stóp lekami stosowanymi miejscowo.

W badaniu AD-1924, 38% pacjentów stanowili mężczyźni, 80% pacjentów było rasy białej, 72% uczestników miało wyjściowy wynik wg skali IGA (dłonie i stopy) wynoszący 3 (umiarkowane atopowe zapalenie skóry dłoni i stóp), a 28% pacjentów miało wyjściowy wynik wg skali IGA (dłonie

i stopy) wynoszący 4 (ciężkie atopowe zapalenie skóry dłoni i stóp). Uśredniony wyjściowy tygodniowy wynik oceny maksymalnego świądu dłoni i stóp wg skali NRS wynosił 7,1.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z wynikiem IGA dłoni i stóp 0 (skóra „czysta") lub 1 (skóra „prawie czysta") w 16 tygodniu. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym było zmniejszenie swędzenia mierzonego za pomocą wyniku oceny maksymalnego świądu dłoni i stóp wg skali NRS (poprawa o ≥4 punkty). Inne wyniki zgłaszane przez pacjentów obejmowały ocenę bólu skóry dłoni i stóp wg skali NRS (0-10), jakość snu wg skali NRS (0-10), jakość życia wg kwestionariusza wyprysku dłoni (0-117) (QoLHEQ, ang. *Quality of life in Hand Eczema Questionnaire*) oraz ocenę pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej (WPAI, ang. *work productivity and activity impairment*) (0-100%).

Odsetek pacjentów z wynikiem IGA (dłonie i stopy) od 0 do 1 wynosił 40,3% w grupie dupilumabu i 16,7% w grupie placebo (różnica skuteczności 23,6, 95% CI: 8,84; 38,42) w 16 tygodniu. Odsetek pacjentów z poprawą (zmniejszeniem) uśrednionego tygodniowego wyniku oceny maksymalnego świądu dłoni i stóp wg skali NRS ≥4 wynosił 52,2% w grupie dupilumabu i 13,6% w grupie placebo (różnica skuteczności 38,6, 95% CI: 24,06, 53,15) w 16 tygodniu.

Większą poprawę w zakresie bólu skóry dłoni i stóp wg skali NRS, jakości snu wg skali NRS, wyników QoLHEQ i WPAI całkowitego pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej po 16 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego zaobserwowano w grupie otrzymującej dupilumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (średnia zmiana obliczona metodą LS w grupie dupilumabu w porównaniu z placebo wynosiła odpowiednio: -4,66 i -1,93 [p < 0,0001], 0,88 i -0,00 [p < 0,05], -40,28 i -16,18 [p < 0,0001], -38,57% i -22,83% [nominalna p < 0,001] oraz -36,39% i -21,26% [nominalna p < 0,001]).

Dorośli z atopowym zapaleniem skóry

Dane kliniczne dotyczące dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla dawki 300 mg dupilumabu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w astmie

Program rozwoju astmy obejmował trzy randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, prowadzone w grupach równoległych, wieloośrodkowe badania (DRI12544, QUEST i VENTURE), trwające od 24 do 52 tygodni leczenia, w których wzięło udział łącznie 2888 pacjentów (w wieku 12 lat i starszych). Pacjenci byli kwalifikowani bez wymagania minimalnego, wyjściowego poziomu eozynofilów we krwi lub innego biomarkera zapalnego typu 2 (np. FeNO lub IgE). Wytyczne leczenia astmy definiują zapalenie typu 2 jako eozynofilia ≥150 komórek/mikrolitr i (lub) FeNO ≥20 ppb. W badaniach DRI12544 i QUEST, wcześniej określone analizy podgrup obejmowały liczbę eozynofilów we krwi ≥150 i ≥300 komórek/mikrolitr, FeNO ≥25 i ≥50 ppb.

DRI12544 było 24-tygodniowym badaniem z zastosowaniem różnych dawek, które obejmowało 776 pacjentów (w wieku 18 lat i starszych). Dupilumab był oceniany w porównaniu z placebo u dorosłych pacjentów z astmą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, przy stosowaniu średnich do dużych dawek kortykosteroidu wziewnego i długodziałającego beta-agonisty. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana wartości wyjściowej natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (l) (FEV_1, ang. *Forced expiratory volume in 1 second*) w stosunku do 12 tygodnia. Określono również roczny wskaźnik ciężkich zaostrzeń astmy w trakcie 24-tygodniowego okresu leczenia kontrolowanego placebo. Wyniki oceniano w całej populacji oraz w podgrupach, na podstawie wyjściowej liczby eozynofilów we krwi.

QUEST było 52-tygodniowym badaniem potwierdzającym, które obejmowało 1902 pacjentów (w wieku 12 lat i starszych). Dupilumab był oceniany w porównaniu z placebo u 107 uczestników z grupy młodzieży i 1795 dorosłych pacjentów z przewlekłą astmą, przy stosowaniu średnich do dużych

dawek kortykosteroidu wziewnego (wGKS) i drugiego leku kontrolującego. Pacjenci wymagający trzeciego leku kontrolującego mogli wziąć udział w tym badaniu. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były przeliczone na rok częstości występowania przypadków ciężkich zaostrzeń w ciągu 52-tygodniowego okresu kontrolowanego placebo i zmiana w stosunku do wartości wyjściowej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela FEV_1 w 12 tygodniu, w całej populacji (nieograniczonej co do minimalnego, wyjściowego poziomu eozynofilów lub innego biomarkera zapalnego typu 2) i w podgrupach wg wyjściowej liczby eozynofilów we krwi i wyjściowej wartości FeNO.

VENTURE było 24-tygodniowym badaniem dotyczącym redukcji doustnych kortykosteroidów, nieograniczone poziomem wyjściowym biomarkerów zapalnych typu 2, które obejmowało 210 pacjentów z astmą, wymagających codziennego przyjmowania doustnych kortykosteroidów, oprócz regularnego stosowania kortykosteroidów wziewnych w dużych dawkach i dodatkowego leku kontrolującego. Dawki kortykosteroidu doustnego (OCS, ang. *Oral Corticosteroid*) zoptymalizowano w trakcie badań przesiewowych. W trakcie badania pacjenci kontynuowali przyjmowanie dotychczasowych leków na astmę; jednak dawka OCS była zmniejszana co 4 tygodnie w trakcie fazy redukcji OCS (tydzień 4-20), o ile astma była kontrolowana. Pierwszorzędowym punktem końcowym było procentowe zmniejszenie doustnej dawki kortykosteroidów, oceniane w całej populacji w oparciu o porównanie doustnej dawki kortykosteroidu w 20 do 24 tygodniu, kiedy astma była kontrolowana z uprzednio zoptymalizowaną (w punkcie wyjściowym) dawką doustnego kortykosteroidu.

Parametry demograficzne i charakterystykę stanu wyjściowego tych 3 badań przedstawiono w Tabeli 12 poniżej.

Tabela 12: Dane demograficzne i charakterystyka stanu wyjściowego w badaniach astmy

Parametr	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n=210)
Średni wiek (w latach) (SD)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% kobiet	63,1	62,9	60,5
% pacjentów rasy białej	78,2	82,9	93,8
Okres występowania astmy (w latach), średnia ± SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Nigdy niepalący (%)	77,4	80,7	80,5
Średnia zaostrzeń w poprzednim roku ± SD	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Duże dawki wGKS (%)[a]	49,5	51,5	88,6
FEV_1 (l) przed podaniem dawki leku w punkcie wyjściowym ± SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Średni procent przewidywanej wartości FEV_1 w punkcie wyjściowym (%) (± SD)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% odwracalności (± SD)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Średni wynik ACQ-5 (± SD)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Średni wynik AQLQ (± SD)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Całkowita historia chorób atopowych % (AD %, NP %, AR %)	72,9 (8,0, 10,6, 61,7)	77,7 (10,3, 12,7, 68,6)	72,4 (7,6, 21,0, 55,7)
Średnia FeNO ppb (± SD)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% pacjentów ze stężeniem FeNO ppb ≥25	49,9	49,6	54,3

≥50	21,6	20,5	25,2
Średnia całkowita IgE j.m./ml (± SD)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Średnia liczba eozynofilów w punkcie wyjściowym (± SD) komórek/mikrolitr	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% pacjentów z liczbą EOS ≥150 komórek/mikrolitr ≥300 komórek/mikrolitr	 77,8 41,9	 71,4 43,7	 71,4 42,4

wGKS = wziewny kortykosteroid; FEV1 = natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; ACQ-5 = Kwestionariusz Kontroli Astmy-5; AQLQ = Kwestionariusz Jakości Życia w Astmie; AD = atopowe zapalenie skóry; NP = polipowatość nosa; AR = alergiczne zapalenie nosa; FeNO = frakcja wydychanego tlenku azotu; EOS = liczba eozynofilów we krwi
[a]populacja w badaniach dupilumabu obejmowała pacjentów z średnimi i dużymi dawkami wGKS. Średnią dawkę wGKS określono jako równą 500 µg flutykazonu lub równoważną jego dobowej dawce.

Zaostrzenia

W ogólnej populacji pacjentów uczestniczących w badaniach DRI12544 i QUEST, pacjenci przyjmujący dupilumab w dawce 200 mg lub 300 mg co dwa tygodnie, wykazywali znaczne zmniejszenie częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy w porównaniu z placebo. W przypadku pacjentów z wyższymi wyjściowymi poziomami biomarkerów zapalenia typu 2, takich jak poziom eozynofilów lub FeNO zmniejszenie zaostrzeń było większe (Tabela 13 i Tabela 14).

Tabela 13: Częstość występowania ciężkich zaostrzeń w badaniach DRI12544 i QUEST (poziomy eozynofilów we krwi w stanie wyjściowym ≥150 i ≥300 komórek/mikrolitr)

Leczenie	**Poziom eozynofilów (EOS) we krwi w punkcie wyjściowym**							
	≥150 komórek/mikrolitr				**≥300 komórek/mikrolitr**			
	Zaostrzenia w ciągu roku			**% redukcji**	**Zaostrzenia w ciągu roku**			**% redukcji**
	N	**Częstość (95% CI)**	**Współczynnik częstości (95%CI)**		**N**	**Częstość (95% CI)**	**Współczynnik częstości (95%CI)**	
Wszystkie ciężkie zaostrzenia								
Badanie DRI12544								
Dupilumab200 mg Q2W	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%
Dupilumab300 mg Q2W	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)		
Badanie QUEST								
Dupilumab200 mg Q2W	437	0,45 (0,37; 0,54)	0,44[f] (0,34; 0,58)	56%	264	0,37 (0,29; 0,48)	0,34[f] (0,24; 0,48)	66%
Placebo	232	1,01 (0,81; 1,25)			148	1,08 (0,85; 1,38)		
Dupilumab300 mg Q2W	452	0,43 (0,36; 0,53)	0,40[e] (0,31; 0,53)	60%	277	0,40 (0,32; 0,51)	0,33[e] (0,23; 0,45)	67%
Placebo	237	1,08 (0,88; 1,33)			142	1,24 (0,97; 1,57)		

[a]wartość p = 0,0003, [b]wartość p = 0,0001, [c]wartość p = 0,0116, [d]wartość p = 0,0024, [e]wartość p <0,0001(wszystkie istotne statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności), [f]nominalna wartość p<0,0001

Tabela 14: **Częstość występowania ciężkich zaostrzeń w badaniu QUEST, określona przez wyjściowy poziom FeNO w podgrupach**

Leczenie	Zaostrzenia w ciągu roku			% redukcji
	N	Częstość (95% CI)	Współczynnik częstości (95%CI)	
FeNO ≥25 ppb				
Dupilumab 200 mg Q2W	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 Q2W	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 Q2W	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 Q2W	124	0,39 (0,27; 0,558)	0,31 (0,19;0,49)[a]	69%
Placebo	75	1,27 (0,90;1,80)		

[a] nominalna wartość p<0,0001

Według analizy połączonych danych z badań DRI12544 i QUEST doszło do zmniejszenia częstości hospitalizacji i (lub) wizyt na oddziale ratunkowym z powodu ciężkich zaostrzeń o 25,5% i 46,9% po stosowaniu dupilumabu w dawce odpowiednio 200 mg lub 300 mg co drugi tydzień.

Czynność płuc

Klinicznie istotne zwiększenie FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela zaobserwowano w 12 tygodniu badania DRI12544 i QUEST. Stwierdzono większe wartości poprawy FEV_1 u pacjentów z większymi wyjściowymi wynikami oznaczeń biomarkerów zapalnych typu 2 (takich jak liczba eozynofilów we krwi lub FeNO) (Tabela 15 i Tabela 16).

Znacząca poprawa FEV_1 była obserwowana już w drugim tygodniu po zastosowaniu pierwszej dawki dupilumabu, zarówno dla dawki 200 mg jak i 300 mg i utrzymywała się do 24 tygodnia (DRI12544) i 52 tygodnia w badaniu QUEST (patrz Rycina 1).

Rycina 1: Średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela FEV_1 (l) w czasie (eozynofile w stanie wyjściowym ≥150 i ≥300 komórek/mikrolitr i FeNO ≥25 ppb) w badaniu QUEST

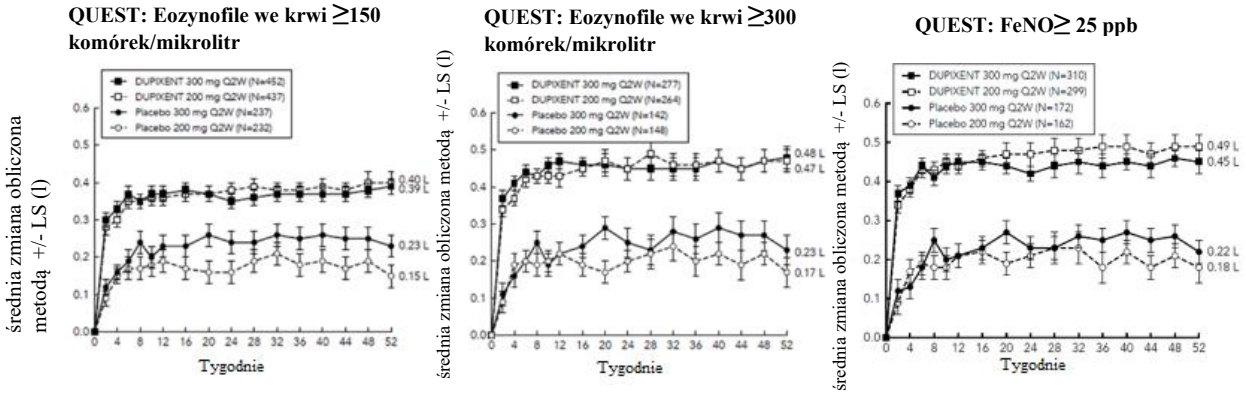


Tabela 15: Średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela FEV_1 (l) w 12 tygodniu w badaniu DRI12544 i QUEST (wyjściowy poziom eozynofilów we krwi ≥150 i ≥300 komórek/mikrolitr)

Leczenie	**Poziom eozynofilów (EOS) we krwi w punkcie wyjściowym**					
	≥150 komórek/mikrolitr			**≥300 komórek/mikrolitr**		
	N	**Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS l (%)**	**Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI)**	**N**	**Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS l (%)**	**Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI)**
Badanie DRI12544						
Dupilumab 200 mg Q2W	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 Q2W	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)	
Badanie QUEST						
Dupilumab 200 mg Q2W	437	0,36 (23,6)	0,17[f] (0,11; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21[f] (0,13; 0,29)
Placebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumab 300 mg Q2W	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]wartość p<0,0001, [b]wartość p=0,0004, [c]wartość p=0,0008, [d]wartość p=0,0063, [e]wartość p<0,0001 (wszystkie istotne statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności), [f]nominalna wartość p<0,0001

Tabela 16: Średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela FEV_1 (l) w 12 i 52 tygodniu w badaniu QUEST, określona przez wyjściowy poziom FeNO w podgrupach

Leczenie		W 12 tygodniu		W 52 tygodniu	
	N	Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS l (%)	Średnia różnica wobec placebo obliczona metodą LS (95% CI)	Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS l (%)	Średnia różnica wobec placebo obliczona metodą LS (95% CI)
FeNO ≥25 ppb					
Dupilumab 200 mg Q2W	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 Q2W	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 Q2W	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 Q2W	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] nominalna wartość p <0,0001

Jakość życia/punkty końcowe oceniane przez pacjentów z astmą

Określone wcześniej drugorzędowe punkty końcowe, odsetek odpowiedzi ACQ-5 i AQLQ(S) były analizowane w 24 tygodniu (DRI12544 i VENTURE) i w 52 tygodniu (QUEST, Tabela 17). Wskaźniki odpowiedzi określono jako poprawę wyniku o 0,5 lub więcej (zakres skali 0-6 dla ACQ-5 i 1-7 dla AQLQ(S)). Poprawy punktów ACQ-5 i AQLQ(S) zaobserwowano już w drugim tygodniu i utrzymywały się przez 24 tygodnie w badaniu DRI12544 i przez 52 tygodnie w badaniu QUEST. Podobne wyniki zaobserwowano w badaniu VENTURE.

Tabela 17: Odsetek pacjentów reagujących na leczenie wg ACQ-5 i AQLQ(S) po 52 tygodniach w badaniu QUEST

PRO	Leczenie	Poziom eozynofilów (EOS) ≥150 komórek/mikrolitr		Poziom eozynofilów (EOS) ≥300 komórek/mikrolitr		FeNO ≥25 ppb	
		N	Wskaźnik odpowiedzi %	N	Wskaźnik odpowiedzi (%)	N	Wskaźnik odpowiedzi (%)
ACQ-5	Dupilumab 200 mg Q2W	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 300 mg Q2W	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg Q2W	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumab 300 mg Q2W	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Badanie redukcji doustnych kortykosteroidów (VENTURE)

Badanie VENTURE oceniało wpływ dupilumabu na zmniejszenie stosowania podtrzymujących, doustnych kortykosteroidów. Charakterystykę wyjściową przedstawiono w Tabeli 12. Wszyscy pacjenci stosowali kortykosteroidy doustne przez co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania. Średnia stosowania doustnych kortykosteroidów na poziomie wyjściowym wynosiła 11,75 mg w grupie placebo i 10,75 mg w grupie otrzymującej dupilumab.

W tym 24-tygodniowym badaniu, zaostrzenia astmy (zdefiniowane jako przemijające zwiększenie dawki doustnego kortykosteroidu przez co najmniej 3 dni) zostały zredukowane o 59% u pacjentów otrzymujących dupilumab w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (częstość w ciągu roku na poziomie 0,65 i 1,60 odpowiednio dla grupy przyjmującej dupilumab i placebo; współczynnik częstości 0,41 [95% CI 0,26; 0,63]) oraz poprawa FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w stosunku do stanu wyjściowego do 24 tygodnia były większe u pacjentów otrzymujących dupilumab w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (średnia różnica dla dupilumabu wobec placebo obliczona metodą LS na poziomie 0,22 l [95% CI: 0,09 do 0,34 l]). Wpływ na czynność płuc, doustny steroid i zmniejszenie zaostrzeń były podobne, niezależnie od poziomów wyjściowych biomarkerów zapalnych typu 2 (np. eozynofile we krwi, FeNO). ACQ-5 i AQLQ(S) również zostały ocenione w badaniu VENTURE i wykazały poprawy podobne do tych w badaniu QUEST.

Wyniki dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu VENTURE przedstawiono w Tabeli 18.

Tabela 18: Wpływ dupilumabu na redukcję dawki OCS w badaniu VENTURE (poziom eozynofilów we krwi w stanie wyjściowym ≥150 i ≥300 komórek/mikrolitr i FeNO ≥25 ppb)

	Poziom eozynofilów (EOS) we krwi w stanie wyjściowym ≥150 komórek/mikrolitr		**Poziom eozynofilów (EOS) we krwi w stanie wyjściowym ≥ 300 komórek/mikrolitr**		**FeNO ≥25 ppb**	
	Dupilumab 300 mg Q2W N=81	**Placebo N=69**	**Dupilumab 300 mg Q2W N=48**	**Placebo N=41**	**Dupilumab 300 mg Q2W N=57**	**Placebo N=57**
Pierwszorzędowy punkt końcowy (tydzień 24)						
Procent redukcji OCS w stosunku do stanu wyjściowego						
Średnia całkowita procentowej redukcji w stosunku do stanu wyjściowego (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Różnica (% [95% CI]) (Dupilumab wobec placebo)	29,39[b] (15,67; 43,12)		36,83[b] (18,94; 54,71)		34,53[b] (19,08; 49,97)	
Uśredniona % redukcja dobowej dawki OCS w stosunku do stanu wyjściowego	100	50	100	50	100	50
Procentowa redukcja w stosunku do stanu wyjściowego						
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
Brak redukcji lub jakiegokolwiek zwiększenia dawki OCS lub wycofanie z badania	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3

Drugorzędowy punkt końcowy (tydzień 24)[a]						
Odsetek pacjentów osiągających redukcję dawki OCS do <5 mg/dobę	77	44	84	40	79	34
Iloraz szans (95% CI)	4,29[c] (2,04; 9,04)		8,04[d] (2,71; 23,82)		7,21[b] (2,69; 19,28)	

[a]model oszacowany przez regresję logistyczną, [b] nominalna wartość p<0,0001, [c] nominalna wartość p=0,0001, [d] nominalna wartość p =0,0002

Długoterminowe, rozszerzone badanie (TRAVERSE)

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu oceniano w otwartym, rozszerzonym badaniu (TRAVERSE) u 2193 pacjentów dorosłych i 89 pacjentów z grupy młodzieży z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, w tym u 185 dorosłych z astmą zależną od doustnych kortykosteroidów, którzy brali udział we wcześniejszych badaniach klinicznych dupilumabu (DRI12544, QUEST i VENTURE) (patrz punkt 4.8). Skuteczność mierzona jako drugorzędowy punkt końcowy była podobna do skuteczności obserwowanej w głównych badaniach i utrzymywała się do 96 tygodni. U dorosłych z astmą zależną od doustnych kortykosteroidów nastąpiła trwała redukcja częstości zaostrzeń i poprawa czynności płuc w okresie do 96 tygodni, pomimo zmniejszenia dawki lub odstawienia doustnych kortykosteroidów.

Dzieci (w wieku od 6 do 11 lat, VOYAGE)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu u dzieci oceniano w 52-tygodniowym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo (VOYAGE) z udziałem 408 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy stosowali średnie lub duże dawki kortykosteroidu wziewnego (wGKS) i jednego leku kontrolującego lub stosowali duże dawki wGKS w monoterapii. Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej dupilumab (N=273) lub placebo (N=135) co dwa tygodnie odpowiednio na podstawie masy ciała ≤ 30 kg lub >30 kg. Skuteczność oceniono w populacji z zapaleniem typu 2 zdefiniowanym przez poziom eozynofilów ≥150 komórek/mikrolitr lub FeNO ≥20 ppb.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń w ciągu 52-tygodniowego okresu kontrolowanego placebo, a kluczowym drugorzędowym punktem końcowym była zmiana FEV_1 w stosunku do wartości wyjściowej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w 12 tygodniu. Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały średnią zmianę współczynnika odpowiedzi w ACQ-7-IA (ang. *Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered*) and PAQLQ(S)-IA (ang. *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities–Interviewer Administered*) w stosunku do wartości wyjściowej. Parametry demograficzne i charakterystykę stanu wyjściowego w badaniu VOYAGE przedstawiono w Tabeli 19 poniżej.

Tabela 19: Dane demograficzne i charakterystyka stanu wyjściowego w badaniu VOYAGE

Parametr	EOS ≥ 150 komórek/mikrolitr lub FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOS ≥ 300 komórek/mikrolitr (N = 259)
Średni wiek (w latach) (SD)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% kobiet	34,3	32,8
% pacjentów rasy białej	88,6	87,3
Średnia masa ciała (kg)	36,09	35,94
Średnia zaostrzeń w poprzednim roku ± SD	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)

Dawka wGKS (%) Średnia Duża	 55,7 43,4	 54,4 44,4
FEV_1 (L) przed podaniem dawki leku w punkcie wyjściowym (± SD)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Średni procent przewidywanej wartości FEV_1 (%) (± SD)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
% odwracalności (± SD)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Średni współczynnik odpowiedzi ACQ-7-IA (± SD)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Średni współczynnik odpowiedzi PAQLQ(S)-IA (± SD)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Całkowita historia chorób atopowych % (AD %, AR %)	94 (38,9; 82,6)	96,5 (44,4; 85,7)
Średnia całkowita IgE j.m./ml (± SD)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)
Średnia FeNO ppb (± SD)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% pacjentów ze stężeniem FeNO ≥ 20 ppb	58	64,1
Średnia liczba eozynofilów w punkcie wyjściowym (± SD) komórek/mikrolitr	570 (380)	710 (360)
% pacjentów z EOS ≥ 150 komórek/mikrolitr ≥ 300 komórek/mikrolitr	 94,6 74	 0 100

wGKS = wziewny kortykosteroid; FEV_1 = natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; ACQ-7-IA = Kwestionariusz Kontroli Astmy-7; PAQLQ(S)-IA = Pediatryczny Kwestionariusz Jakości Życia; AD = atopowe zapalenie skóry; AR = alergiczne zapalenie nosa; EOS = liczba eozynofilów we krwi: FeNO = frakcja wydychanego tlenku azotu

Dupilumab istotnie zmniejszył roczny wskaźnik częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy w trakcie 52-tygodniowego okresu leczenia, w porównaniu do placebo, w populacji z zapaleniem typu 2 i w populacji zdefiniowanej na podstawie wartości wyjściowej eozynofilów ≥300 komórek/mikrolitr lub wartości wyjściowej FeNO ≥20 ppb. Klinicznie istotną poprawę FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela zaobserwowano w 12 tygodniu badania. Poprawę zaobserwowano też dla wskaźnika odpowiedzi ACQ-7-IA i PAQLQ(S)-IA w 24 tygodniu i utrzymywała się ona w 52 tygodniu. Większe wskaźniki odpowiedzi ACQ-7-IA i PAQLQ(S)-IA w porównaniu z placebo zaobserwowano w 24 tygodniu. Wyniki skuteczności w badaniu VOYAGE przedstawiono w Tabeli 20.

W populacji z zapaleniem typu 2, średnia zmiana FEV_1, obliczona metodą LS, w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, w 12 tygodniu wynosiła 0,22 l w grupie otrzymującej dupilumab i 0,12 l w grupie placebo, przy średniej różnicy wobec placebo, obliczonej metodą LS, wynoszącej 0,10 l (95% CI: 0,04; 0,16). Efekt leczenia utrzymywał się w ciągu 52-tygodniowego okresu leczenia, ze średnią różnicą wobec placebo, obliczoną metodą LS, wynoszącą 0,17 l (95% Cl: 0,09; 0,24) w 52 tygodniu.

W populacji zdefiniowanej na podstawie wyjściowej wartości eozynofilów ≥ 300 komórek/mikrolitr, średnia zmiana FEV_1 w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w 12 tygodniu wynosiła 0,22 l w grupie otrzymującej dupilumab i 0,12 l w grupie placebo przy średniej różnicy wobec placebo, obliczonej metodą LS, wynoszącej 0,10 l (95% Cl: 0,03; 0,17). Efekt leczenia utrzymywał się w ciągu 52-tygodniowego okresu leczenia ze średnią różnicą wobec placebo, obliczoną metodą LS, wynoszącą 0,17 l (95% Cl: 0,09; 0,26) w 52 tygodniu.

W obu populacjach pierwszorzędowym wskaźnikiem skuteczności była szybka poprawa FEF 25-75% i FEV_1/FVC (początek różnicy zaobserwowano już w 2 tygodniu) i utrzymywała się ona w ciągu 52-tygodniowego okresu leczenia, patrz Tabela 20.

Tabela 20: Wskaźnik ciężkich zaostrzeń, średnia zmiana FEV_1 w stosunku do stanu wyjściowego, odsetek pacjentów reagujących na leczenie wg ACQ-7-IA i PAQLQ(S)-IA w badaniu VOYAGE

Leczenie	**EOS ≥ 150 komórek/mikrolitr lub FeNO ≥ 20 ppb**			**EOS ≥ 300 komórek/mikrolitr**			**FeNO ≥20 ppb**		
Roczny wskaźnik ciężkich zaostrzeń w okresie 52 tygodni									
	N	**Częstość (95% CI)**	**Współczynnik częstości (95% CI)**	**N**	**Częstość (95% CI)**	**Współczynnik częstości (95% CI)**	**N**	**Częstość (95% CI)**	**Współczynnik częstości (95% CI)**
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	236	0,305 (0,223; 0,416)	0,407[b] (0,274; 0,605)	175	0,235 (0,160; 0,345)	0,353[b] (0,222; 0,562)	141	0,271 (0,170; 0,432)	0,384[c] (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)	
Średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w procencie przewidywanej wartości FEV1 w 12 tygodniu									
	N	**Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS**	**Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI)**	**N**	**Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS**	**Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI)**	**N**	**Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS**	**Średnia zmiana w stosunku do placebo obliczona metodą (95% CI)**
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	229	10,53	5,21[c] (2,14; 8,27)	168	10,15	5,32[d] (1,76; 8,88)	141	11,36	6,74[d] (2,54; 10,93)
Placebo	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
Średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w procencie przewidywanej wartości FEF 25-75% w 12 tygodniu									
	N	**Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS**	**Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI)**	**N**	**Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS**	**Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI)**	**N**	**Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS**	**Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI)**
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	229	16,70	11,93[e] (7,44; 16,43)	168	16,91	13,92[e] (8,89; 18,95)	141	17,96	13,97[e] (8,30; 19,65)
Placebo	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
Średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w wartości FEV_1/FVC % w 12 tygodniu									
	N	**Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego**	**Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS**	**N**	**Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego**	**Średnia różnica w stosunku do placebo**	**N**	**Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego**	**Średnia różnica w stosunku do placebo**

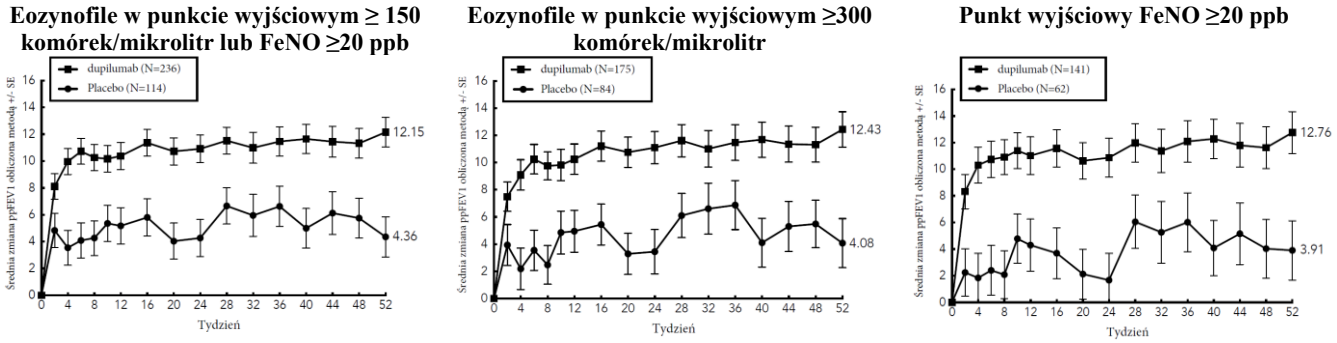
		obliczona metodą LS	(95% CI)		obliczona metodą LS	obliczona metodą LS (95% CI)		obliczona metodą LS	obliczona metodą LS (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	229	5,67	3,73[e] (2,25; 5,21)	168	6,10	4,63[e] (2,97; 6,29)	141	6,84	4,95[e] (3,08; 6,81)
Placebo	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
ACQ-7-IA w 24 tygodniu[a]									
	N	**Odsetek pacjentów reagujących na leczenie %**	**OR w porównaniu do placebo (95% CI)**	**N**	**Odsetek pacjentów reagujących na leczenie %**	**OR w porównaniu do placebo (95% CI)**	**N**	**Odsetek pacjentów reagujących na leczenie %**	**OR w porównaniu do placebo (95% CI)**
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	236	79,2	1,82[g] (1,02; 3,24)	175	80,6	2,79[f] (1,43; 5,44)	141	80,9	2,60[g] (1,21; 5,59)
Placebo	114	69.3		84	64,3		62	66,1	
PAQLQ(S)-IA w 24 tygodniu[a]									
	N	**Odsetek pacjentów reagujących na leczenie %**	**OR w porównaniu do placebo (95% CI)**	**N**	**Odsetek pacjentów reagujących na leczenie %**	**OR w porównaniu do placebo (95% CI)**	**N**	**Odsetek pacjentów reagujących na leczenie %**	**OR w porównaniu do placebo (95% CI)**
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥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] odsetek pacjentów reagujących na leczenie zdefiniowano jako poprawę wyniku o 0,5 lub więcej (zakres skali 0-6 dla ACQ-7-IA i 1-7 dla PAQLQ(S)); [b] wartość p <0,0001; [c] wartość p <0,001; [d] wartość p <0,01 (wszystkie istotne statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności); [e] nominalna wartość p <0,0001; [f] nominalna wartość p<0,01; [g] nominalna wartość p<0,05

Znaczącą poprawę procentu przewidywanej wartości FEV_1 obserwowano już w 2 tygodniu i utrzymywała się ona do 52 tygodnia w badaniu VOYAGE.

Poprawę procentu przewidywanej wartości FEV_1 w czasie w badaniu VOYAGE przedstawiono na Rycinie 2.

Rycina 2: Średnia zmiana procentu przewidywanej wartości FEV_1 (l) w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w czasie (eozynofile w punkcie wyjściowym ≥ 150 komórek/mikrolitr lub FeNO ≥20 ppb, eozynofile w punkcie wyjściowym ≥300 komórek/mikrolitr i punkt wyjściowy FeNO ≥20 ppb) w badaniu VOYAGE



W badaniu VOYAGE w populacji z zapaleniem typu 2, średnia roczna całkowita liczba cyklów leczenia kortykosteroidami z powodu astmy zmniejszyła się o 59,3% w porównaniu z placebo (0,350 [95% Cl: 0,256; 0,477] w porównaniu z 0,860 [95% Cl: 0,616; 1,200]). W populacji zdefiniowanej na podstawie wartości wyjściowej eozynofilów ≥300 komórek/mikrolitr, średnia roczna całkowita liczba cyklów leczenia kortykosteroidami z powodu astmy zmniejszyła się o 66,0% w porównaniu z placebo (0,274 [95% Cl: 0,188; 0,399] w porównaniu z 0,806 [95% Cl: 0,563; 1,154]).

Dupilumab poprawił ogólny stan zdrowia mierzony za pomocą europejskiej 5-wymiarowej wizualnej skali analogowej oceny jakości życia młodzieży (EQ-VAS, ang. *European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale*) zarówno w przypadku populacji z zapaleniem typu 2, jak i w populacji z wyjściową liczbą eozynofilów we krwi ≥300 komórek/mikrolitr w 52 tygodniu badania; średnia różnica LS w porównaniu z placebo wynosiła odpowiednio 4,73 (95% CI: 1,18; 8,28) i 3,38 (95% CI: -0,66; 7,43).

Dupilumab zmniejszał wpływ astmy u dzieci i młodzieży na jakość życia ich opiekunów mierzoną za pomocą Kwestionariusza Jakości Życia (PACQLQ, ang. *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*) zarówno w przypadku populacji z zapaleniem typu 2, jak i w populacji z wyjściową liczbą eozynofilów we krwi ≥300 komórek/mikrolitr w 52 tygodniu badania; średnia różnica, obliczona metodą LS, w porównaniu z placebo wyniosła odpowiednio 0,47 (95% CI: 0,22, 0,72) i 0,50 (95% CI: 0,21; 0,79).

Długoterminowe, rozszerzone badanie (EXCURSION)

Skuteczność dupilumabu, mierzoną jako drugorzędowy punkt końcowy, oceniano u 365 dzieci i młodzieży z astmą (w wieku od 6 do 11 lat) w długoterminowym, rozszerzonym badaniu (EXCURSION). Nastąpiła trwała redukcja częstości zaostrzeń wymagających hospitalizacji i (lub) wizyt na oddziale ratunkowym oraz zmniejszenie ekspozycji na doustne kortykosteroidy ogólnoustrojowe. Trwałą poprawę czynności płuc obserwowano w odniesieniu do wielu parametrów, w tym procentu przewidywanej wartości FEV_1, procentu przewidywanej wartości FVC, stosunku FEV_1/FVC i procentu przewidywanej wartości FEF 25-75%. Ponadto 75% pacjentów osiągnęło i (lub) utrzymało prawidłową czynność płuc przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela z procentem przewidywanej wartości FEV_1 > 80% przed zakończeniem badania EXCURSION. Skuteczność utrzymywała się przez łączny okres leczenia wynoszący do 104 tygodni (VOYAGE i EXCURSION).

<u>Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w eozynofilowym zapaleniu przełyku</u>

Dzieci w wieku od 1 r.ż. do 11 lat z EZP

Skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu oceniano u dzieci w wieku od 1 r.ż. do 11 lat z EZP w dwuetapowym badaniu trwającym do 52 tygodni (EoE KIDS, część A i część B). Do badań tych kwalifikowano pacjentów po stwierdzeniu nieskuteczności konwencjonalnej farmakoterapii

(inhibitorów pompy protonowej); 77,5% z nich otrzymywało inną konwencjonalną farmakoterapię (kortykosteroidy o działaniu miejscowym przyjmowane doustnie) przed włączeniem do badania, a u 53,5% pacjentów choroba nie była dostatecznie kontrolowana bądź występowała nietolerancja leczenia kortykosteroidami o działaniu miejscowym przyjmowanymi doustnie bądź występowały przeciwwskazania do ich stosowania. U kwalifikujących się pacjentów występowało ≥15 śródnabłonkowych eozynofilów w polu widzenia (EOS/wpw) pomimo leczenia inhibitorem pompy protonowej (IPP) przed rozpoczęciem lub w trakcie okresu przesiewowego, a także występowały objawy przedmiotowe i podmiotowe EZP w wywiadzie. Część A była 16-tygodniowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, wieloośrodkowym badaniem z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Część B była okresem kontynuacji aktywnego leczenia, oceniającym schematy stosowania dupilumabu przez dodatkowe 36 tygodni.

W części A oceniano dupilumab w porównaniu z placebo o identycznym wyglądzie w schematach dawkowania opartych na masie ciała (≥5 kg do <15 kg (100 mg Q2W), ≥15 kg do <30 kg (200 mg Q2W) i ≥30 kg do <60 kg (300 mg Q2W). Zalecany schemat dawkowania dupilumabu dla dzieci w wieku od 1 r.ż. do 11 lat o masie ciała ≥40 kg (300 mg QW) wybrano na podstawie symulacji z użyciem populacyjnego modelu farmakokinetycznego w celu dopasowania ekspozycji u pacjentów dorosłych i u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z EZP otrzymujących dawkę 300 mg QW, u których zaobserwowano skuteczność pod względem wpływu na obraz histologiczny oraz na objawy [patrz punkt 5.1 i punkt 5.2].

Do części A zakwalifikowano łącznie 71 pacjentów. Średni wiek wynosił 7 lat (zakres: od 1 r.ż. do 11 lat), mediana masy ciała wynosiła 24,8 kg, 74,6% pacjentów stanowili mężczyźni, 87,3% było rasy białej, 9,9% – rasy czarnej, a 1,4% – rasy azjatyckiej. Łącznie 55 pacjentów z części A kontynuowało udział w części B.

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności w części A był odsetek pacjentów osiągających remisję histologiczną zdefiniowaną jako maksymalna liczba śródnabłonkowych eozynofilów w przełyku ≤6 EOS/wpw w tygodniu 16. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek pacjentów osiągających maksymalną liczbę śródnabłonkowych eozynofilów w przełyku <15 EOS/wpw, a także zmiany w stosunku do stanu wyjściowego następujących parametrów: maksymalna liczba śródnabłonkowych eozynofilów w przełyku (EOS/wpw), bezwzględna zmiana średniego wyniku oceny nasilenia choroby wg systemu punktacji histologicznej (EoEHSS), bezwzględna zmiana średniego wyniku oceny stopnia zaawansowania choroby wg systemu EoEHSS, a także bezwzględna zmiana endoskopowej oceny referencyjnej EZP (EoE-EREFS). Wpływ na objawy przedmiotowe EZP mierzono za pomocą kwestionariuszy obserwatora; skala oceny objawów przedmiotowych/podmiotowych EZP przez opiekuna (PESQ-C) oceniała odsetek dni z co najmniej jednym objawem przedmiotowym EZP, a skala objawów eozynofilowego zapalenia przełyku u dzieci (PEESS) oceniała częstość występowania oraz nasilenie objawów przedmiotowych EZP.

Wyniki dotyczące skuteczności w części A przedstawiono w Tabeli 21 i poniżej.

Tabela 21: Wyniki oceny skuteczności dupilumabu po 16 tygodniach u pacjentów w wieku od 1 r.ż. do 11 lat z EZP (EoE KIDS, część A)

	Dupilumab[a] N=37	**Placebo N=34**	**Różnica w porównaniu z placebo (95% CI)**
Pierwszorzędowy punkt końcowy			
Odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję histologiczną (maksymalną liczbę	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19, 80,85)

śródnabłonkowych eozynofilów w przełyku ≤6 EOS/wpw), n (%)[b]			
Drugorzędowe punkty końcowe			
Odsetek pacjentów osiągających maksymalną liczbę śródnabłonkowych eozynofilów w przełyku ≤15 EOS/wpw, n (%)[b]	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07, 94,10)
Procentowa zmiana maksymalnej liczby śródnabłonkowych eozynofilów w przełyku (EOS/wpw) w stosunku do stanu wyjściowego, średnia obliczona metodą LS (SE)[c]	−86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	−107,07 (−139,25, −74,90)
Bezwzględna zmiana średniego wyniku oceny nasilenia choroby (0–3[d]) wg systemu punktacji histologicznej (EoEHSS) w stosunku do stanu wyjściowego, średnia obliczona metodą LS (SE)	−0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	−0,902 (−1,03, −0,77)
Bezwzględna zmiana średniego wyniku oceny zaawansowania choroby (0–3[d]) wg systemu EoEHSS w stosunku do stanu wyjściowego, średnia obliczona metodą LS (SE)	−0,835 (0,05)	0,048 (0,05)	−0,883 (−1,01, −0,76)
Bezwzględna zmiana endoskopowej oceny referencyjnej EZP (EoE-EREFS) (0–18[e]) w stosunku do stanu wyjściowego, średnia obliczona metodą LS (SE)	−3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	−3,8 (−4,94, −2,63)

[a] DUPIXENT oceniano w wielopoziomowych schematach dawkowania w zależności od masy ciała: ≥5 kg do <15 kg (100 mg Q2W), ≥15 kg do <30 kg (200 mg Q2W) i ≥30 kg do <60 kg (300 mg Q2W).
[b] W przypadku remisji histologicznej różnicę w odsetkach oszacowano przy użyciu metody Mantela-Haenszela, z uwzględnieniem korekty o wyjściową grupę masy ciała (≥5 kg do <15 kg, ≥15 kg do <30 kg i ≥30 kg do <60 kg).
[c] Różnicę w zmianie bezwzględnej lub procentowej oszacowano przy użyciu modelu ANCOVA z wartością wyjściową jako współzmienną oraz grupą leczenia, wyjściową grupą masy ciała (≥5 kg do <15 kg, ≥15 kg do <30 kg i ≥30 kg do <60 kg) jako czynnikami stałymi.
[d] Wyniki oceny wg systemu EoEHSS wynoszą od 0 do 3 punktów; wyższa liczba punktów oznacza większe nasilenie i większą rozległość zmian w badaniu histologicznym.
[e] Całkowite wyniki oceny wg systemu EoE-EREFS wynoszą od 0 do 18 punktów; wyższa liczba punktów oznacza gorsze wyniki oceny endoskopowej zapalenia i przebudowy tkankowej.

W części A większy odsetek pacjentów zrandomizowanych do grupy dupilumabu osiągnął remisję histologiczną (maksymalną liczbę śródnabłonkowych eozynofilów w przełyku ≤6 EOS/wpw) w porównaniu z placebo. Odsetek pacjentów z remisją histologiczną zaobserwowaną po 16 tygodniach leczenia w części A utrzymywał się przez 52 tygodnie w części B.

Liczbową poprawę odsetka dni z jednym lub więcej objawów EZP (PESQ-C) zaobserwowano po 16 tygodniach leczenia w części A i utrzymywała się ona przez 52 tygodnie w części B.

Nominalnie istotną poprawę w zakresie częstości występowania oraz nasilenia objawów EZP (PEESS-Caregiver) zaobserwowano po 16 tygodniach leczenia w części A. W części B nie wykonywano oceny przy użyciu skali PEESS-Caregiver.

Dorośli i młodzież z eozynofilowym zapaleniem przełyku

Dane kliniczne dotyczące dorosłych i młodzieży z eozynofilowym zapaleniem przełyku znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego dotyczącej dupilumabu w dawce 300 mg.

Skuteczność kliniczna w leczeniu przewlekłej pokrzywki spontanicznej (PPS)

Program badań rozwojowych nad leczeniem przewlekłej pokrzywki spontanicznej (PPS) obejmował trzy randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo 24-tygodniowe badania kliniczne prowadzone w grupach równoległych (badanie CUPID A, badanie CUPID B i badanie CUPID C). We wszystkich badaniach klinicznych dotyczących PPS, dupilumab był stosowany w połączeniu z lekami przeciwhistaminowymi H1. Skuteczność dupilumabu u pacjentów z PPS potwierdzono w badaniach CUPID A i C obejmujących pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzież (w wieku od 6 do 17 lat) z objawami utrzymującymi się pomimo stosowania leków przeciwhistaminowych H1, u których nie stosowano wcześniej leczenia anty-IgE. Bezpieczeństwo stosowania dupilumabu u pacjentów z PPS potwierdzają badania CUPID A, B i C. W badaniach CUPID pacjenci w grupie dupilumabu otrzymywali podskórne wstrzyknięcia dupilumabu w dawce 600 mg w dniu 1, a następnie w dawce 300 mg co dwa tygodnie (Q2W). Młodzież o masie ciała <60 kg otrzymywała dupilumab w dawce 400 mg w dniu 1, a następnie 200 mg co dwa tygodnie (Q2W).

Badania CUPID A i C

W badaniach CUPID A i C oceniano skuteczność dupilumabu u uczestników z PPS z objawami utrzymującymi się pomimo stosowania leków przeciwhistaminowych H1, u których nie stosowano wcześniej leczenia anty-IgE. Do tych badań włączono 289 pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy zostali przydzieleni losowo do grupy otrzymującej dupilumab co dwa tygodnie (N=144) lub placebo (N=145) w skojarzeniu z podstawową terapią przeciwhistaminową.

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności była zmiana w stosunku do stanu wyjściowego wyniku oceny w skali aktywności pokrzywki w ciągu 7 dni (UAS7) po 24 tygodniach. Nasilenie choroby mierzono za pomocą skali oceny aktywności pokrzywki w ciągu tygodnia (UAS7, zakres 0–42), która jest złożeniem tygodniowej oceny nasilenia świądu (ISS7, zakres 0–21) i tygodniowej oceny liczby bąbli pokrzywkowych (HSS7 zakres 0–21).

Głównym drugorzędowym punktem końcowym była zmiana wyniku oceny nasilenia świądu w trakcie 7 dni (ISS7) po 24 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego. Wynik w skali ISS7 zdefiniowano jako sumę dziennych ocen nasilenia świądu (ISS) zarejestrowanych o tej samej godzinie w okresie 7 dni, w zakresie od 0 do 21. Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę wyniku oceny nasilenia pokrzywki w ciągu 7 dni (HSS7) po 24 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego oraz odsetek pacjentów, u których osiągnięto UAS7≤6 i UAS7=0 po 24 tygodniach.

Dane demograficzne i charakterystykę wyjściową pacjentów w badaniach CUPID A i C przedstawiono w poniższej Tabeli 22.

Tabela 22: Dane demograficzne i charakterystyka stanu wyjściowego w badaniach CUPID A i C

Parametr	**Badanie CUPID A (N=138)**	**Badanie CUPID C (N=151)**	**Połączone populacje (N=289)**
Wiek (lata), średnia (SD)	41,3 (15,5)	44,7 (16,9)	43,1 (16,3)
% pacjentów płci męskiej	34,1	29,8	31,8
BMI (kg/m^2), średnia (SD)	27,67 (6,47)	26,81 (6,16)	27,22 (6,31)
Czas trwania choroby, średnia (SD)	5,7 (8,5)	6,5 (9,8)	6,1 (9,2)
Wyjściowy wynik w skali UAS7, średnia (SD)	31,3 (7,7)	28,3 (7,5)	29,8 (7,7)
Ciężka aktywność choroby PPS (UAS7 ≥28)	70,3	59,6	64,7

Wyjściowy wynik w skali ISS7, średnia (SD)	15,9 (4,0)	15,1 (3,8)	15,5 (3,9)
Wyjściowy wynik w skali HSS7, średnia (SD)	15,4 (4,3)	13,2 (4,7)	14,2 (4,7)
Wyjściowy wynik w skali UCT, średnia (SD)	3,7 (2,3)	5,2 (3,2)	4,5 (2,9)
Wyjściowe całkowite stężenie IgE (j.m./ml), mediana	101,0	107,3	103,0

Wyniki analizy pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniach CUPID A i C przedstawiono w Tabeli 23.

Tabela 23: Wyniki analizy pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniach CUPID A i C

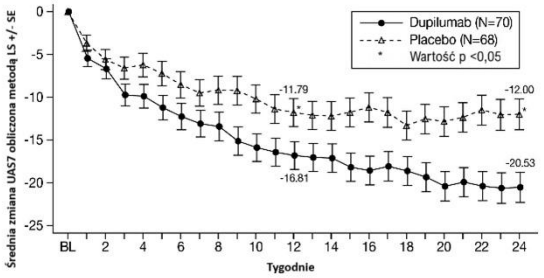
	BADANIE CUPID A			**Badanie CUPID C**		
	Dupilumab (N=70)	**Placebo (N=68)**	**Różnica (95% CI) dupilumab wobec placebo[b]**	**Dupilumab (N=74)**	**Placebo (N=77)**	**Różnica (95% CI) dupilumab wobec placebo[b]**
Pierwszorzędowy punkt końcowy						
Zmiana UAS7 po 24 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego[a]	-20,53 (1,76)	-12,00 (1,81)	-8,53 (-13,16, -3,90)	-15,86 (2,66)	-11,21 (2,65)	-4,65 (-8,65, -0,65)
Drugorzędowe punkty końcowe						
Zmiana ISS7 po 24 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego[a]	-10,24 (0,91)	-6,01 (0,94)	-4,23 (-6,63, -1,84)	-8,64 (1,41)	-6,10 (1,40)	-2,54 (-4,65, -0,43)
Zmiana HSS7 po 24 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego[a]	-10,28 (0,91)	-5,90 (0,93)	-4,38 (-6,78, -1,98)	-7,27 (1,32)	-5,11 (1,31)	-2,17 (-4,15, -0,19)
	Dupilumab (N=70)	**Placebo (N=68)**	**Iloraz szans (95% CI) dupilumab wobec placebo[b]**	**Dupilumab (N=74)**	**Placebo (N=77)**	**Iloraz szans (95% CI) dupilumab wobec placebo[b]**
Odsetek pacjentów z UAS7 ≤6 po 24 tygodniach[a]	32 (45,7)	16 (23,5)	2,848 (1,301, 6,234)	30 (40,5)	18 (23,4)	3,137 (1,371, 7,176)
Odsetek pacjentów z UAS7 = 0 po 24 tygodniach[a]	22 (31,4)	9 (13,2)	2,908 (1,173, 7,209)	22 (29,7)	14 (18,2)	2,677 (1,127, 6,359)

[a]Przedstawione wartości to obliczona metodą LS średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego (SE) w przypadku zmiennych ciągłych oraz liczba i odsetek osób odpowiadających na leczenie w przypadku zmiennych binarnych.
[b]Podana różnica to średnia różnica obliczona metodą LS w przypadku zmiennych ciągłych i iloraz szans w przypadku zmiennych binarnych.

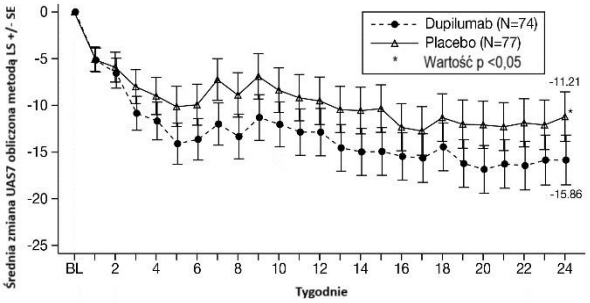
Leczenie dupilumabem prowadziło z czasem do poprawy UAS7 w 24-tygodniowym okresie leczenia (Rycina 3).

Rycina 3: Średnia zmiana UAS7 obliczona metodą LS w okresie do 24 tygodni w stosunku do stanu wyjściowego w badaniach CUPID A i C; populacja ITT

Ryc. 3a. Badanie A



Ryc. 3b. Badanie C



Obserwowano podobną poprawę HSS7 i ISS7 w okresie 24 tygodni.

Dzieci i młodzież

Atopowe zapalenie skóry
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dupilumabu określono u dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy oraz starszych z atopowym zapaleniem skóry. Stosowanie dupilumabu w tej grupie wiekowej jest poparte badaniem AD-1526, w którym uczestniczyło 251 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, badaniem AD-1652, w którym uczestniczyło 367 dzieci w wieku od 6 do 11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry oraz badaniem AD-1539, w którym uczestniczyło 162 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry (125 z nich miało ciężkie atopowe zapalenie skóry). Długotrwałe stosowanie jest poparte badaniem AD-1434, w którym wzięło udział 823 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do 17 lat, w tym 275 nastolatków, 368 dzieci w wieku od 6 do 11 lat oraz 180 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność były zasadniczo podobne u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, od 6 do 11 lat, młodzieży (od 12 do 17 lat) i dorosłych z atopowym zapaleniem skóry (patrz punkt 4.8). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci w wieku <6 miesięcy z atopowym zapaleniem skóry.

Astma
Do badania QUEST zakwalifikowano łącznie 107 uczestników z grupy młodzieży, w wieku od 12 do 17 lat z astmą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, otrzymujących dupilumab w dawce 200 mg (N=21) lub 300 mg (N=18) (lub odpowiadające dawki placebo 200 mg [N=34] lub 300 mg [N=34]) co dwa tygodnie. Skuteczność w odniesieniu do ciężkich zaostrzeń astmy i czynności płuc obserwowano zarówno u młodzieży jak i dorosłych. W przypadku obu dawek 200 mg i 300 mg podawanych co drugi tydzień zaobserwowano istotną poprawę FEV_1 (średnia zmiana po 12 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS) (odpowiednio 0,36 l i 0,27 l). Po stosowaniu dawki 200 mg co drugi tydzień u pacjentów dochodziło do redukcji częstości występowania ciężkich zaostrzeń podobnej do obserwowanej u dorosłych. Profil bezpieczeństwa u młodzieży był zasadniczo podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

Łącznie 89 uczestników z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego zakwalifikowano do otwartego, długoterminowego badania (TRAVERSE). W tym badaniu, skuteczność mierzona jako drugorzędowy punkt końcowy była podobna do skuteczności obserwowanej w głównych badaniach i utrzymywała się do 96 tygodni.

Łącznie 408 dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego zakwalifikowano do badania VOYAGE, w którym oceniono stosowanie dupilumabu w dawce 100 mg Q2W i w dawce 200 mg Q2W. Skuteczność dupilumabu w dawce 300 mg Q4W u dzieci w wieku od 6 do 11 lat oszacowano na podstawie skuteczności dawki 100 mg i 200 mg Q2W w badaniu VOYAGE oraz dawki 200 mg i 300 mg Q2W u dorosłych i młodzieży (badanie QUEST). Pacjenci, którzy ukończyli leczenie w badaniu VOYAGE, mogli uczestniczyć w otwartym, przedłużonym badaniu (EXCURSION). W tym badaniu 18 pacjentów (masa ciała ≥ 15 kg do < 30 kg) z 365 uczestników otrzymywało dawkę 300 mg Q4W, a profil bezpieczeństwa był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w badaniu VOYAGE. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci w wieku <6 lat z astmą.

Eozynofilowe zapalenie przełyku
Bezpieczeństwo i skuteczność dupilumabu w leczeniu EZP ustalono u dzieci i młodzieży w wieku od 1 r.ż. do 17 lat. Stosowanie dupilumabu w tej populacji jest poparte adekwatnymi i odpowiednio kontrolowanymi badaniami, jak też dodatkowymi danymi farmakokinetycznymi. Łącznie 72 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat otrzymywało dupilumab w dawce 300 mg QW albo placebo przez 24 tygodnie (w częściach A i B badania TREET). Wśród nich było 37 pacjentów leczonych dupilumabem w częściach A i B; 34 kontynuowało leczenie dawką 300 mg QW przez dodatkowe 28 tygodni (część C badania TREET). Łącznie 71 pacjentów w wieku od 1 r.ż. do 11 lat otrzymywało dupilumab w dawce 100 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q2W albo placebo przez 16 tygodni (w części A badania EoE KIDS). Wśród nich było 37 pacjentów leczonych dupilumabem w części A, z których wszyscy kontynuowali leczenie tymi schematami stosowania dupilumabu przez dodatkowe 36 tygodni (w części B badania EoE KIDS). Stosowanie dupilumabu w dawce 300 mg QW u pacjentów z EZP w wieku od 1 r.ż. do 11 lat i o masie ciała ≥40 kg jest również poparte populacyjną analizą farmakokinetyczną [patrz punkt 5.1]. Bezpieczeństwo i skuteczność dupilumabu u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży były podobne [patrz punkt 4.8 i punkt 5.1].

Przewlekła pokrzywka spontaniczna

Bezpieczeństwo i skuteczność dupilumabu w leczeniu PPS ustalono u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat.
Bezpieczeństwo i skuteczność dupilumabu w leczeniu PPS nie zostało ustalone u dzieci i młodzieży w wieku <2 lat [patrz punkt 4.2].

Do badań CUPID A, B i C włączono łącznie 12 młodocianych uczestników w wieku od 12 do 17 lat z PPS, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 200 mg co 2 tygodnie (w przypadku masy ciała od 30 kg do <60 kg), dupilumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie (w przypadku masy ciała ≥60 kg) lub placebo. Skuteczność dupilumabu w leczeniu PPS u młodzieży opiera się na ekstrapolacji skuteczności u dorosłych z tym schorzeniem. Zalecane dawkowanie u młodzieży ustala się w przeliczeniu na masę ciała.

Do badań CUPID (A i C) i PKM16982 włączono łącznie 20 uczestników z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 11 lat z PPS. 18 dzieci otrzymywało dupilumab [w dawce 200 mg co 4 tygodnie (w przypadku masy ciała od 5 kg do <15 kg), 300 mg co 4 tygodnie (w przypadku masy ciała od 15 kg do <30 kg) lub 200 mg co 2 tygodnie (w przypadku masy ciała od 30 kg do <60 kg)], a dwoje otrzymywało placebo. Skuteczność dupilumabu w leczeniu PPS u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 11 lat opiera się na ekstrapolacji skuteczności u dorosłych z tym schorzeniem. Zalecane dawkowanie u dzieci i młodzieży ustala się w przeliczeniu na masę ciała.

Skuteczność dupilumabu w leczeniu PPS u dzieci w wieku od 2 do 11 lat jest dodatkowo potwierdzona wynikami badania PKM16982, do którego włączono 15 pacjentów, którzy otrzymywali 200 mg co 4 tygodnie (N=1), 300 mg co 4 tygodnie (N=6) lub 200 mg co dwa tygodnie (N=8).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań dupilumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu astmy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2). Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań z dupilumabem we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu polipów nosa,

świerzbiączki guzkowej, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz pemfigoidu pęcherzowego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka dupilumabu jest podobna u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą, EZP i PPS.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym (sc.) pojedynczej dawki 75-600 mg dupilumabu osobom dorosłym, mediana czasu do uzyskania maksymalnego stężenia leku w surowicy (t_{max}) wynosiła 3–7 dni. Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji oszacowano, że bezwzględna biodostępność dupilumabu po podaniu podskórnym jest podobna u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą i PPS, w zakresie od 61% do 64%.

Stężenia w stanie stacjonarnym uzyskano przed upływem 16 tygodni po podawaniu dawki początkowej 600 mg i dawki 300 mg co dwa tygodnie. W badaniach klinicznych średnie stężenia minimalne w stanie stacjonarnym wynosiły od 69,2±36,9 mikrograma/ml do 80,2±35,3 mikrograma/ml w przypadku stosowania dawki 300 mg oraz od 29,2±18,7 do 36,5±22,2 mikrograma/ml dla dawki 200 mg podawanej co dwa tygodnie osobom dorosłym.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dupilumabu wynoszącą około 4,6 l oszacowano na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, co wskazuje na to, że dupilumab ulega dystrybucji przede wszystkim w układzie naczyniowym.

Metabolizm

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących metabolizmu, ponieważ dupilumab jest białkiem. Można spodziewać się, że dupilumab ulega rozkładowi na niewielkie peptydy i poszczególne aminokwasy.

Eliminacja

Eliminacja dupilumabu jest zależna od równoległych szlaków liniowych i nieliniowych. Jeśli dupilumab występuje w większych stężeniach, jego eliminacja następuje przede wszystkim w nieulegającym wysyceniu szlaku proteolitycznym, a w przypadku mniejszych stężeń dominuje eliminacja nieliniowa, powodując wysycenie IL-4R α, zależna od cząsteczki docelowej.
Po ostatniej dawce podanej w stanie stacjonarnym wynoszącej 300 mg QW, 300 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q4W lub 200 mg Q4W dupilumabu, mediana czasu do zmniejszenia poniżej dolnej granicy wykrywalności, oszacowana na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, wynosiła 9-13 tygodni u dorosłych i młodzieży oraz jest około 1,5 razy i 2,5 razy dłuższa odpowiednio u dzieci w wieku od 6 do 11 lat oraz u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Liniowość lub nieliniowość

Z powodu nieliniowego klirensu ekspozycja na dupilumab wyrażona jako pole pod krzywą zmian stężenia w czasie zwiększa się wraz z dawką w sposób więcej niż proporcjonalny po pojedynczych dawkach podskórnych 75–600 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Płeć
Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji nie stwierdzono, aby płeć wywierała istotny klinicznie wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową na dupilumab.

Pacjenci w podeszłym wieku
Wśród 1539 pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, w tym pacjentów z atopowym zapaleniem skóry dłoni i stóp, otrzymujących dupilumab w badaniu fazy 2 ustalającym optymalny zakres dawek leku lub w kontrolowanych placebo badaniach fazy 3 łącznie 71 było w wieku 65 lub starszych. Mimo, że nie zaobserwowano różnicy pod względem bezpieczeństwa lub skuteczności leczenia pomiędzy starszymi i młodszymi dorosłymi pacjentami z atopowym zapaleniem skóry, liczba pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie jest wystarczająca do ustalenia, czy reagują oni na lek inaczej niż młodsze osoby.

Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji nie stwierdzono, aby wiek wywierał istotny klinicznie wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową na dupilumab. Należy jednak zauważyć, że analiza ta objęła jedynie 61 pacjentów w wieku ponad 65 lat.

Spośród 1977 pacjentów z astmą poddanych działaniu dupilumabu, łącznie 240 pacjentów miało 65 lat lub więcej, a 39 pacjentów miało 75 lat lub więcej. Skuteczność i bezpieczeństwo w tych grupach wiekowych były podobne jak w ogólnej populacji w badaniu.

Spośród 198 pacjentów z PPS otrzymujących dupilumab, łącznie 30 było w wieku 65 lat lub starszych, w tym 7 pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych. Skuteczność i bezpieczeństwo w tej grupie wiekowej były podobne do ogólnej populacji w badaniach.

Rasa
Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji nie stwierdzono, aby rasa wywierała istotny klinicznie wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową na dupilumab.

Zaburzenia czynności wątroby
Jako przeciwciało monoklonalne dupilumab nie powinien ulegać istotnej eliminacji przez wątrobę. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę dupilumabu.

Zaburzenia czynności nerek
Jako przeciwciało monoklonalne dupilumab nie powinien ulegać istotnej eliminacji przez nerki. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę dupilumabu. W analizie farmakokinetyki w populacji nie stwierdzono, aby łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek miały istotny klinicznie wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową na dupilumab. Są dostępne jedynie bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Masa ciała
Wartości minimalnego stężenia dupilumabu były mniejsze u pacjentów z większą masą ciała, co nie miało istotnego wpływu na skuteczność.

Dzieci i młodzież

Atopowe zapalenie skóry
Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, wiek nie wpływał na klirens dupilumabu u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. U dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat klirens zwiększał się z wiekiem, ale uwzględniono to w zalecanym schemacie dawkowania.

Nie badano farmakokinetyki dupilumabu u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 6 miesięcy) lub masą ciała <5 kg z atopowym zapaleniem skóry.

W przypadku młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry, otrzymującej dawkę 200 mg (<60 kg) lub 300 mg (≥60 kg) co dwa tygodnie, średnie stężenie minimalne ±SD dupilumabu w stanie stacjonarnym wynosiło 54,5±27,0 mikrograma/ml.

W przypadku dzieci w wieku od 6 do 11 lat z atopowym zapaleniem skóry, otrzymujących dawkę 300 mg (≥15 kg) co cztery tygodnie (Q4W) w badaniu AD-1652, średnie stężenie minimalne ±SD w stanie stacjonarnym wynosiło 76,3±37,2 mikrograma/ml. W 16. tygodniu badania AD-1434 z udziałem dzieci w wieku od 6 do 11 lat, otrzymujących początkowo dawkę 300 mg (≥15 kg) co cztery tygodnie (Q4W), i u których zwiększono dawkowanie na co drugi tydzień (Q2W) 200 mg (≥15 do <60 kg) lub 300 mg (≥60 kg), średnie stężenie minimalne ± SD w stanie stacjonarnym wynosiło 108±53,8 mikrograma/ml. W przypadku dzieci w wieku od 6 do 11 lat otrzymujących 300 mg Q4W, początkowe dawki 300 mg w dniu 1. i 15. powodują podobną ekspozycję w stanie stacjonarnym jak dawka 600 mg w dniu 1., na podstawie symulacji farmakokinetyki.

W przypadku dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z atopowym zapaleniem skóry, otrzymujących dawkę 300 mg (≥15 do < 30 kg) lub 200 mg (≥ 5 do < 15 kg) co cztery tygodnie (Q4W), średnie stężenie minimalne ± SD w stanie stacjonarnym wynosiło odpowiednio 110±42,8 mikrograma/ml i 109±50,8 mikrograma/ml.

Astma
Nie badano farmakokinetyki dupilumabu u dzieci w wieku poniżej 6 lat z astmą.

W badaniu QUEST wzięło udział łącznie 107 uczestników z grupy młodzieży od 12 do 17 lat z astmą. Średnie stężenia minimalne dupilumabu ±SD w stanie stacjonarnym wynosiły 107±51,6 mikrograma/ml i 46,7±26,9 mikrograma/ml, odpowiednio dla dawki 300 mg lub 200 mg podawanych co dwa tygodnie. Nie zaobserwowano różnic w farmakokinetyce związanych z wiekiem u dzieci i młodzieży po korekcji dla masy ciała.

W badaniu VOYAGE badano farmakokinetykę dupilumabu u 270 pacjentów z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po podskórnym podaniu 100 mg Q2W (u 91 dzieci o masie ciała <30 kg) lub 200 mg Q2W (u 179 dzieci o masie ciała ≥30 kg). Objętość dystrybucji dupilumabu wynosząca około 3,7 l została oszacowana na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji. Stężenia w stanie stacjonarnym osiągnięto do 12. tygodnia. Średnie stężenie minimalne ± SD w stanie stacjonarnym wynosiło odpowiednio 58,4±28,0 mikrogramów/ml i 85,1±44,9 mikrogramów/ml. Podczas symulacji podania podskórnego dawki 300 mg Q4W u dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała ≥15 kg do <30 kg i ≥30 kg do <60 kg otrzymano przewidywane stężenie minimalne w stanie stacjonarnym podobne do obserwowanych stężeń minimalnych odpowiednio dla dawki 200 mg Q2W (≥30 kg) i dawki 100 mg Q2W (<30 kg). Dodatkowo w symulacji podania podskórnego 300 mg Q4W u dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała ≥15 kg do <60 kg otrzymano przewidywane stężenie minimalne w stanie stacjonarnym podobne do tych, przy których wykazano skuteczność u dorosłych i młodzieży. Od ostatniej dawki w stanie stacjonarnym, mediana czasu potrzebna do obniżenia stężenia dupilumabu poniżej dolnej granicy wykrywalności, oszacowana na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, wynosiła od 14 do 18 tygodni dla dawek 100 mg Q2W, 200 mg Q2W lub 300 mg Q4W.

Eozynofilowe zapalenie przełyku
W badaniu klinicznym (EoE KIDS część A) farmakokinetykę dupilumabu oceniano u 36 dzieci w wieku od 1 r.ż. do 11 lat z EZP otrzymujących dupilumab [≥5 kg do <15 kg (100 mg Q2W), ≥15 kg do <30 kg (200 mg Q2W) i ≥30 kg do <60 kg (300 mg Q2W)], średnie ± SD stężenie dupilumabu w stanie stacjonarnym wynosiło 163 ± 60,8 µg/ml.

Przeprowadzono symulacje dotyczące pacjentów w wieku od 1 r.ż. do 11 lat na podstawie populacyjnego modelu farmakokinetycznego, aby przewidzieć stężenia minimalne dupilumabu w stanie stacjonarnym: w grupie ≥15 kg do <30 kg otrzymującej dawkę 200 mg Q2W (170 ± 78 µg/ml), w grupie ≥30 kg do <40 kg otrzymującej dawkę 300 mg Q2W (158 ± 63 µg/ml) oraz w grupie ≥40 kg otrzymującej dawkę 300 mg QW (276 ± 99 µg/ml). Przeprowadzono również symulacje stężenia

minimalnego w stanie stacjonarnym u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat oraz pacjentów o masie ciała od ≥30 kg do <40 kg otrzymujących dawkę 300 mg Q2W (159 ± 61 µg/ml).

Przewlekła pokrzywka spontaniczna
Stosowanie dupilumabu w dawkach 200 mg co 4 tygodnie, 300 mg co 4 tygodnie lub 200 mg co 2 tygodnie u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 11 lat z PPS i masą ciała <60 kg jest poparte analizą populacyjnej farmakokinetyki.

Nie badano farmakokinetyki leku u dzieci (w wieku <2 lat) z PPS.

Do badań CUPID A, B i C włączono łącznie 12 młodocianych uczestników w wieku od 12 do 17 lat z PPS. Obserwowane minimalne stężenia w stanie stacjonarnym u 5 młodocianych pacjentów z PPS, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie lub 200 mg co 2 tygodnie przez 24 tygodnie, mieściły się w zakresie indywidualnych stężeń minimalnych w stanie stacjonarnym u dorosłych pacjentów z PPS, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie przez 24 tygodnie.

Do badań PKM16982 oraz CUPID (A i C) włączono łącznie 20 dzieci w wieku od 2 do 11 lat z PPS. W 24. tygodniu obserwowane średnie stężenie minimalne w stanie stacjonarnym ± SD u 18 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 11 lat z PPS, które otrzymywały dupilumab w dawkach 200 mg co 4 tygodnie, 300 mg co 4 tygodnie lub 200 mg co 2 tygodnie, wynosiło 91,1 ± 39,4 µg/ml.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym (uwzględniających farmakologiczne punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa stosowania) i toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie oceniano potencjalnego mutagennego działania dupilumabu; jednak przeciwciała monoklonalne nie powinny powodować zmian DNA czy chromosomów.

Nie przeprowadzono badań nad rakotwórczością dupilumabu. Ocena dostępnych danych związanych z hamowaniem IL-4Rα i danych z badań toksykologicznych na zwierzętach z użyciem przeciwciał zastępczych nie wskazują na zwiększone ryzyko działania rakotwórczego dupilumabu.

W trakcie badania nad toksycznym wpływem na reprodukcję przeprowadzonego na małpach z użyciem przeciwciała zastępczego swoistego dla małpiego IL-4Rα, nie zaobserwowano zaburzeń u płodów po dawkach wysycających IL-4Rα.

We wzmocnionym badaniu nad rozwojem przed- i pourodzeniowym nie stwierdzono działań niepożądanych u matek lub ich potomstwa w okresie do 6 miesięcy po porodzie/narodzeniu.

W badaniach nad płodnością przeprowadzonych na samcach i samicach myszy z użyciem przeciwciała zastępczego przeciwko IL-4Rα nie wykazano zaburzenia płodności (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-argininy chlorowodorek
L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80 (E 433)
Sodu octan trójwodny

Kwas octowy lodowaty (E 260)
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

W razie potrzeby ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz można wyjąć z lodówki i przechowywać w opakowaniu do 14 dni w temperaturze pokojowej do 25°C, chroniąc od światła. Datę wyjęcia z lodówki należy zapisać w wyznaczonym miejscu na opakowaniu zewnętrznym. Opakowanie należy wyrzucić, jeśli było przechowywane poza lodówką dłużej niż 14 dni lub po upływie terminu ważności.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dupixent 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

1,14 ml roztworu w ampułko-strzykawce z silikonizowanego przezroczystego szkła typu 1 z osłonką na igłę, z zamocowaną cienkościenną igłą ze stali szlachetnej o rozmiarze 27 G i długości 12,7 mm (½ cala).

Wielkość opakowania:
- 1 ampułko-strzykawka
- 2 ampułko-strzykawki
- Opakowanie zbiorcze zawierające 6 (3 opakowania po 2) ampułko-strzykawek

Dupixent 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

1,14 ml roztworu w strzykawce z silikonizowanego przezroczystego szkła typu 1 we wstrzykiwaczu, z zamocowaną cienkościenną igłą ze stali szlachetnej o rozmiarze 27 G i długości 12,7 mm (½ cala).

Wstrzykiwacz jest dostępny w opakowaniu z okrągłą nasadką i owalnym okienkiem kontrolnym otoczonym strzałką lub z kwadratową nasadką z obwódką i owalnym okienkiem kontrolnym bez strzałki.

Wielkość opakowania:
- 1 wstrzykiwacz
- 2 wstrzykiwacze
- 6 wstrzykiwaczy
- Opakowanie zbiorcze zawierające 6 (3 opakowania po 2) wstrzykiwaczy

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Szczegółowe instrukcje dotyczące podawania produktu leczniczego Dupixent w ampułko-strzykawce lub we wstrzykiwaczu znajdują się na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

Roztwór powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego. Nie należy używać roztworu, jeśli jest mętny, zmienił barwę lub zawiera widoczne cząstki stałe.

Po wyjęciu ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza z dawką 200 mg z lodówki należy odczekać 30 minut do momentu osiągnięcia przez nią temperatury pokojowej (do 25°) przed wstrzyknięciem produktu leczniczego Dupixent.

Ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza nie należy narażać na działanie wysokiej temperatury lub bezpośredniego światła słonecznego i nie należy jej wstrząsać.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Po użyciu umieścić ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz w pojemniku odpornym na przekłucie i usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Nie używać pojemnika ponownie.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1229/009
EU/1/17/1229/010
EU/1/17/1229/012
EU/1/17/1229/013
EU/1/17/1229/014
EU/1/17/1229/016
EU/1/17/1229/023
EU/1/17/1229/024
EU/1/17/1229/025

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 września 2017 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02 września 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.