ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Dupilumab 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka jednorazowego użytku zawiera 300 mg dupilumabu w 2 ml roztworu (150 mg/ml).

Dupilumab 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz do jednorazowego użytku zawiera 300 mg dupilumabu w 2 ml roztworu (150 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 4 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 300 mg (2 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 (wGKS) w dużych dawkach 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 (wGKS) w średnich lub dużych dawkach oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.

Przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN)

Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany jako leczenie uzupełniające terapii donosowymi kortykosteroidami w leczeniu osób dorosłych z ciężkim PZZPzPN, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.

Świerzbiączka guzkowa (ŚG)

Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej świerzbiączką guzkową (ŚG), którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.

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 obturacyjna choroba płuc (POChP)

Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany u dorosłych jako uzupełniające leczenie podtrzymujące niekontrolowanej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) charakteryzującej się zwiększoną liczbą eozynofilów we krwi, w skojarzeniu z kortykosteroidem wziewnym (wGKS), długodziałającym beta2-mimetykiem (LABA) i długodziałającym antagonistą muskarynowym (LAMA) lub w skojarzeniu z LABA i LAMA, jeśli wGKS nie jest odpowiedni (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:

- 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 ciężkim 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.
- Dla wszystkich innych pacjentów, dawka początkowa to 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), a następnie dawka 200 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.

Przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN)

Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych pacjentów to dawka początkowa 300 mg, a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie.

Dupilumab jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi po 24 tygodniach leczenia PZZPzPN.
U niektórych pacjentów początkowa częściowa odpowiedź może ulec poprawie podczas dalszego leczenia trwającego dłużej niż 24 tygodnie.

Świerzbiączka guzkowa (ŚG)

Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych pacjentów to dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie.
Dupilumab można stosować z kortykosteroidami do podania miejscowego lub bez nich.

Dane z badań klinicznych oceniających ŚG są dostępne dla pacjentów leczonych przez okres do 24 tygodni. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wystąpi odpowiedź terapeutyczna po 24 tygodniach leczenia ŚG.

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 obturacyjna choroba płuc (POChP)

Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych pacjentów to dawka 300 mg co dwa tygodnie.

Dupilumab jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Nie badano dawkowania leku przez okres dłuższy niż 52 tygodnie. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź terapeutyczna po 52 tygodniach leczenia POChP.

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 i EZP w wieku 12 lat i starszych lub u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry, PZZPzPN, ŚG, POChP 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 określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z PZZPzPN w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z ŚG w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Nie określono 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 POChP w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

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 600 mg (patrz Dawkowanie w punkcie 4.2), podawać dwa wstrzyknięcia po 300 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 300 mg, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu".

Polisorbat 80 (E433)

Ten lek zawiera 4 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 300 mg (2 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 ≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); 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, 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 ŚG częstość występowania zapalenia spojówek była większa w grupie przyjmującej 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). 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 u pacjentów z EZP oraz u pacjentów z POChP (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, 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 (części 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 Q2W 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 i około 5% pacjentów miało przeciwciała neutralizujące.

U około 9% pacjentów z astmą, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 200 mg Q2W 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 maksymalnie 3% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i maksymalnie 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 wyłączeniem 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, PZZPzPN, ŚG, EZP, POChP 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 Q2W oraz 300 mg Q2W.
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.

U pacjentów z POChP leczenie dupilumabem w porównaniu z placebo zmniejszyło poziom biomarkerów typu 2, w tym FeNO i całkowitego IgE. Zmniejszenie poziomu FeNO obserwowano do 4 tygodnia. Ten wpływ na biomarkery typu 2 utrzymywał się przez cały okres leczenia dupilumabem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w atopowym zapaleniu skóry

Dorośli z atopowym zapaleniem skóry

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu w monoterapii oraz z równocześnie podawanymi miejscowo kortykosteroidami oceniano w trzech głównych, randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badaniach (SOLO 1, SOLO 2 i CHRONOS) z udziałem 2119 pacjentów w wieku 18 lat i starszych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry (AZS) określanym na podstawie oceny przez badacza z użyciem skali (IGA, ang. *Investigator's Global Assessment*) ≥3, wskaźnika powierzchni i nasilenia wyprysku (EASI, ang. *Eczema Area and Severity Index*) ≥16 oraz minimalnej zajętej powierzchni ciała (BSA, ang. *Body Surface Area*) ≥10%. Do trzech omawianych badań kwalifikowano pacjentów z wcześniejszą niewystarczającą odpowiedzią na leki stosowane miejscowo.

We wszystkich trzech badaniach pacjenci otrzymywali dupilumab we wstrzyknięciach podskórnych (*sc*.) podawanych jako: 1) początkowa dawka 600 mg dupilumabu (dwa wstrzyknięcia po 300 mg) w 1. dniu, a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie (Q2W); lub 2) początkowa dawka 600 mg dupilumabu w 1. dniu, a następnie dawka 300 mg raz na tydzień (QW); 3) identycznie wyglądające placebo. W razie potrzeby opanowania nietolerowanych objawów atopowego zapalenia skóry u pacjentów można było stosować leczenie ratunkowe (m.in. miejscowe steroidy o większej sile działania lub ogólne leki immunosupresyjne), o czym decydował badacz. Pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe, uznawano za niereagujących na leczenie.

Punkty końcowe
We wszystkich trzech głównych badaniach równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek pacjentów z wynikiem IGA 0 lub 1 (skóra „czysta" lub „prawie czysta") ze zmniejszeniem o ≥2 punkty wyniku oceny wg skali IGA 0-4 oraz odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 75% wskaźnika EASI (EASI-75). Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe i inne istotnie klinicznie drugorzędowe punkty końcowe przedstawiono w Tabeli 9.

Charakterystyka wyjściowa
W badaniach oceniających monoterapię (SOLO 1 i SOLO 2) we wszystkich grupach terapeutycznych średni wiek wynosił 38,3 lat, średnia masa ciała wynosiła 76,9 kg, 42,1% stanowiły kobiety, 68,1% stanowiły osoby rasy białej, 21,8% osoby rasy żółtej (azjatyckiej) i 6,8% osoby rasy czarnej. W tych badaniach u 51,6% pacjentów wyjściowy wynik oceny wg skali IGA wynosił 3 (umiarkowane AZS) i u 48,3% wynosił 4 (ciężkie AZS), a 32,4% pacjentów stosowało wcześniej leki immunosupresyjne o działaniu ogólnym. Średni wyjściowy wskaźnik EASI wynosił 33,0, uśredniony wyjściowy tygodniowy wynik oceny świądu wg skali numerycznej (NRS, ang. *Numerical Rating Scale*) wynosił 7,4, wyjściowy średni wskaźnik oceny wyprysku zorientowany na pacjenta (POEM, ang. *Patient Oriented Eczema Measure*) wynosił 20,5, wyjściowy średni wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (DLQI, ang. *Dermatology Life Quality Index*) wynosił 15,0, a wyjściowy średni całkowity wynik oceny wg szpitalnej skali oceny lęku i depresji (HADS, ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*) wynosił 13,3.

W badaniu oceniającym leczenie z równoczesnym stosowaniem MKS (CHRONOS) we wszystkich grupach terapeutycznych średni wiek wynosił 37,1 lat, średnia masa ciała wynosiła 74,5 kg, 39,7% stanowiły kobiety, 66,2% stanowiły osoby rasy białej, 27,2% osoby rasy żółtej (azjatyckiej) i 4,6% osoby rasy czarnej. W tych badaniach u 53,1% pacjentów wyjściowy wynik wg skali IGA wynosił 3 i u 46,9% wynosił 4, a 33,6% pacjentów stosowało wcześniej leki immunosupresyjne o działaniu ogólnoustrojowym. Średni wyjściowy wskaźnik EASI wynosił 32,5, wyjściowy tygodniowy wynik oceny świądu wg skali NRS wynosił 7,3, wyjściowy średni wskaźnik POEM wynosił 20,1, wyjściowy średni wskaźnik DLQI wynosił 14,5, a wyjściowy średni całkowity wynik oceny wg skali HADS wynosił 12,7.

Odpowiedź kliniczna

16-tygodniowe badania oceniające monoterapię (SOLO 1 i SOLO 2) oraz 52-tygodniowe badanie oceniające leczenie z równoczesnym stosowaniem MKS (CHRONOS)

W badaniach SOLO 1, SOLO 2 i CHRONOS u istotnie większego odsetka pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej dupilumab uzyskano odpowiedź IGA 0 lub 1, EASI-75 i (lub) poprawę o ≥4 punkty wyniku oceny świądu wg skali NRS (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) w porównaniu z placebo po 16 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego (patrz Tabela 9).

U istotnie większego odsetka pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej dupilumab w monoterapii lub z MKS uzyskano szybką poprawę wyniku oceny świądu wg skali NRS w porównaniu ze stosowaniem placebo lub placebo i MKS (co zdefiniowano jako poprawę o ≥ 4 punkty już po 2 tygodniach; p <0,01 oraz p <0,05).

W badaniu CHRONOS utrzymujący się efekt leczenia dupilumabem obserwowano do 52 tygodnia (patrz Tabela 9).

Wyniki oceny skuteczności dla równorzędnych pierwszorzędowych, kluczowych drugorzędowych i innych klinicznie istotnych drugorzędowych punktów końcowych dla wszystkich trzech badań przedstawiono w Tabeli 9.

Tabela 9: Wyniki oceny skuteczności stosowania dupilumabu w monoterapii po 16 tygodniach (FAS) oraz z równoczesnym stosowaniem MKS[a] po 16 i po 52 tygodniach

	SOLO 1 tydzień 16 (FAS)[b]		**SOLO 2 tydzień 16 (FAS)[b]**		**CHRONOS tydzień 16 (FAS)[h]**		**CHRONOS tydzień 52 (FAS tydzień 52)[h]**	
	Placebo	**Dupilumab 300 mg Q2W**	**Placebo**	**Dupilumab 300 mg Q2W**	**Placebo + MKS**	**Dupilumab 300 mg Q2W + MKS**	**Placebo + MKS**	**Dupilumab 300 mg Q2W + MKS**
Randomizowani pacjenci	224	224	236	233	315	106	264	89
IGA 0 lub 1[c], % pacjentów reagujących na leczenie[d]	10,3%	37,9%[g]	8,5%	36,1%[g]	12,4%	38,7%[g]	12,5%	36,0%[g]
EASI-50, % pacjentów reagujących na leczenie[d]	24,6%	68,8%[g]	22,0%	65,2%[g]	37,5%	80,2%[j]	29,9%	78,7%[j]
EASI-75, % pacjentów reagujących na leczenie[d]	14,7%	51,3%[g]	11,9%	44,2%[g]	23,2%	68,9%[g]	21,6%	65,2%[g]
EASI-90, % pacjentów reagujących na leczenie[d]	7,6%	35,7%[g]	7,2%	30,0%[g]	11,1%	39,6%[j]	15,5%	50,6%[j]
Wynik oceny świądu wg skali NRS, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/-SE)	-26,1% (3,02)	-51,0%[g] (2,50)	-15,4% (2,98)	-44,3%[g] (2,28)	-30,3% (2,36)	-56,6%[g] (3,95)	-31,7% (3,95)	-57,0%[i] (6,17)
Wynik oceny świądu wg skali NRS (poprawa o ≥4 punkty), % pacjentów	12,3% (26/212)	40,8%[g] (87/213)	9,5% (21/221)	36,0%[g] (81/225)	19,7% (59/299)	58,8%[g] (60/102)	12,9% (32/249)	51,2%[g] (44/86)

reagujących na leczenie[d, e, f]								

LS = metoda najmniejszych kwadratów; SE = błąd standardowy
[a] wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie podstawowe miejscowymi kortykosteroidami i pacjenci mogli stosować miejscowe inhibitory kalcyneuryny
[b] całkowita populacja objęta analizą statystyczną (FAS, ang. *Full Analysis Set*) obejmuje wszystkich randomizowanych pacjentów
[c] 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
[d] pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe lub na temat których brakowało danych, uznawano za niereagujących na leczenie
[e] liczba pacjentów z wyjściowym wynikiem oceny świądu wg skali NRS ≥4 jako wartość odniesienia
[f] u istotnie większego odsetka pacjentów otrzymujących dupilumab uzyskano poprawę wyniku oceny świądu wg skali NRS o ≥4 punkty w porównaniu z placebo po 2 tygodniach (p <0,01)
[g] wartość p <0,0001, istotna statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności
[h] całkowita populacja objęta analizą statystyczną (FAS) obejmuje wszystkich randomizowanych pacjentów. FAS po 52 tygodniach obejmuje wszystkich pacjentów zrandomizowanych co najmniej rok przed datą odcięcia danych z analizy pierwotnej
[i] nominalna wartość p = 0,0005
[j] nominalna wartość p < 0,0001

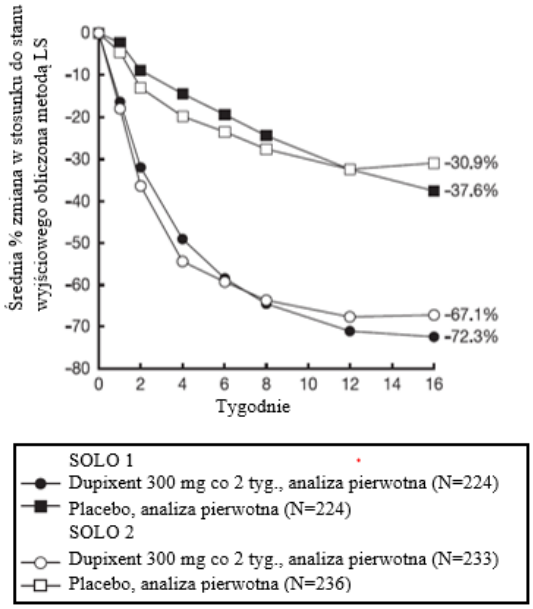
W badaniach SOLO 1, SOLO 2 i CHRONOS obserwowano podobne wyniki u pacjentów otrzymujących Dupilumab w dawce 300 mg QW.

Na Rycinie 1a i Rycinie 1b przedstawiono średnią procentową zmianę wskaźnika EASI i wyniku oceny wg skali NRS po 16 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego w badaniach SOLO 1 i SOLO 2.

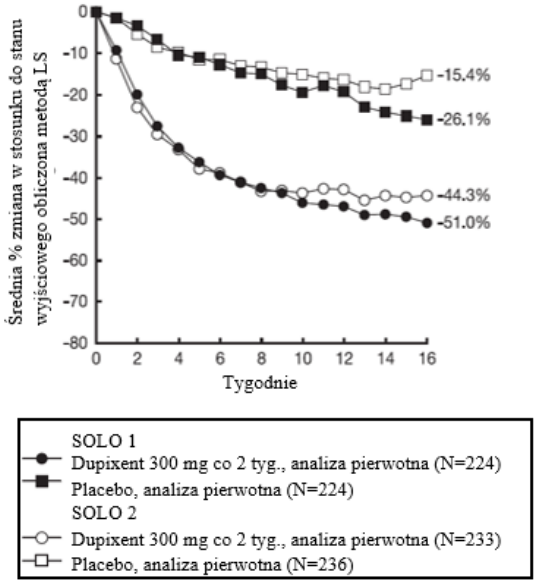
Na Rycinie 2a i Rycinie 2b przedstawiono średnią procentową zmianę wskaźnika EASI i wyniku oceny wg skali NRS po 52 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego w badaniu CHRONOS

Rycina 1: Średnia procentowa zmiana wskaźnika EASI (Rycina 1a) i wyniku oceny wg skali NRS (Rycina 1b) w stosunku do stanu wyjściowego w badaniach SOLO 1[a] i SOLO 2[a] (FAS)[b]

Rycina 1a. SOLO 1 i SOLO 2 wskaźnik EASI



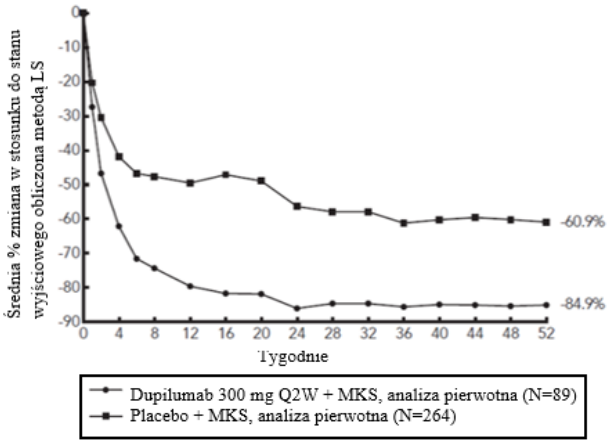
Rycina 1b. SOLO 1 i SOLO 2 wynik wg skali NRS



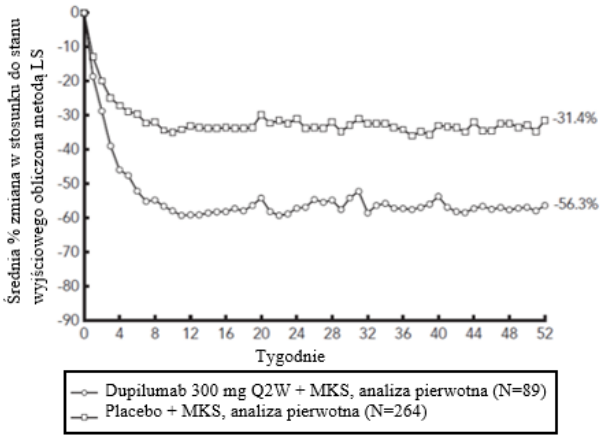
LS = metoda najmniejszych kwadratów
[a] W analizach pierwotnych punktów końcowych dotyczących skuteczności, pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe lub na temat których brakowało danych, uznawano za niereagujących na leczenie.
[b] Całkowita populacja objęta analizą statystyczną (FAS) obejmuje wszystkich randomizowanych pacjentów.

Rycina 2: Średnia procentowa zmiana w stosunku do stanu wyjściowego wskaźnika EASI i wyniku oceny świądu wg skali NRS w badaniu CHRONOS[a] (FAS po 52 tygodniach)[b]

Rycina 2a. CHRONOS wskaźnik EASI



Rycina 2b. CHRONOS wynik oceny świądu wg skali NRS



LS = metoda najmniejszych kwadratów
[a] W analizach pierwotnych punktów końcowych dotyczących skuteczności, pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe lub na temat których brakowało danych, uznawano za niereagujących na leczenie.
[b] FAS po 52 tygodniach obejmuje wszystkich pacjentów zrandomizowanych co najmniej rok przed datą odcięcia danych z analizy pierwotnej

Efekty leczenia w podgrupach (na podstawie masy ciała, wieku, płci, rasy i leczenia podstawowego, w tym lekami immunosupresyjnymi) w badaniach SOLO 1, SOLO 2 i CHRONOS były zgodne z wynikami w całej badanej populacji w każdym z tych badań.

Odpowiedź kliniczna u pacjentów z chorobą niewystarczająco kontrolowaną w wyniku leczenia cyklosporyną, nietolerujących tego leku lub u których leczenie to było niezalecane (badanie CAFE)

W badaniu CAFE oceniano skuteczność stosowania dupilumabu w porównaniu z placebo podczas 16-tygodniowego okresu leczenia, w trakcie którego stosowano go równocześnie z MKS, u dorosłych pacjentów z AZS niewystarczająco kontrolowanych cyklosporyną podawaną doustnie lub nietolerujących tego leku, lub gdy leczenie to było aktualnie przeciwwskazane czy niezalecane ze względów medycznych.

Do badania włączono łącznie 325 pacjentów, z których 210 stosowało cyklosporynę w przeszłości i 115 nigdy jej nie stosowało, ponieważ leczenie nią było niezalecane ze względów medycznych. Średni wiek wynosił 38,4 lat, 38,8% stanowiły kobiety; średni wyjściowy wynik oceny wg skali EASI wynosił 33,1; średni procent zajętej powierzchni ciała (BSA, ang. *Body Surface Area*) wynosił 55,7; średni wyjściowy tygodniowy wskaźnik oceny świądu NRS wynosił 6,4 i wyjściowy średni wskaźnik DLQI wynosił 13,8.

Pierwszorzędowy punkt końcowy (odsetek pacjentów spełniających kryterium EASI-75) i drugorzędowe punkty końcowe w 16-tygodniowym badaniu CAFE zestawiono w Tabeli 10.

Tabela 10: Wyniki oceny pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu CAFE

	Placebo + MKS	**Dupilumab 300 mg Q2W + MKS**	**Dupilumab 300 mg QW+ MKS**
Randomizowani pacjenci	108	107	110
EASI-75, % pacjentów reagujących na leczenie	29,6%	62,6%	59,1%
EASI, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE)	-46,6 (2,76)	-79,8 (2,59)	-78,2 (2,55)
Wynik oceny świądu wg skali NRS, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE)	-25,4% (3,39)	-53,9% (3,14)	-51,7% (3,09)
DLQI, średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (SE)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

(wszystkie wartości p <0,0001 istotne statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności)

W podgrupie pacjentów przypominających populację badania CAFE, objętej 52-tygodniowym badaniem CHRONOS, u 69,6% pacjentów leczonych dupilumabem w dawce 300 mg Q2W uzyskano EASI-75, wobec 18,0% pacjentów otrzymujących placebo po 16 tygodniach i 52,4% pacjentów otrzymujących dupilumab w dawce 300 mg Q2W wobec 18,6% pacjentów otrzymujących placebo po 52 tygodniach. W tej podgrupie procentowa zmiana wyniku oceny świądu wg skali NRS w stosunku do stanu wyjściowego wynosiła -51,4% wobec -30,2% po 16 tygodniach oraz -54,8% wobec -30,9% po 52 tygodniach odpowiednio w grupie leczonej wg schematu dawkowania dupilumabu 300 mg Q2W i w grupie otrzymującej placebo.

Leczenie podtrzymujące i czas trwania odpowiedzi na leczenie (badanie SOLO CONTINUE)

W celu dokonania oceny utrzymywania się i czasu trwania odpowiedzi na leczenie, pacjenci leczeni dupilumabem przez 16 tygodni w badaniach SOLO 1 i SOLO 2, u których uzyskano wskaźnik IGA 0 lub 1 lub EASI-75, byli ponownie zrandomizowani w ramach badania SOLO CONTINUE, do dodatkowego 36-tygodniowego leczenia dupilumabem lub placebo, przez skumulowany okres leczenia wynoszący 52 tygodnie. Punkty końcowe były oceniane po 51 lub 52 tygodniach.

Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe stanowiły różnicę pomiędzy stanem wyjściowym (tydzień 0) i po okresie 36 tygodni w procentowej zmianie wskaźnika EASI w badaniach SOLO 1 i SOLO 2 oraz w odsetku pacjentów z EASI-75 po 36 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego wskaźnika EASI-75.

U pacjentów, którzy kontynuowali ten sam schemat dawkowania w badaniach SOLO 1 i SOLO 2 (300 mg Q2W lub 300 mg QW) wykazano optymalny wynik w utrzymaniu odpowiedzi klinicznej, podczas gdy skuteczność leczenia w innych schematach dawkowania malała zależnie od dawki.

Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe po 52 tygodniach badania SOLO CONTINUE są przedstawione w Tabeli 11.

Tabela 11: Wyniki oceny pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu SOLO CONTINUE

	Placebo	**Dupilumab 300 mg**		
		Q8W	**Q4W**	**Q2W/QW**
	N=83	**N=84**	**N=86**	**N=169**
Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe				
Średnia procentowa zmiana (SE) po 36 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego wskaźnika EASI uzyskanego w badaniu podstawowym obliczona metodą LS	21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)
Odsetek pacjentów spełniających kryterium EASI-75 po 36 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego, n (%)	24/79 (30,4%)	45/82* (54,9%)	49/84** (58,3%)	116/162*** (71,6%)
Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe				
Odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź IGA w zakresie 1 punktu po 36 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego w podgrupie pacjentów z wynikiem IGA (0,1) na początku badania, n (%)	18/63 (28,6)	32/64† (50,0)	41/66** (62,1)	89/126*** (70,6)
Odsetek pacjentów z wynikiem IGA (0,1) po 36 tygodniach w podgrupie pacjentów z wynikiem IGA (0,1) na początku badania, n (%)	9/63 (14,3)	21/64† (32,8)	29/66** (43,9)	68/126*** (54,0)
Odsetek pacjentów, których wynik oceny świądu wg skali NRS zwiększył się o 3 punkty w stosunku do stanu wyjściowego po 35 tygodniach w podgrupie pacjentów z wynikiem oceny świądu wg skali NRS ≤7 na początku badania, n (%)	56/80 (70,0)	45/81 (55,6)	41/83† (49,4)	57/168*** (33,9)

†wartość p <0,05, *wartość p <0,01, **wartość p <0,001, ***wartość p ≤0,0001 (wszystkie istotne statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności)

W badaniu SOLO CONTINUE zaobserwowano tendencję do zwiększania wytwarzania ADA podczas leczenia, przy zwiększającym się odstępie czasowym pomiędzy dawkowaniem. Wytwarzanie ADA w zależności od schematu leczenia: QW: 1,2%, Q2W: 4,3%, Q4W: 6,0%, Q8W: 11,7%. Reakcje w postaci wytwarzania ADA utrzymujące się przez więcej niż 12 tygodni wystąpiły: QW: 0,0%, Q2W: 1,4%, Q4W: 0,0%, Q8W: 2,6%.

Jakość życia/punkty końcowe oceniane przez pacjentów z atopowym zapaleniem skóry

W obu badaniach oceniających monoterapię (SOLO 1 i SOLO 2) w obu grupach stosujących dupilumab, w dawce 300 mg Q2W i w dawce 300 mg QW, stwierdzono istotną poprawę objawów zgłaszanych przez pacjenta i wpływu AZS na sen, objawy lęku i depresji mierzonych wg skali HADS i jakość życia związaną ze stanem zdrowia, co mierzono jako całkowitą wartość wskaźników odpowiednio POEM i DLQI po 16 tygodniach w porównaniu z placebo (patrz Tabela 12).

Podobnie w badaniu oceniającym leczenie z równoczesnym podawaniem MKS (CHRONOS), stosowanie dupilumabu 300 mg Q2W i MKS oraz dupilumabu 300 mg QW i MKS prowadziło do poprawy objawów zgłaszanych przez pacjentów oraz wpływu AZS na sen i jakość życia związaną ze stanem zdrowia, co mierzono jako całkowitą wartość wskaźników odpowiednio POEM i DLQI po 52 tygodniach, w porównaniu ze stosowaniem placebo i MKS (patrz Tabela 12).

Tabela 12: Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe oceny stosowania dupilumabu w monoterapii po 16 tygodniach oraz z równoczesnym stosowaniem MKS po 16 i 52 tygodniach

	SOLO 1 tydzień 16 (FAS)		**SOLO 2 tydzień 16 (FAS)**		**CHRONOS tydzień 16 (FAS)**		**CHRONOS tydzień 52 (FAS tydzień 52)**	
	Placebo	**Dupilumab 300 mg Q2W**	**Placebo**	**Dupilumab 300 mg Q2W**	**Placebo + MKS**	**Dupilumab 300 mg Q2W + MKS**	**Placebo + MKS**	**Dupilumab 300 mg Q2W + MKS**
Randomizowani pacjenci	224	224	236	233	315	106	264	89
DLQI, średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (SE)	-5,3 (0,50)	-9,3[a] (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3[a] (0,38)	-5,8 (0,34)	-10,0[f] (0,50)	-7,2 (0,40)	-11,4[f] (0,57)
POEM, średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (SE)	-5,1 (0,67)	-11,6[a] (0,49)	-3,3 (0,55)	-10,2[a] (0,49)	-5,3 (0,41)	-12,7[f] (0,64)	-7,0 (0,57)	-14,2[f] (0,78)
HADS, średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (SE)	-3,0 (0,65)	-5,2[b] (0,54)	-0,8 (0,44)	-5,1[a] (0,39)	-4,0 (0,37)	-4,9[e] (0,58)	-3,8 (0,47)	-5,5[e] (0,71)
DLQI (poprawa o ≥4 punkty), % pacjentów reagujących na leczenie[d]	30,5% (65/213)	64,1%[f] (134/209)	27,6% (62/225)	73,1%[f] (163/223)	43,0% (129/300)	74,3%[f] (231/311)	30,3% (77/254)	80,0%[f] (68/85)
POEM (poprawa o ≥4 punkty), % pacjentów reagujących na leczenie[d]	26,9% (60/223)	67,6%[f] (150/222)	24,4% (57/234)	71,7%[f] (167/233)	36,9% (115/312)	77,4%[f] (246/318)	26,1% (68/261)	76,4%[f] (68/89)

Pacjenci, u których uzyskano wynik oceny wg podskali HADS-lęk i HADS-depresja <8%[d]	12,4% (12/97)	41,0%[f] (41/100)	6,1% (7/115)	39,5%[f] (51/129)	26,4% (39/148)	47,4%[g] (73/154)	18,0% (24/133)	43,4%[g] (23/53)

LS = metoda najmniejszych kwadratów; SE = błąd standardowy
[a] wartość p <0,0001, [b] wartość p <0,001, [c] wartość p <0,05 (wszystkie istotne statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności)
[d] liczba pacjentów z wyjściowym wynikiem oceny świądu wg skali DLQI, POEM i HADS jako wartość odniesienia
[e] nominalna wartość p<0,05, [f] nominalna wartość p<0,00001, [g] wartość p<0,001

W badaniach SOLO 1, SOLO 2 i CHRONOS obserwowano podobne wyniki u pacjentów otrzymujących dupilumab w dawce 300 mg QW.

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 badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo (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 ≥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 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 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 13.

Tabela 13: 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) 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] nominalna wartość 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 14 prezentuje wyniki według wyjściowej masy ciała dla zatwierdzonych schematów dawkowania.

Tabela 14: 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 dawkę 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 15.

Tabela 15: Wyniki skuteczności stosowania dupilumabu z jednoczesnym stosowaniem MKS w badaniu AD-1539 po 16 tygodniach (FAS)[a]

	Dupilumab 200 mg (od 5 do < 15 kg) 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 stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/-SE)*	2,0[e] (0,25)	0,3 (0,26)	1,7[g] (0,25)	0,2 (0,25)
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% 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.

Atopowe zapalenie skóry dłoni i stóp (dorośli i młodzież)

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]).

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 (nieograniczonej co do minimalnego, wyjściowego poziomu eozynofilów lub innego biomarkera zapalnego typu 2) 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 tygodnia, 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 16 poniżej.

Tabela 16: 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 ≥50	 49,9 21,6	 49,6 20,5	 54,3 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; FEV_1 = 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 ze 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 17 i Tabela 18).

Tabela 17: Częstość występowania ciężkich zaostrzeń w badaniach DRI12544 i QUEST (Poziom 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								
Dupilumab 200 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%
Dupilumab 300 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								
Dupilumab 200 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)		
Dupilumab 300 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 18: **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 19 i Tabela 20).

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 3).

Rycina 3: Średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela FEV_1 (l) w czasie (Eozynofile w punkcie wyjściowym ≥150 i ≥300 komórek/mikrolitr i FeNO ≥25 ppb) w badaniu QUEST

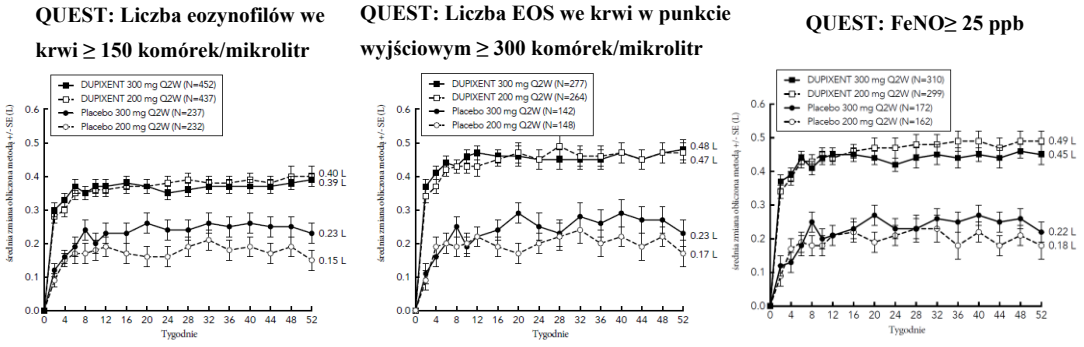


Tabela 19: Średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela FEV_1 (L) w 12 tygodniu w badaniu DRI12544 i QUEST (wyjściowy poziom eozynofilów we krwi ≥150 i ≥300 komórek/mikrolitr)

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 20: Średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela FEV_1 (l) w 12 tygodniu i w 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 21). 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 21: Odsetki pacjentów reagujących na leczenie wg ACQ-5 i AQLQ(S) po 52 tygodniach w badaniu QUEST

PRO	Leczenie	EOS ≥150 komórek/mikrolitr		EOS ≥300 komórek/mikrolitr		FeNO ≥25 ppb	
		N	Odsetek pacjentów reagujących na leczenie (%)	N	Odsetek pacjentów reagujących na leczenie (%)	N	Odsetek pacjentów reagujących na leczenie (%)
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 16. 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 badania VENTURE w odniesieniu do biomarkerów w stanie wyjściowym przedstawiono w Tabeli 22.

Tabela 22: 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 23 poniżej.

Tabela 23: 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 24.

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 24.

Tabela 24: 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 LS (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**	**Średnia różnica w stosunku do**	**N**	**Średnia Δ w stosunku**	**Średnia różnica w**	**N**	**Średnia Δ w stosunku**	**Średnia różnica w**

		do stanu wyjściowego obliczona metodą LS	placebo obliczona metodą LS (95% CI)		do stanu wyjściowego obliczona metodą LS	stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI)		do stanu wyjściowego obliczona metodą LS	stosunku do placebo 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

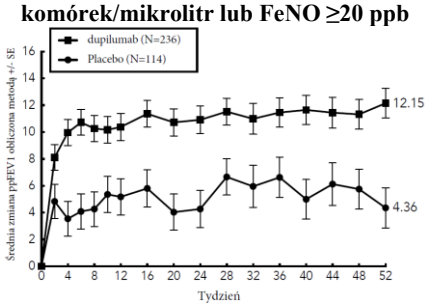
Znaczącą poprawę procentu przewidywanej wartości FEV_1 obserwowano już w 2 tygodniu i utrzymywała się ona do 52 tygodnia w badaniu VOYAGE.

Poprawę procentu przewidywanej wartości FEV_1 w czasie w badaniu VOYAGE przedstawiono na Rycinie 4.

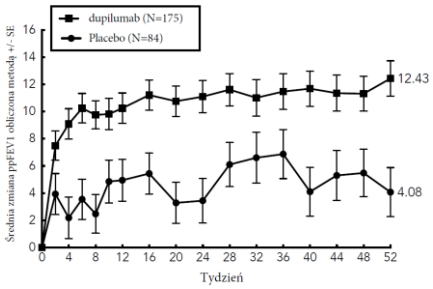
Rycina 4: Średnia zmiana procentu przewidywanej wartości FEV_1 (l) w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w czasie (eozynofile w

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

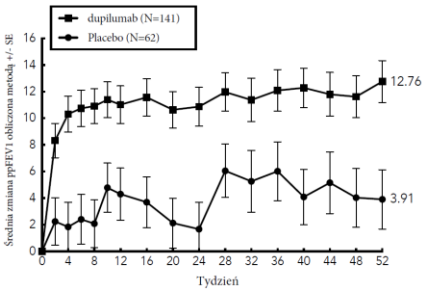
Eozynofile w punkcie wyjściowym ≥ 150 komórek/mikrolitr lub FeNO ≥20 ppb



Eozynofile w punkcie wyjściowym ≥300 komórek/mikrolitr



Punkt wyjściowy FeNO ≥20 ppb



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).

Badanie skuteczności po wprowadzeniu na rynek (VESTIGE)

Skuteczność dupilumabu oceniano u 109 dorosłych pacjentów z astmą, z liczbą eozynofilów we krwi ≥300 komórek/mikrolitr oraz FeNO ≥25 ppb, którzy wymagali regularnego stosowania średnich do wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów w połączeniu z dodatkowym lekiem. Oceny dokonano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym, międzynarodowym badaniu fazy 4 (VESTIGE).

Pacjentów przydzielano losowo w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej dupilumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie (Q2W) (po dawce nasycającej 600 mg w Dniu 1) lub placebo.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania VESTIGE był odsetek pacjentów, u których uzyskano FeNO <25 ppb w 24. tygodniu.

W tym 24-tygodniowym badaniu średni wiek pacjentów wynosił 50,4 lat, 62,4% pacjentów to kobiety, a 89,9% należało do rasy białej. Średnie wartości FeNO (ppb) na początku badania wynosiły odpowiednio 52,7 w grupie placebo i 63,1 w grupie dupilumabu, a średnia liczba eozynofilów (komórki/mikrolitr) na początku badania wynosiła 603,1 w grupie placebo i 582,0 w grupie dupilumabu.

Wyższy odsetek pacjentów leczonych dupilumabem w dawce 300 mg co 2 tygodnie uzyskał spadek FeNO <25 ppb w 24. tygodniu w porównaniu z placebo (56,9% vs 10,8%, OR: 9,81 [3,13; 30,82]). W grupie dupilumabu odpowiedź na leczenie uzyskało 41 pacjentów reagujących spadkiem FeNO na leczenie, a w grupie placebo 4 pacjentów, przy różnicy w skuteczności leczenia wynoszącej 46,1%.

Skuteczność kliniczna w przewlekłym zapaleniu nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN)

Program rozwojowy przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN) obejmował dwa randomizowane, podwójnie zaślepione, równoległe, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo badania kliniczne (SINUS-24 i SINUS-52) prowadzone wśród 724 pacjentów w wieku 18 lat i starszych, stosujących donosowe kortykosteroidy (INCS, ang. *intranasal corticosteroids*). Badania te obejmowały pacjentów, u których wystąpiło ciężkie PZZPzPN pomimo wcześniejszej operacji zatok przynosowych lub leczenia ogólnoustrojowymi kortykosteroidami, lub którzy nie kwalifikowali się do leczenia kortykosteroidami w ciągu ostatnich 2 lat. Leczenie ogólnoustrojowe kortykosteroidami lub operacja były dozwolone podczas badań klinicznych według uznania badacza. Wszyscy pacjenci mieli oznaki zmętnienia zatok w skali Lund-MacKay (LMK) na skanie tomografii komputerowej zatok, a od 73% do 90% pacjentów miało zmętnienie wszystkich zatok. Pacjentów podzielono na podstawie historii wcześniejszej operacji i współistniejącej zaostrzonej przez NLPZ astmy/choroby dróg oddechowych (NSAID-ERD, ang. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Exacerbated Respiratory Disease*).

Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były zmiany od stanu wyjściowego w stosunku do 24 tygodnia w dwustronnej endoskopowej skali oceny polipów nosa (NPS, ang. *Nasal Polyps Score*), określone przez centralnie zaślepioną grupę, i zmiany od stanu wyjściowego w stosunku do 24 tygodnia w skali przekrwienia/niedrożności nosa uśredniona dla 28 dni (NC), określone przez pacjentów korzystających z dziennika pacjenta. W przypadku NPS, polipy po każdej stronie nosa zostały sklasyfikowane w skali według kategorii (0 = brak polipów; 1 = małe polipy w środkowej części przewodu nosowego, nie sięgające poniżej dolnej granicy środkowej małżowiny; 2 = polipy sięgające poniżej dolnej granicy środkowej małżowiny; 3 = duże polipy osiągające dolną granicę dolnej małżowiny lub polipy przyśrodkowe środkowej małżowiny; 4 = duże polipy powodujące całkowitą niedrożność dolnej jamy nosowej). Całkowity wynik był sumą wyników prawego i lewego (przewodu nosowego). Przekrwienie błony śluzowej nosa oceniano codziennie przez badanych według skali nasilenia od 0 do 3 (0 = brak objawów; 1 = objawy łagodne; 2 = objawy umiarkowane; 3 = objawy ciężkie).

Dane demograficzne i podstawowe parametry tych 2 badań przedstawiono w Tabeli 25 poniżej.

Tabela 25: Dane demograficzne i charakterystyka stanu wyjściowego w badaniu PZZPzPN

Parametr	**SINUS-24 (N=276)**	**SINUS-52 (N=448)**
Średni wiek (w latach) (SD)	50,49 (13,39)	51,95 (12,45)
% Mężczyzn	57,2	62,3
Średni czas trwania PZZPzPN (w latach) (SD)	11,11 (9,16)	10,94 (9,63)

Pacjenci, u których wykonano ≥1 operację (%)	71,7	58,3
Pacjenci stosujący ogólnoustrojowo kortykosteroidy w ciągu ostatnich 2 lat (%)	64,9	80,1
Średnia dwustronna endoskopowa NPS[a] (SD), zakres 0–8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Średnie przekrwienie błony śluzowej nosa (NC) wynik[a] (SD) zakres 0–3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Średni całkowity wynik CT zatok LMK[a](SD), zakres 0–24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Średni wynik testu węchu (UPSIT)[a] (SD), zakres 0–40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Średnia utrata zapachu[a] (AM), (SD) zakres 0–3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Średni całkowity wynik SNOT-22[a] (SD), zakres 0–110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Średnia skala nasilenia przewlekłego zapalenia nosa z polipami nosa[a] (VAS), (SD) 0–10 cm	7,68 (2,05)	8,00 (2,08)
Średnia liczba eozynofili we krwi (komórki/mcL)(SD)	437 (333)	431 (353)
Średnia całkowita IgE IU/ml (SD)	211,97 (275,73)	239,84 (341,53)
Atopowa (choroba zapalna typu 2) historia medyczna % ogólny	75,4%	82,4%
Astma (%)	58,3	59,6
Średni FEV_1 (L)(SD)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
Średni FEV_1 procent przewidziany (%) (SD)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Średni ACQ-6 wynik [a] (SD)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
NSAID-ERD (%)	30,4	26,8

[a] wyższe wyniki wskazują na nasilenie choroby, z wyjątkiem UPSIT gdzie wyższe wyniki wskazują na mniejsze nasilenie choroby; SD = odchylenie standardowe; AM = poranek; NPS = ocena polipów nosa; UPSIT = Test identyfikacji zapachu University of Pennsylvania; SNOT-22 = 22-pozycja w teście zatokowo-nosowym; VAS = Wizualna skala analogowa; FEV_1 = Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; ACQ-6 = Kwestionariusz kontroli astmy -6; NSAID-ERD= astma/niesteroidowe leki przeciwzapalne zaostrzają chorobę układu oddechowego

Odpowiedź kliniczna (SINUS-24 i SINUS-52)

Wyniki dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniach PZZPzPN przedstawiono w Tabeli 26.

Tabela 26: Wyniki dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniach PZZPzPN

	SINUS -24					**SINUS -52**				
	Placebo (n=133)		**Dupilumab 300 mg Q2W (n=143)**		**LS średnia różnica vs. Placebo (95%CI)**	**Placebo (n=153)**		**Dupilumab 300 mg Q2W (n=295)**		**LS średnia różnica vs. Placebo (95%CI)**
Pierwszorzędowe punkty końcowe w 24 tygodniu										
Wyniki	Wartość począt-kowa średnia	LS średnia zmiana	Wartość począt-kowa średnia	LS średnia zmiana		Wartość począt-kowa średnia	LS średnia zmiana	Wartość począt-kowa średnia	LS średnia zmiana	
NPS	5,86	0,17	5,64	-1,89	-2,06 (-2,43, -1,69)	5,96	0,10	6,18	-1,71	-1,80 (-2,10, -1,51)
NC	2,45	-0,45	2,26	-1,34	-0,89 (-1,07, -0,71)	2,38	-0,38	2,46	-1,25	-0,87 (-1,03, -0,71)
Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe w 24 tygodniu										

Wyniki	Wartość począt-kowa średnia	LS średnia zmiana	Wartość począt-kowa średnia	LS średnia zmiana		Wartość począt-kowa średnia	LS średnia zmiana	Wartość począt-kowa średnia	LS średnia zmiana	
Wynik tomogra-fii kompute-rowej zatok LMK	19,55	-0,74	18,55	-8,18	-7,44 (-8,35, -6.53)	17,65	-0,09	18,12	-5,21	-5,13 (-5,80, -4,46)
Całkowita ocena objawów	7,28	-1,17	6,82	-3,77	-2,61 (-3,04, -2,17)	7,08	-1,00	7,30	-3,45	-2,44 (-2,87, -2,02)
UPSIT	14,44	0,70	14,68	11,26	10,56 (8,79, 12,34)	13,78	-0,81	13,53	9,71	10,52 (8,98, 12,07)
Utrata węchu	2,73	-0,29	2,70	-1,41	-1,12 (-1,31, -0,93)	2,72	-0,23	2,77	-1,21	-0,98 (-1,15, -0,81)
SNOT-22	50,87	-9,31	48,0	-30,43	-21,12 (-25,17, -17,06)	53,48	-10,40	51,02	-27,77	-17,36 (-20,87, -13,85)
VAS	7,96	-1,34	7,42	-4,54	-3,20 (-3,79, -2,60)	7,98	-1,39	8,01	-4,32	-2,93 (-3,45, -2,40)

Zmniejszenie wyniku wskazuje na poprawę, z wyjątkiem UPSIT, gdzie wzrost oznacza poprawę.
Całkowita ocena objawów jest złożonym wynikiem nasilenia, składającym się z sumy codziennych objawów NC, utraty węchu i wycieku z przedniej/tylnej części jamy nosowej
NC = przekrwienie błony śluzowej nosa, NPS = ocena polipowatości nosa; LMK = Całkowita ocena CT Lunda-MacKaya; UPSIT = Test identyfikacji zapachu University of Pennsylvania; SNOT-22 = 22- pozycja w teście zatokowo-nosowym; TSS = całkowita ocena objawów; VAS = wizualna skala analogowa dla nieżytu nosa (wszystkie wartości p <0,0001 (wszystkie istotne statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności); nominalne dla VAS)

Wyniki badania SINUS-52 w 52 tygodniu przedstawiono w Tabeli 27.

Tabela 27: Wyniki skuteczności w 52 tygodniu w badaniu SINUS-52

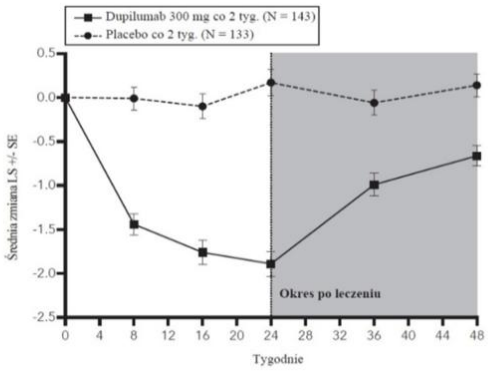
	Placebo (n=153)		**Dupilumab 300 mg Q2W (n=150)**		**LS średnia różnica vs. placebo (95%CI)**	**Dupilumab 300 mg Q2W – Q4W (n=145)**		**LS średnia różnica vs. placebo (95%CI)**
	Wartość początkowa średnia	LS średnia zmiana	Wartość początkowa średnia	LS średnia zmiana		Wartość początkowa średnia	LS średnia zmiana	
NPS	5,96	0,15	6,07	-2,24	-2,40[a] (-2,77, -2,02)	6,29	-2,06	-2,21[b] (-2,59, -1,83)
NC	2,38	-0,37	2,48	-1,35	-0,98[a] (-1,17, -0,79)	2,44	-1,48	-1,10[b] (-1,29, -0,91)
Wynik tomografii komputerowej zatok LMK	17,65	0,11	18,42	-6,83	-6,94[b] (-7,87, -6,01)	17,81	-5,60	-5,71[b] (-6,64, -4,77)
Całkowita ocena objawów	7,08	-0,94	7,31	-3,79	-2,85[b] (-3,35, -2,35)	7,28	-4,16	-3,22[b] (-3,73, -2,72)
UPSIT	13,78	-0,77	13,46	9,53	10,30[b] (8,50, 12,10)	13,60	9,99	10,76[b] (8,95, 12,57)
Utrata węchu	2,72	-0,19	2,81	-1,29	-1,10[b] (-1,31, -0,89)	2,73	-1,49	-1,30[b] (-1,51, -1,09)
SNOT-22	53,48	-8,88	50,16	-29,84	-20,96[a] (-25,03, -16,89)	51,89	-30,52	-21,65[b] (-25,71, -17,58)
VAS	7,98	-0,93	8,24	-4,74	-3,81[b] (-4,46, -3,17)	7,78	-4,39	-3,46[b] (-4,10, -2,81)

Zmniejszenie wyniku wskazuje na poprawę, z wyjątkiem UPSIT, gdzie wzrost oznacza poprawę.
Całkowita ocena objawów jest złożonym wynikiem nasilenia, składającym się z sumy codziennych objawów NC, utraty węchu i wycieku z przedniej/tylnej części jamy nosowej
NC = przekrwienie błony śluzowej nosa, NPS = ocena polipowatości nosa; LMK = Całkowita ocena CT Lunda-MacKaya; UPSIT = Test identyfikacji zapachu University of Pennsylvania; SNOT-22 = 22- pozycja w teście zatokowo-nosowym; TSS =całkowita ocena objawów; VAS = wizualna skala analogowa dla nieżytu nosa
[a]wartość p <0,0001 (wszystkie istotne statystycznie w porównaniu po uwzględnieniu wielokrotności);
[b]nominalna wartość p<0,0001

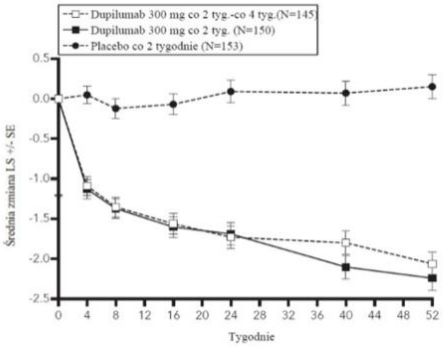
W badaniu SINUS-24 zaobserwowano statystycznie i klinicznie istotną skuteczność w odniesieniu do poprawy wyników dwustronnej endoskopowej skali oceny polipów NPS w 24 tygodniu. W okresie po leczeniu, gdy pacjenci nie stosowali dupilumabu, efekt leczenia zmniejszał się z czasem (patrz Rycina 5a). Podobne wyniki zaobserwowano również w badaniu SINUS-52 zarówno w 24 tygodniu, jak i 52 tygodniu ze stopniową poprawą w czasie (patrz Rycina 5b).

Rycina 5. Średnia zmiana LS w stosunku do stanu wyjściowego w dwustronnym wyniku dla polipów nosa (NPS) w SINUS-24 i SINUS-52 - populacja ITT.

Rycina 5a. SINUS-24



Rycina 5b. SINUS-52

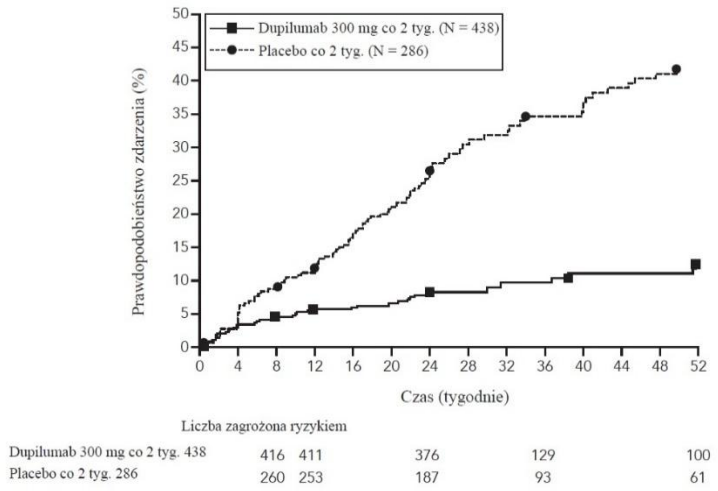


W obu badaniach zaobserwowano znaczącą poprawę NC i codziennej utraty intensywności węchu już w pierwszej ocenie w 4 tygodniu. Średnia różnica LS dla NC w 4. tygodniu w grupie otrzymującej dupilumab, w porównaniu z placebo wyniosła -0,41 (95% CI: -0,52; -0,30) w badaniu w SINUS-24 i - 0,37 (95% CI: -0,46; -0,27) w badaniu SINUS-52. Średnia różnica LS utraty intensywności węchu w 4 tygodniu, w grupie otrzymującej dupilumab, w porównaniu z placebo wynosiła -0,34 (95% CI: -0,44; -0,25) w badaniu SINUS-24 i -0,31 (95% CI: -0,41; -0,22) w badaniu SINUS -52. Zmniejszenie odsetka pacjentów z anosmią zaobserwowano w badaniach SINUS-24 i SINUS-52. Na początku 74% do 79% pacjentów miało anosmię, która zmniejszyła się do 24% w badaniu SINUS-24 i 30% w badaniu SINUS-52 w 24 tygodniu, w porównaniu do braku zmiany w grupie otrzymującej placebo. W badaniach SINUS-24 i SINUS-52, w 24 tygodniu, zaobserwowano poprawę szczytowego przepływu wdechowego przez nos (NPIF, ang. *Nasal Peak Inspiratory Flow*). Średnia różnica LS w grupie otrzymującej dupilumabu, w porównaniu z placebo, wynosiła odpowiednio 40,4 l/min (95% CI: 30,4; 50,4) i 36,6 l/min (95% CI: 28,0; 45,3).

Wśród pacjentów z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z wynikiem VAS>7 na początku badania, wyższy odsetek pacjentów osiągnął VAS ≤7 w grupie otrzymującej dupilumab w porównaniu z grupą placebo (83,3% w porównaniu do 39,4% w badaniu SINUS-24 i 75,0% w porównaniu do 39,3% w badaniu SINUS-52) w 24 tygodniu.

We wcześniej określonej, skorygowanej pod kątem mnogości analizie dwóch badań, leczenie dupilumabem spowodowało znaczne zmniejszenie stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów i konieczności operacji zatokowo-nosowych w porównaniu z placebo (HR 0,24; 95% CI: 0,17; 0,35) (patrz Rycina 6). Odsetek pacjentów, którzy wymagali stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów zmniejszył się o 74% (HR 0,26; 95% CI: 0,18; 0,38). Całkowita liczba cykli leczenia kortykosteroidami została zmniejszona o 75% (RR 0,25; 95% CI: 0,17; 0,37) rocznie. Średnia indywidualna rocznie przepisywana dawka całkowita ogólnoustrojowych kortykosteroidów (w mg), w okresie leczenia była o 71% mniejsza w grupie zbiorczej dupilumabu w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 60,5 [531,3] mg w porównaniu z 209,5 [497,2] mg). Odsetek pacjentów wymagających operacji został zmniejszony o 83% (HR 0,17; 95% CI: 0,07; 0,46).

Rycina 6. Krzywa Kaplana Meiera dla czasu pierwszego podania kortykosteroidów ogólnoustrojowych i (lub) operacji zatokowo-nosowych podczas okresu leczenia - populacja ITT [dane z badania SINUS-24 i SINUS-52]



Wpływ dupilumabu na pierwszorzędowe punkty końcowe NPS i przekrwienie błony śluzowej nosa oraz najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy wyniku tomografii komputerowej zatok LMK, były spójne u pacjentów po wcześniejszej operacji i bez wcześniejszej operacji.

U pacjentów ze współistniejącą astmą zaobserwowano znaczną poprawę FEV_1 i ACQ-6 w 24 tygodniu, niezależnie od wyjściowych poziomów eozynofilów we krwi. Łączna średnia zmiana FEV_1 w stosunku do wartości wyjściowej w 24. tygodniu dla dupilumabu w dawce 300 mg Q2W wyniosła 0,14 vs -0,07 l dla placebo, z różnicą 0,21 l (95% CI: 0,13; 0,29). Ponadto, odnotowano poprawę FEV_1 w stosunku do pierwszej oceny po rozpoczęciu badania, w 8 tygodniu w badaniu SINUS-24 i w 4 tygodniu w badaniu SINUS-52. W obu badaniach zaobserwowano poprawę ACQ-6 u pacjentów ze współistniejącą astmą. Odpowiedź zdefiniowano jako poprawę wyniku o 0,5 punktu lub więcej. Średnia różnica LS w grupie otrzymującej dupilumab w porównaniu z placebo w 24 tygodniu wynosiła 0,76 (95% CI: 1,00 do 0,51) w badaniu SINUS-24 i 0,94 (95% CI: 1,19; 0,69) w badaniu SINUS-52.

Odsetek odpowiedzi ACQ-6 dla dupilumabu, w przypadku schematu dawkowania 300 mg co 2 tygodnie, w badaniu SINUS-24 w 24 tygodniu wynosił 56% w porównaniu z 28% w grupie placebo (iloraz szans 3,17; 95% CI: 1,65; 6,09). Wskaźnik odpowiedzi ACQ-6 dla dupilumabu, w przypadku schematu dawkowania 300 mg co 2 tygodnie, w badaniu SINUS-52 w 52 tygodniu wyniósł 46% w porównaniu z 14% placebo (iloraz szans 7,02; 95% CI: 3,10; 15,90).

U pacjentów z chorobą dróg oddechowych zaostrzoną przez NLPZ (NSAID-ERD) wpływ dupilumabu na pierwszorzędowe punkty końcowe NPS i NC oraz najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy wyniku tomografii komputerowej zatok LMK był zgodny z obserwowanym w całej populacji PZZPzPN.

<u>Skuteczność kliniczna w świerzbiączce guzkowej (ŚG)</u>

Program rozwojowy świerzbiączki guzkowej (ŚG) obejmował dwa 24-tygodniowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, prowadzone w grupach równoległych badania kliniczne (PRIME i PRIME2) obejmujące 311 pacjentów w wieku 18 lat i starszych z ŚG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, zdefiniowanym jako ciężki świąd (wynik wg skali WI-NRS ≥7, w skali od 0 do 10) i z obecnością co najmniej 20 zmian guzkowych, u których choroba była niewystarczająco kontrolowana z użyciem dostępnych na receptę leków miejscowych lub leki te były niezalecane. W badaniach PRIME i PRIME2 oceniano wpływ dupilumabu na poprawę swędzenia oraz na zmiany w przebiegu ŚG, wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (DLQI), wynik oceny wg szpitalnej skali oceny lęku i depresji (HADS) i ból skóry.

W tych dwóch badaniach pacjenci otrzymywali albo dupilumab podawany podskórnie w dawce 600 mg (w dwóch wstrzyknięciach po 300 mg) w dniu 1, a następnie w dawce 300 mg co dwa tygodnie (Q2W) przez 24 tygodnie, albo identycznie wyglądające placebo.

W przeprowadzonych badaniach, średni wiek pacjentów wynosił 49,5 roku, średnia masa ciała wynosiła 71,3 kg, 65,3% pacjentów stanowiły kobiety, 56,6% – osoby rasy białej, 6,1% – osoby rasy czarnej i 34,1% – osoby rasy żółtej. W stanie wyjściowym, średni wynik oceny wg skali WI-NRS wynosił 8,5, 66,3% pacjentów miało od 20 do 100 guzków (nasilenie umiarkowane), 33,7% miało więcej niż 100 guzków (nasilenie ciężkie), 99,7% stosowało wcześniej leki miejscowe, 12,5% – kortykosteroidy ogólnoustrojowe, 20,6% - ogólnoustrojowe niesteroidowe leki immunosupresyjne, a 4,5% – gabapentynoidy. Jedenaście procent pacjentów przyjmowało wyjściowo stabilne dawki leków przeciwdepresyjnych i polecono im kontynuację przyjmowania tych leków w trakcie badania. U 43,4% występowała atopia w wywiadzie (zdefiniowana w wywiadzie medycznym jako AZS, alergiczny nieżyt nosa/nosa i spojówek, astma lub alergia pokarmowa).

Kwestionariusz WI-NRS zawiera jedną pozycję, którą ocenia się w skali od 0 („brak swędzenia") do 10 („najgorsze wyobrażalne swędzenie"). Uczestników poproszono o ocenę nasilenia najgorszego świądu (swędzenia) w ciągu ostatnich 24 godzin z użyciem tej skali. PN-S IGA to skala, która mierzy przybliżoną liczbę guzków przy użyciu 5-punktowej skali od 0 (skóra „czysta") do 4 (ciężkie nasilenie).

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był odsetek pacjentów, u których uzyskano poprawę (zmniejszenie) wyniku wg skali WI-NRS o ≥4. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek uczestników z wynikiem 0 lub 1 wg skali PN-S IGA (co odpowiada obecności 0-5 guzków).

Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniach PRIME i PRIME2 przedstawiono w Tabeli 28 i na Rycinach 7 i 8.

Tabela 28: Wyniki oceny pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniach PRIME i PRIME2

	PRIME			**PRIME2**		
	Placebo (N=76)	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)**	**Różnica (95% CI) Dupilumab wobec placebo**	**Placebo (N=82)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=78)**	**Różnica (95% CI) Dupilumab wobec placebo**
Odsetek pacjentów z poprawą (zmniejszeniem) wyniku wg skali WI-NRS o ≥4 punkty w stosunku do stanu wyjściowego po 24 tygodniach (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu PRIME)[b]	18,4%	60,0%	42,7% (27,76, 57,72)	19,5%	57,7%	42,6% (29,06, 56,08)
Odsetek pacjentów z poprawą (zmniejszeniem) wyniku wg skali WI-NRS o ≥4 punkty w stosunku do stanu wyjściowego po 12 tygodniach (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu PRIME2)[b]	15,8%[a]	44,0%[a]	29,2% (14,49, 43,81)[a]	22,0%	37,2%	16,8% (2,34, 31,16)
Odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 wg skali PN-S IGA po 24 tygodniach [b]	18,4%	48,0%	28,3% (13,41, 43,16)	15,9%	44,9%	30,8% (16,37, 45,22)

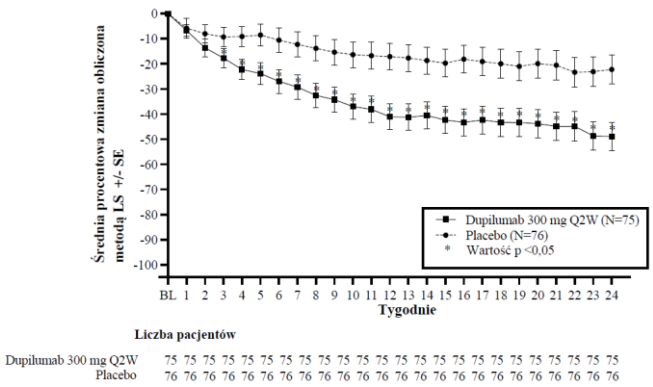
Odsetek pacjentów zarówno z poprawą (zmniejszeniem) wyniku wg skali WI-NRS o ≥4 punkty w stosunku do stanu wyjściowego po 24 tygodniach oraz z wynikiem 0 lub 1 wg skali PN-S IGA po 24 tygodniach [b]	9,2%	38,7%	29,6% (16,42, 42,81)	8,5%	32,1%	25,5% (13,09, 37,86)
% zmiana wyniku wg skali WI-NRS w stosunku do stanu wyjściowego po 24 tygodniach (SE)	-22,22 (5,74)	-48,89 (5,61)	-26,67 (-38,44, -14,90)	-36,18 (6,21)	-59,34 (6,39)	-23,16 (-33,81, -12,51)
Zmiana wskaźnika DLQI w stosunku do stanu wyjściowego po 24 tygodniach (SE)	-5,77 (1,05)	-11,97 (1,02)	-6,19 (-8,34, -4,05)	-6,77 (1,18)	-13,16 (1,21)	-6,39 (-8,42, -4,36)
Zmiana wyniku oceny bólu skóry wg skali NRS w stosunku do stanu wyjściowego po 24 tygodniach (SE)[c]	-2,16 (0,44)	-4,33 (0,43)	-2,17 (-3,07, -1,28)	-2,74 (0,51)	-4,35 (0,53)	-1,61 (-2,49, -0,73)
Zmiana wyniku wg skali HADS w stosunku do stanu wyjściowego po 24 tygodniach (SE)[c]	-2,02 (0,94)	-4,62 (0,93)	-2,60 (-4,52, -0,67)	-2,59 (1,03)	-5,55 (1,06)	-2,96 (-4,73, -1,19)

[a] W badaniu PRIME nie uwzględniono wielokrotności porównań.
[b] Pacjentów, u których zastosowano wcześniej leczenie ratunkowe lub na temat których brakowało danych, uznawano za niereagujących na leczenie.
[c] Dane dotyczące pacjentów, u których zastosowano wcześniej leczenie ratunkowe lub którzy przerwali leczenie z powodu braku skuteczności, imputowano metodą ekstrapolacji ostatniej najgorszej obserwacji; inne brakujące dane imputowano metodą imputacji wielokrotnych.
SE = drugorzędowy punkt końcowy (ang. *secondary endpoint*)

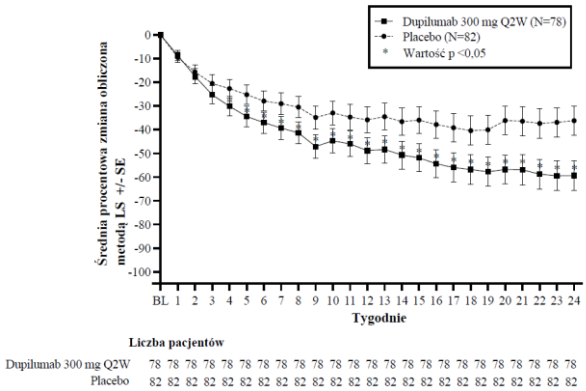
Początek działania polegającego na zmianie wyniku wg skali WI-NRS w stosunku do stanu wyjściowego, zdefiniowany jako pierwszy punkt w czasie, w którym różnica średniej tygodniowej codziennych ocen wg skali WI-NRS w porównaniu z placebo była i pozostawała istotna statystycznie (nominalna wartość p<0,05), obserwowano już w 3 tygodniu w badaniu PRIME (Rycina 7a) i w 4 tygodniu w badaniu PRIME2 (Rycina 7b).

Rycina 7. Średnia procentowa zmiana wyniku wg skali WI-NRS w stosunku do stanu wyjściowego po 24 tygodniach w badaniach PRIME i PRIME2 obliczona metodą LS

Ryc. 7a. PRIME



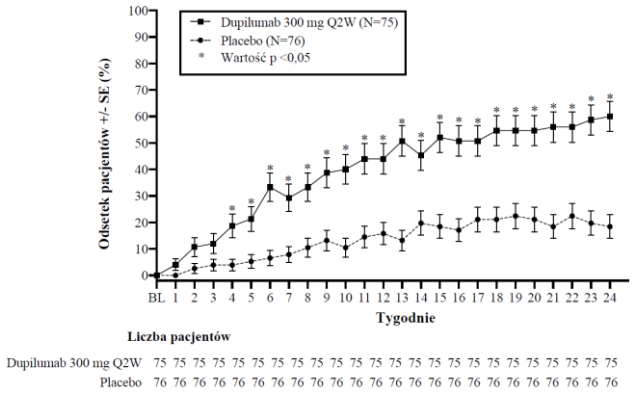
Ryc. 7b. PRIME2



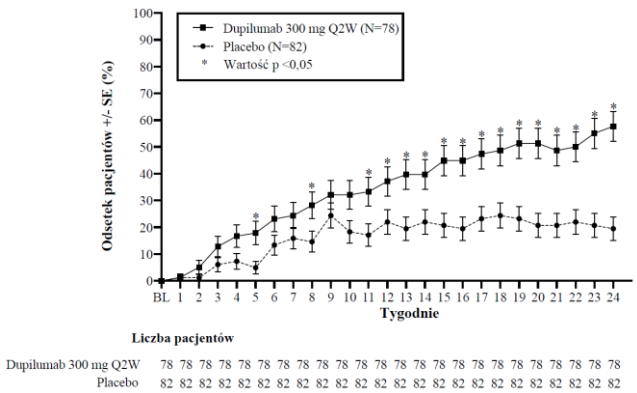
U większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej dupilumab uzyskano poprawę wyniku wg skali WI-NRS o ≥4 punkty po 4 i 11 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego w porównaniu z grupą otrzymującą placebo odpowiednio w badaniu PRIME (Rycina 8a, nominalna wartość p<0,007) i w badaniu PRIME2 (Rycina 8b, nominalna wartość p<0,013), a różnica ta pozostała istotna statystycznie przez cały okres leczenia.

Rycina 8. Odsetek pacjentów z poprawą wyniku wg skali WI-NRS o ≥4 w czasie w badaniach PRIME i PRIME2

Ryc. 8a. PRIME



Ryc. 8b. PRIME2



Efekty leczenia w podgrupach (na podstawie wieku, płci, obecności atopii w wywiadzie lub bez niej oraz leczenia podstawowego, w tym lekami immunosupresyjnymi) w badaniach PRIME i PRIME2 były zgodne z wynikami w całej badanej populacji.

Po przerwaniu leczenia po 24 tygodniach stwierdzano oznaki nawrotu objawów podmiotowych i przedmiotowych w trakcie 12 tygodniowego okresu obserwacji.

<u>Skuteczność kliniczna w eozynofilowym zapaleniu przełyku (EZP)</u>

Pacjenci dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku od 12 do 17 lat z EZP

Program rozwoju eozynofilowego zapalenia przełyku (EZP) obejmował trzyczęściowy, trwający do 52 tygodni protokół (TREET), na który składały się z dwa oddzielnie randomizowane badania, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo, trwające 24 tygodnie i oceniające leczenie (część A badania TREET i część B badania TREET), a następnie 28-tygodniowe badanie kontynuacyjne z zastosowaniem aktywnego leczenia (TREET C), z udziałem pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat, z wyłączeniem pacjentów o masie ciała <40 kg. Do części A i B badania TREET włączono wyłącznie pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia konwencjonalnego (inhibitorami pompy protonowej), a u 74% stosowano inne konwencjonalne leczenie farmakologiczne (doustne kortykosteroidy działające miejscowo) przed włączeniem do badania. W części B badania TREET u 49% pacjentów leczenie kortykosteroidami miejscowymi podawanymi doustnie nie zapewniało odpowiedniej kontroli choroby, było nietolerowane lub przeciwwskazane. W obu częściach wymagano, aby u pacjentów stwierdzano ≥15 śródnabłonkowych eozynofilów w polu widzenia (EOS/wpw, ang. *high power field*) po co najmniej 8-tygodniowym cyklu leczenia dużą dawką inhibitora pompy protonowej (PPI, ang. *proton pump inhibitor*) przed lub w trakcie okresu przesiewowego, i uzyskano ocenę wg kwestionariusza objawów dysfagii (DSQ, ang *Dysphagia Symptom Questionnaire*) ≥10 punktów w skali od 0 do 84 punktów. Pacjentów stratyfikowano według wieku podczas wizyty przesiewowej (od 12 do 17 lat wobec 18 lat i starszych) i stosowania PPI w chwili randomizacji. Najpierw przeprowadzono część A badania TREET. Część B badania TREET rozpoczęto po zakończeniu rekrutacji do części A badania TREET. Pacjenci, którzy ukończyli 24 tygodnie okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby w części A lub B, mieli możliwość przystąpienia do 28-tygodniowego badania kontynuacyjnego z aktywnym leczeniem (część C badania TREET).

W części A, łącznie 81 pacjentów, w tym 61 osób dorosłych i 20 pacjentów w wieku młodzieńczym od 12 do 17 lat, przydzielono losowo do grupy otrzymującej 300 mg dupilumabu raz na tydzień (N=42) lub do grupy placebo (N=39). W części B, łącznie 240 pacjentów, w tym 161 osób dorosłych i 79 pacjentów w wieku młodzieńczym od 12 do 17 lat, przydzielono losowo do grupy otrzymującej 300 mg dupilumabu raz na tydzień (N=80), do grupy otrzymującej 300 mg dupilumabu co dwa tygodnie (N=81; schemat dawkowania 300 mg co dwa tygodnie nie jest zatwierdzony w leczeniu EZP)

lub do grupy placebo (N=79). W części C, wszyscy pacjenci, którzy wcześniej uczestniczyli w części A, otrzymywali 300 mg dupilumabu (n=77) raz na tydzień. Wśród pacjentów, którzy wcześniej uczestniczyli w części B, 111 otrzymywało dupilumab w dawce 300 mg raz na tydzień w części C. W trakcie badania dozwolono zastosowanie leczenia doraźnego w postaci kortykosteroidów podawanych ogólnie i (lub) miejscowo w postaci doustnej bądź też wykonanie w nagłych przypadkach zabiegu poszerzenia przełyku, wg uznania badacza.

W części A, łącznie 74,1% pacjentów włączonych do badania miało w wywiadzie wcześniejsze stosowanie kortykosteroidów miejscowych w postaci doustnej w leczeniu EZP, a 43,2% przebyło wcześniej zabieg poszerzenia przełyku. W części B, łącznie 73,3% pacjentów włączonych do badania miało w wywiadzie wcześniejsze stosowanie kortykosteroidów w postaci doustnej w leczeniu EZP, a u 35,4% wykonano wcześniej zabieg poszerzenia przełyku.

Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności w obu badaniach były: odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję histologiczną zdefiniowaną jako maksymalna liczba śródnabłonkowych eozynofilów w przełyku ≤6 EOS/wpw w 24 tygodniu oraz bezwzględna zmiana w ocenianym przez pacjenta wyniku wg skali DSQ w stosunku do stanu wyjściowego po 24 tygodniach. Drugorzędowymi punktami końcowymi były zmiany w stosunku do stanu wyjściowego następujących parametrów: procentowa zmiana maksymalnej liczby śródnabłonkowych eozynofilów w przełyku (EOS/wpw), bezwzględna zmiana średniego wyniku oceny nasilenia choroby (ang. *Mean Grade Score*) wg systemu punktacji histologicznej (EoEHSS), bezwzględna zmiana średniego wyniku oceny stopnia zaawansowania choroby (ang. *Mean Stage Score*) wg systemu EoEHSS, bezwzględna zmiana oceny referencyjnej EZP w endoskopii (EoE-EREFS) i odsetek pacjentów z uzyskaną maksymalną liczbą śródnabłonkowych eozynofilów w przełyku <15 EOS/wpw.

Dane demograficzne i charakterystykę stanu wyjściowego w częściach A i B badania TREET przedstawiono w Tabeli 29.

Tabela 29: Dane demograficzne i charakterystyka stanu wyjściowego (części A i B badania TREET)

Parametr	**Część A badania TREET (N=81)**	**Część B badania TREET (N=240)**
Wiek (lata), średnia (SD)	31,5 (14,3)	28,1 (13,1)
% pacjentów płci męskiej	60,5	63,8
% pacjentów rasy białej	96,3	90,4
Masa ciała (kg), średnia (SD)	77,8 (21,0)	76,2 (20,6)
BMI (kg/m^2), średnia (SD)	26,1 (6,3)	25,7 (6,2)
Czas trwania EZP (lata), średnia (SD)	5,01 (4,3)	5,57 (4,8)
Wcześniejsze stosowanie doustnie steroidów miejscowych (%)	74,1	73,3
Wcześniejsze zabiegi poszerzenia przełyku (%)	43,2	35,4
Stosowanie PPI w chwili randomizacji (%)	67,9	72,5
Stosowanie diety eliminacyjnej podczas oceny przesiewowej (%)	40,7	37,1
DSQ (0-84[a]), średnia (SD)	33,6 (12,4)	36,7 (11,2)
Maksymalna liczba EOS śródnabłonkowych w przełyku w 3 okolicach, średnia (SD)	89,3 (48,3)	87,1 (45,8)
Średnia liczba EOS śródnabłonkowych w przełyku w 3 okolicach, średnia (SD)	64,3 (37,6)	60,5 (32,9)
Wynik oceny nasilenia choroby (grade score) wg systemu EoEHSS [0-3[a]], średnia (SD)	1,3 (0,4)	1,3 (0,4)
Wynik oceny zaawansowania choroby (stage score) wg systemu EoEHSS [0-3[a]], średnia (SD)	1,3 (0,4)	1,3 (0,3)
Całkowity wynik w skali EREFS [0-18[a]], średnia (SD)	6,3 (2,8)	7,2 (3,2)

[a]Wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie choroby
SD = odchylenie standardowe

Wyniki w częściach A i B badania TREET przedstawiono w Tabeli 30.

Tabela 30: Wyniki oceny skuteczności leczenia dupilumabem w 24 tygodniu u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z EZP (części A i B badania TREET)	**Część A badania TREET**			**Część B badania TREET**		
	Dupilumab 300 mg QW N=42	**Placebo N=39**	**Różnica wobec placebo (95% CI)[d]**	**Dupilumab 300 mg QW N=80**	**Placebo N=79**	**Różnica wobec placebo (95% CI)[d]**
Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe						
Odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję histologiczną (maksymalna liczba śródnabłonkowych eozynofilów w przełyku ≤6 EOS/wpw), n (%)	25 (59,5)	2 (5,1)	55,3 (39,58, 71,04)	47 (58,8)	5 (6,3)	53,5 (41,20, 65,79)
Bezwzględna zmiana wyniku wg skali DSQ (0-84[a]), średnia obliczona metodą LS (SE)	-21,92 (2,53)	-9,60 (2,79)	-12,32 (-19,11, -5,54)	-23,78 (1,86)	-13,86 (1,91)	-9,92 (-14,81, -5,02)
Drugorzędowe punkty końcowe						
Procentowa zmiana maksymalnej liczby śródnabłonkowych eozynofilów w przełyku w stosunku do stanu wyjściowego, średnia obliczona metodą LS (SE)	-71,24 (6,95)	-2,98 (7,60)	-68,26 (-86,90, -49,62)	-80,24 (8,34)	8,38 (10,09)	-88,62 (-112,19, 65,05)
Bezwzględna zmiana średniego wyniku oceny nasilenia choroby (grade score) wg systemu EoEHSS (0-3[b]) w stosunku do stanu wyjściowego, średnia obliczona metodą LS (SE)	-0,76 (0,06)	-0,00 (0,06)	-0,76 (-0,91, -0,61)	-0,83 (0,04)	-0,15 (0,05)	-0,682 (-0,79, -0,57)
Bezwzględna zmiana średniego wyniku oceny zaawansowania choroby (stage score) wg systemu EoEHSS (0-3[b]) w stosunku do stanu wyjściowego, średnia obliczona metodą LS (SE)	-0,75 (0,06)	-0,01 (0,06)	-0,74 (-0,88, -0,60)	-0,80 (0,04)	-0,13 (0,04)	-0,672 (-0,78, -0,57)
Bezwzględna zmiana wyniku oceny w skali EoE-EREFS w stosunku do stanu wyjściowego (0-18[c]) w stosunku do stanu wyjściowego, średnia obliczona metodą LS (SE)	-3,2 (0,41)	-0,3 (0,41)	-2,9 (-3,91, -1,84)	-4,5 (0,36)	-0,6 (0,38)	-3,8 (-4,77, -2,93)
Odsetek pacjentów, u których uzyskano maksymalną liczbę śródnabłonkowych eozynofilów w przełyku <15 EOS/wpw, n (%)	27 (64,3)	3 (7,7)	57 (41,69, 73,33)	66 (82,5)	6 (7,6)	74,9 (64,25, 85,5)

[a]Całkowite wyniki oceny wg skali DSQ wykonywanej co dwa tygodnie wynoszą od 0 do 84 punktów; wyższa liczba punktów oznacza większą częstość i większe nasilenie dysfagii.
[b]Wyniki oceny wg systemu EoEHSS wynoszą od 0 do 3 punktów; wyższa liczba punktów oznacza większe nasilenie i większą rozległość zmian w badaniu histologicznym.

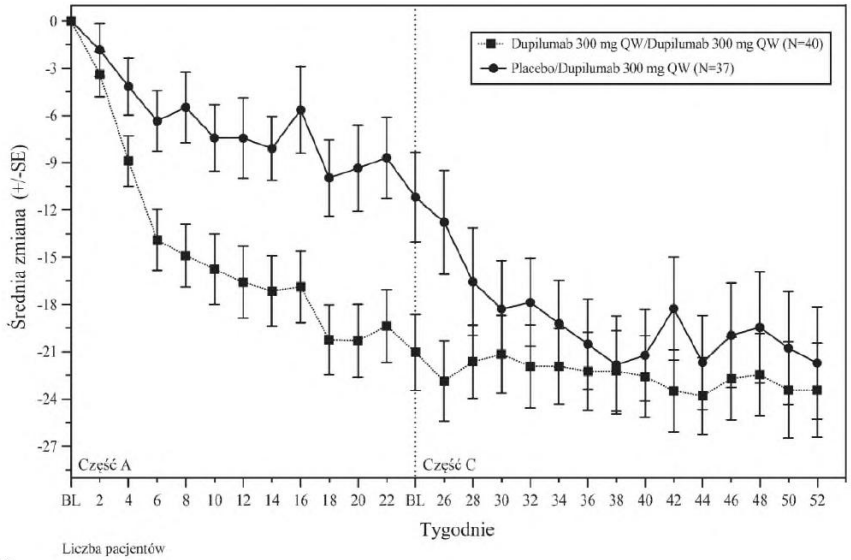
[c]Całkowite wyniki oceny wg systemu EoE-EREFS wynoszą od 0 do 18 punktów; wyższa liczba punktów oznacza gorsze wyniki oceny zapalenia i przebudowy tkankowej.
[d]Średnia różnica obliczona metodą LS w przypadku punktów końcowych o charakterze ciągłym i bezwzględna różnica odsetków w przypadku punktów końcowych o charakterze kategorialnym

Wyniki oceny skuteczności dla równorzędnych pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych w podgrupie pacjentów stosujących wcześniej kortykosteroidy miejscowe podawane doustnie i u pacjentów, u których leczenie kortykosteroidami miejscowymi podawanymi doustnie nie zapewniało odpowiedniej kontroli choroby, było nietolerowane lub było przeciwwskazane, były zgodne z wynikami uzyskanymi w całej badanej populacji.

W częściach A i B u większego odsetka pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej dupilumab uzyskano remisję histologiczną (maksymalna liczba śródnabłonkowych eozynofilów w przełyku ≤6 EOS/wpw) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Odsetek pacjentów z remisją histologiczną obserwowaną po 24 tygodniach leczenia w częściach A i B utrzymywał się przez okres 52 tygodni w części C. Podobnie inne parametry poprawy histologicznej i endoskopowej utrzymywały się przez 52 tygodnie.

Leczenie dupilumabem spowodowało również istotną poprawę średniej zmiany obliczonej metodą LS wyniku oceny wg skali DSQ w porównaniu z placebo już w 4 tygodniu, która utrzymywała się do 24 tygodnia. Skuteczność w części C była podobna do wyników obserwowanych w częściach A i B, z ciągłą poprawą ocen wg skali DSQ do 52 tygodnia (części A i C badania TREET: Rycina 9 oraz części B i C badania TREET: Rycina 10).

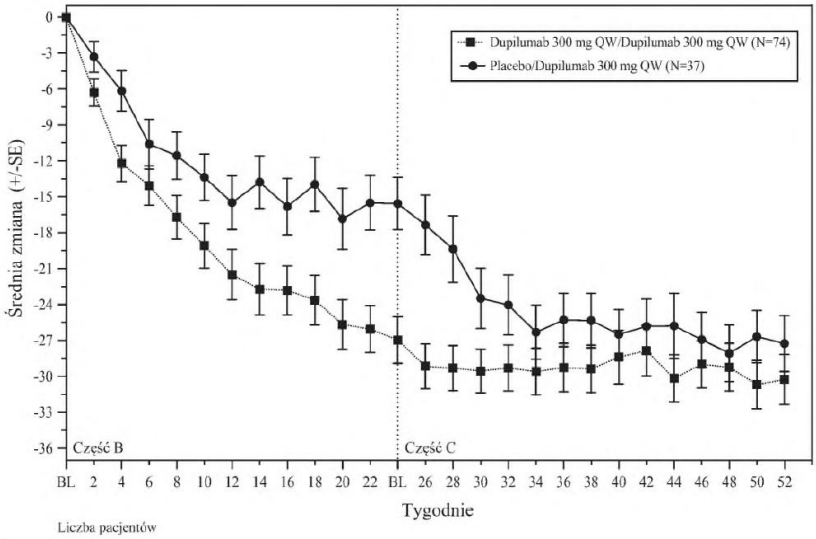
Rycina 9: Średnia zmiana wyniku oceny wg skali DSQ w czasie w stosunku do stanu wyjściowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z EZP (części A i C badania TREET) obliczona metodą LS



	Liczba pacjentów													
Dupilumab 300 mg QW/ Dupilumab 300 mg QW (N=40)	40	40	39	38	36	38	40	32	34	36	33	35	32	29
Placebo/Dupilumab 300 mg QW (N=37)	37	34	34	33	28	30	37	26	32	29	25	25	26	23

Wykorzystano wszystkie zaobserwowane wartości, bez względu na zastosowanie leczenia ratunkowego

Rycina 10: Średnia zmiana wyniku oceny wg skali DSQ w czasie w stosunku do stanu wyjściowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z EZP (części B i C badania TREET)



Liczba pacjentów														
Dupilumab 300 mg QW/ Dupilumab 300 mg QW (N=74)	74	71	69	69	68	60	74	58	61	57	54	55	51	54
Placebo/Dupilumab 300 mg QW (N=37)	37	35	35	32	33	31	37	26	29	29	28	26	26	24

Wykorzystano wszystkie zaobserwowane wartości, bez względu na zastosowanie leczenia ratunkowego

Zgodnie z poprawą całkowitego wyniku oceny wg skali DSQ w częściach A i B badania TREET, zaobserwowano nominalnie istotną poprawę oceny bólu związanego z dysfagią (w podskali oceny bólu DSQ), QoL związanej ze stanem zdrowia (EoE-IQ) i częstości występowania innych objawów niż dysfagia (EoE-SQ) po 24 tygodniach w porównaniu z placebo.

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 w ocenie histologicznej 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 pacjentów 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 31 i poniżej.

Tabela 31: 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 śródnabłonkowych eozynofilów w przełyku ≤6 EOS/wpw), n (%)[b]	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19, 80,85)
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	−0,835 (0,05)	0,048 (0,05)	−0,883 (−1,01, −0,76)

	Dupilumab[a] N=37	Placebo N=34	Różnica w porównaniu z placebo (95% CI)
wyjściowego, średnia obliczona metodą LS (SE)			
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 przydzielonych 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 dupilumabem 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.

Skuteczność kliniczna w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP)

Program przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) obejmował dwa randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowe, prowadzone w grupach równoległych, kontrolowane placebo badania (BOREAS i NOTUS) trwające 52 tygodnie, w których wzięło udział łącznie 1874 dorosłych pacjentów z POChP w celu oceny dupilumabu jako uzupełniającego leczenia podtrzymującego.

Do obu badań włączono pacjentów z rozpoznaną POChP z umiarkowanym do ciężkiego ograniczeniem przepływu powietrza (stosunek FEV_1/FVC po podaniu leku rozszerzającego oskrzela <0,7 i FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wynoszący od 30% do 70% wartości przewidywanej), przewlekłym produktywnym kaszlem trwającym co najmniej 3 miesiące w ciągu ostatniego roku oraz minimalną liczbą eozynofilów we krwi wynoszącą 300 komórek/mikrolitr podczas oceny przesiewowej. U pacjentów stwierdzono niekontrolowaną POChP jeżeli duszność w skali Medical Research Council (MRC) wynosiła ≥ 2 (zakres 0-4) i w wywiadzie stwierdzono 2 umiarkowane lub 1 ciężkie zaostrzenie choroby w poprzednim roku pomimo otrzymania potrójnej terapii podtrzymującej obejmującej długodziałającego antagonistę muskarynowego (LAMA), długodziałającego beta2-mimetyka (LABA) i kortykosteroid wziewny wGKS. Pacjenci mogli otrzymywać leczenie podtrzymujące obejmujące LAMA i LABA, jeśli wGKS był nieprawidłowy.

Zaostrzenia zostały zdefiniowane jako umiarkowane nasilenie, jeśli leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i/lub antybiotykami było wymagane lub jako ciężkie nasilenie, jeśli wymagało hospitalizacji lub obserwacji przez ponad 24 godziny na oddziale ratunkowym lub w oddziale intensywnej opieki medycznej.

W obu badaniach pacjenci zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej dupilumab w dawce 300 mg co dwa tygodnie (Q2W) lub placebo jako uzupełnienie leczenia podstawowego przez 52 tygodnie.

W obu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym była roczna częstość występowania umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP w 52-tygodniowym okresie leczenia. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę FEV_1 w stosunku do stanu wyjściowego przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w populacji ogólnej i w podgrupie pacjentów z wyjściowym stężeniem FeNO ≥20 ppb w 12 i 52 tygodniu, zmianę całkowitego wyniku w kwestionariuszu Szpitala św. Jerzego (SGRQ) w stosunku do stanu wyjściowego w 52 tygodniu oraz roczną częstość występowania umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP w podgrupie pacjentów z wyjściowym stężeniem FeNO ≥20 ppb w 52-tygodniowym okresie leczenia.

Parametry demograficzne i charakterystykę stanu wyjściowego badań BOREAS i NOTUS przedstawiono w Tabeli 32.

Tabela 32: Dane demograficzne i charakterystyka stanu wyjściowego (badania BOREAS i NOTUS)

Parametr	BOREAS (N = 939)	NOTUS (N = 935)
Wiek (lata) (± SD)	65,1 (8,1)	65,0 (8,3)
% pacjentów płci męskiej	66,0	67,6
% pacjentów rasy białej[c]	84,1	89,6
Średnia liczba wypalonych papierosów (paczek rocznie/paczkolat) (± SD)	40,48 (23,35)	40,3 (27,2)
% obecnych palaczy	30	29,5
Rozedma płuc (%)	32,6	30,4
Średni czas trwania POChP (lata) (± SD)	8,8 (6,0)	9,3 (6,4)
Średnia liczba umiarkowanych[a] lub ciężkich[b] zaostrzeń w poprzednim roku (± SD)	2,3 (1,0)	2,1 (0,9)
Średnia liczba ciężkich zaostrzeń[b] w poprzednim roku (± SD)	0,3 (0,7)	0,3 (0,6)
Uzupełniające leczenie POChP w chwili randomizacji: wGKS/LAMA/LABA (%)	97,6	98,8
Średni stosunek FEV_1/FVC po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (± SD)	0,49 (0,12)	0,50 (0,12)
Średnia wartość FEV_1 (l) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (± SD)	1,30 (0,46)	1,36 (0,50)
Średnia wartość FEV_1 (l) po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (± SD)	1,40 (0,47)	1,45 (0,49)
Średni procent przewidywanej wartości FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (%) (± SD)	50,6 (13,1)	50,1 (12,6)
Średni procent przewidywanej wartości FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela <50% (%) (± SD)	467 (49,7)	478 (51,3)
Średni całkowity wynik SGRQ (± SD)	48,42 (17,42)	51,5 (17,0)
Średni wynik E-RS: COPD [całkowity wynik] (± SD)	12,9 (7,1)	13,3 (7,0)
Średnia wartość wskaźnika BODE (± SD)	4,06 (1,66)	4,0 (1,6)
Średnia FeNO ppb (± SD)	24,3 (22,4)	24,6 (26,0)

Średnia liczba eozynofilów w punkcie wyjściowym (komórek/mikrolitr) (± SD)	401 (298)	407 (336)
Mediana liczby eozynofilów w punkcie wyjściowym (komórek/µl) (Q1-Q3)	340 (240-460)	330 (220-460)

wGKS = kortykosteroid wziewny; LAMA = długodziałający antagonista muskarynowy; LABA = długodziałający beta2-mimetyk, FEV_1= natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FVC = natężona pojemność życiowa; FeNO = frakcja wydychanego tlenku azotu; BODE = wskaźnik masy ciała, niedrożność przepływu powietrza, duszność, zdolność wysiłkowa

[a] Zaostrzenia leczone kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i/lub antybiotykami

[b] Zaostrzenia wymagające hospitalizacji lub obserwacji przez ponad 24 godziny na oddziale ratunkowym lub w oddziale intensywnej opieki medycznej

[c] W badaniu BOREAS 0,5% stanowiły osoby rasy czarnej, a 14,3% osoby rasy żółtej (azjatyckiej). W badaniu NOTUS 1,3% stanowiły osoby rasy czarnej, a 1,1% osoby rasy żółtej (azjatyckiej)

Zaostrzenia

W obu badaniach dupilumab wykazał statystycznie istotne zmniejszenie częstości występowania umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP w porównaniu z placebo po dodaniu do leczenia podstawowego podtrzymującego (patrz Tabela 33).

Tabela 33: Roczna częstość występowania umiarkowanych[a] lub ciężkich[b] zaostrzeń POChP w badaniach BOREAS i NOTUS

Badanie	Leczenie (N)	Częstość (zaostrzenia/rok)	Współczynnik częstości vs. Placebo (95% CI)	% Zmniejszenie częstości zaostrzeń vs. Placebo
Pierwszorzędowy punkt końcowy: umiarkowane[a] lub ciężkie[b] zaostrzenie POChP				
BOREAS	**Dupilumab** 300 mg Q2W (N=468)	0,78	0,705 (0,581, 0,857)[c]	30%
	Placebo (N=471)	1,10		
NOTUS	**Dupilumab** 300 mg Q2W (N=470)	0,86	0,664 (0,535, 0,823)[d]	34%
	Placebo (N=465)	1,30		
Analiza składowa pierwszorzędowego punktu końcowego [e]: ciężkie[b] zaostrzenie POChP				
BOREAS and NOTUS	**Dupilumab** 300 mg Q2W (N=938)	0,08	0,674 (0,438 to 1,037)	33%
	Placebo (N=936)	0,12		

[a] Zaostrzenia leczone kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i/lub antybiotykami

[b] Zaostrzenia wymagające hospitalizacji lub obserwacji przez >24 godziny na oddziale ratunkowym/w oddziale intensywnej opieki medycznej lub prowadzące do zgonu

[c] wartość p = 0,0005

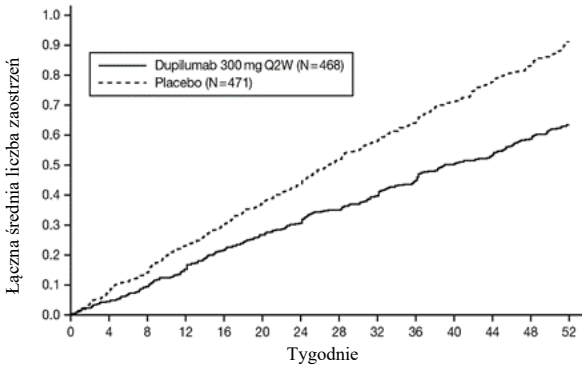
[d] wartość p = 0,0002

[e] W analizie składowej pierwszorzędowego punktu końcowego nie uwzględniono wielokrotności porównań

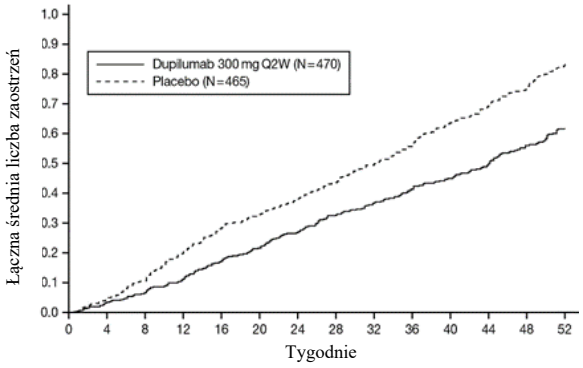
W obu badaniach łączna średnia liczba obserwowanych umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń w ciągu 52 tygodni była niższa u pacjentów otrzymujących dupilumab w porównaniu z placebo (patrz Ryciny 11a i 11b).

Rycina 11: Łączna średnia liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP w ciągu 52 tygodni w badaniach BOREAS i NOTUS

Ryc. 11a. BOREAS



Ryc. 11b. NOTUS



Czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP był dłuższy u pacjentów otrzymujących dupilumab w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w badaniu BOREAS (HR: 0,803; 95% CI: 0,658; 0,980) i badaniu NOTUS (HR: 0,71; 95% CI: 0,57; 0,889).

W analizie w podgrupach pacjentów z podwyższonym wyjściowym stężeniem FeNO (≥ 20 ppb) w badaniu BOREAS (N=383), leczenie dupilumabem statystycznie znacząco zmniejszyło roczną częstość występowania umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP w porównaniu z placebo (współczynnik częstości: 0,625; 95% CI: 0,45; 0,869; p=0,005).W badaniu NOTUS leczenie dupilumabem wykazało nominalnie istotne zmniejszenie rocznego wskaźnika umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP w podgrupie pacjentów z podwyższonym wyjściowym stężeniem FeNO (≥20 ppb) (N=355) w porównaniu z placebo (współczynnik częstości: 0,471; 95% CI: 0,328; 0,675; p<0,0001).

Zmniejszenie rocznej częstości występowania umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń choroby obserwowano we wszystkich wstępnie zdefiniowanych podgrupach, na podstawie wieku, płci, rasy, liczby wypalanych papierosów, liczby eozynofilów we krwi, liczby zaostrzeń choroby w poprzednim roku (≤2, 3 i ≥4), wysokich dawek wGKS w punkcie wyjściowym oraz procenta wyjściowego przewidywanej wartości FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (<50%, ≥50%). U pacjentów z rozedmą płuc zmniejszenie częstości występowania umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń było zgodne z wynikami dla populacji ogólnej.

Czynność płuc

W obu badaniach dupilumab wykazał statystycznie istotną poprawę wartości FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w 12 i 52 tygodniu w porównaniu z placebo po dodaniu do podstawowego leczenia podtrzymującego (patrz Tabela 34). U pacjentów leczonych dupilumabem obserwowano większą poprawę czynności płuc (średnia zmiana FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w stosunku do stanu wyjściowego) w porównaniu z placebo już w 2 tygodniu (badanie BOREAS) (pierwsza ocena) i 4 tygodniu (badanie NOTUS) i utrzymywały się do 52 tygodnia (patrz Ryciny 12a i 12b).

W badaniu BOREAS obserwowano szybką poprawę FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, stosunku FEV_1/FVC po podaniu leku rozszerzającego oskrzela i FVC przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w przypadku leczenia dupilumabem w porównaniu z placebo już w 2 tygodniu (pierwsza ocena) i utrzymywały się do 52 tygodnia. W badaniu NOTUS obserwowano szybką poprawę FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela i stosunku FEV_1/FVC po podaniu leku rozszerzającego oskrzela w przypadku leczenia dupilumabem w porównaniu z placebo odpowiednio już w 8 tygodniu i 2 tygodniu i utrzymywały się do 52 tygodnia.

Tabela 34: Średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w odniesieniu do punktów końcowych czynności płuc w badaniach BOREAS i NOTUS

	BOREAS			NOTUS		
	Dupilumab (N=468)	**Placebo (N=471)**	**Różnica (95% CI) Dupilumab vs. Placebo**	**Dupilumab (N=470)**	**Placebo (N=465)**	**Różnica (95% CI) Dupilumab vs. Placebo**
Zmiana FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w 12 tyg. w stosunku do stanu wyjściowego, średnia obliczona metodą LS (SE)	0,160 (0,018)	0,077 (0,018)	0,083 (0,042 do 0,125)[a]	0,139 (0,017)	0,057 (0,017)	0,082 (0,040 do 0,124)[f]
Zmiana FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w 52 tyg. w stosunku do stanu wyjściowego, średnia obliczona metodą LS (SE)[k]	0,153 (0,019)	0,070 (0,019)	0,083 (0,038 do 0,128)[b]	0,115 (0,021)	0,054 (0,020)	0,062 (0,011 do 0,113)[g]
Zmiana FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela w 12 tyg. w stosunku do stanu wyjściowego, średnia obliczona metodą LS (SE)	0,156 (0,018)	0,084 (0,018)	0,072 (0,030 do 0,115)[c]	0,136 (0,020)	0,064 (0,020)	0,072 (0,023 do 0,121)[h]
Zmiana stosunku FEV_1/FVC przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w 12 tyg. w stosunku do stanu wyjściowego, średnia obliczona metodą LS (SE)	0,037 (0,004)	0,023 (0,004)	0,014 (0,005 do 0,023)[d]	0,030 (0,004)	0,013 (0,004)	0,017 (0,006 to 0,028)[i]
Zmiana FVC przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w 12 tyg. w stosunku do stanu wyjściowego, średnia obliczona metodą LS (SE)	0,098 (0,022)	0,029 (0,022)	0,069 (0,016 do 0,121)[e]	0,083 (0,024)	0,018 (0,024)	0,066 (0,005 do 0,126)[j]

LS = metoda najmniejszych kwadratów, SE = błąd standardowy, FEV_1 = natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, FVC = natężona pojemność życiowa

[a] wartość $p < 0,0001$, [b] wartość $p = 0,0003$ (wszystkie istotne statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności)

[c] nominalna wartość $p = 0,0010$, [d] nominalna wartość $p = 0,0016$ [e] nominalna wartość $p = 0,0103$

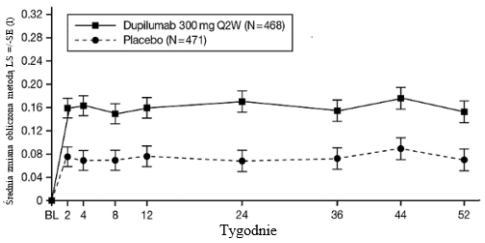
[f] wartość p=0,0001, [g] wartość p=0,0182 (wszystkie istotne statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności)

[h] nominalna wartość p=0,0042,[i] nominalna wartość p=0,0020, [j] nominalna wartość p=0,0327

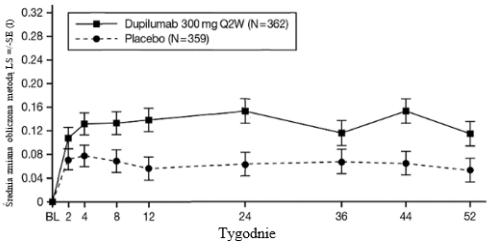
[k] Wyniki oceny skuteczności średniej zmiany FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w stosunku do stanu wyjściowego w 52 tygodniu przedstawiono dla 721 z 935 pacjentów, którzy ukończyli 52-tygodniowy okres leczenia lub przerwali udział w badaniu w momencie analizy danych.

Rycina 12: Średnia zmiana FEV_1 (l) w stosunku do stanu wyjściowego przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w czasie w badaniach BOREAS i NOTUS[a]

Ryc. 12a. BOREAS



Ryc. 12b. NOTUS



[a] Wyniki oceny skuteczności średniej zmiany FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w stosunku do stanu wyjściowego przedstawiono dla 721 z 935 pacjentów, którzy ukończyli 52-tygodniowy okres leczenia lub przerwali udział w badaniu w momencie analizy danych.

W analizie podgrupy pacjentów z wyższą wartością wyjściową FeNO (≥ 20 ppb) w badaniu BOREAS (N=383), leczenie dupilumabem wykazało istotną poprawę FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w stosunku do wartości wyjściowej w 12 tygodniu (średnia zmiana obliczona metodą LS: 0,232 dupilumabu w porównaniu z 0,108 placebo; średnia różnica obliczona metodą LS: 0,124 [95% CI: 0,045; 0,203]; p=0,002) i w 52 tygodniu (średnia zmiana obliczona metodą LS: 0,247 dupilumabu w porównaniu z 0,120 placebo; średnia różnica obliczona metodą LS: 0,127 [95% CI: 0,042; 0,212]; p=0,003) wobec przyjmowania placebo. W badaniu NOTUS zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w stosunku do stanu wyjściowego w podgrupie pacjentów z wyższą wyjściową wartością FeNO (≥20 ppb) w 12 tygodniu (N=355; średnia zmiana obliczona metodą LS: 0,221 dupilumabu w porównaniu z 0,081 placebo; średnia różnica obliczona metodą LS: 0,141 [95% CI: 0,058; 0,223]; p=0,001). Leczenie dupilumabem poprawiło FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w 52 tygodniu w podgrupie pacjentów z wyższą wartością wyjściową FeNO (≥20 ppb) w porównaniu z przyjmowaniem placebo w badaniu NOTUS (N=264; średnia zmiana obliczona metodą LS: 0,176 dupilumabu w porównaniu z 0,095 placebo; średnia różnica obliczona metodą LS: 0,081 [95% CI: -0,019; 0,181]), ale nie osiągnęło poziomu istotności statystycznej.

Poprawę czynności płuc mierzoną przy pomocy parametru FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela obserwowano we wszystkich wstępnie zdefiniowanych podgrupach, na podstawie wieku, płci, rasy, liczby wypalanych papierosów, liczby eozynofilów we krwi, liczby zaostrzeń w poprzednim roku (≤2, 3 i ≥4), wysokich dawek wGKS w stanie wyjściowym oraz procentu wyjściowego przewidywanej wartości FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (<50%, ≥50%). U pacjentów z rozedmą płuc poprawa czynności płuc mierzona przy pomocy parametru FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela była zgodna z populacją ogólną.

Jakość życia związana ze zdrowiem

W badaniu BOREAS zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w całkowitym wyniku SGRQ u pacjentów leczonych dupilumabem w porównaniu z placebo (średnia zmiana obliczona metodą LS: -9,73 dupilumabu w porównaniu z -6,37 placebo; średnia różnica obliczona metodą LS: -3,36 [95% CI: -5,46; -1,27]; p=0,0017).W badaniu NOTUS całkowity wynik SGRQ w 52 tygodniu uległ nominalnej poprawie w porównaniu z placebo (średnia zmiana obliczona metodą LS: -9,82 dupilumabu w porównaniu z -6,44 placebo; średnia różnica obliczona metodą LS: -3,37; 95% CI: -5,81; -0,93]; p=0,007).

Pacjenci z FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela <30% lub >70%

Pacjenci z FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela <30% lub >70% podczas badań przesiewowych zostali wykluczeni z badań BOREAS i NOTUS. Dostępne są jednak ograniczone dane dotyczące pacjentów z FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela <30% lub >70% w punkcie wyjściowym.

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 35.

Tabela 35: 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 36.

Tabela 36: Wyniki analizy pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniach CUPID A i C

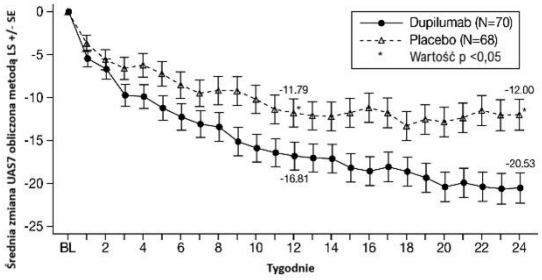
	BADANIE CUPID A			**Badanie CUPID C**		
	Dupilumab (N=70)	**Placebo (N=68)**	**Różnica (95% CI) dupilumab wobec placebo[b]**	**Dupilumab (N=74)**	**Placebo (N=77)**	**Różnica (95% CI) dupilumab wobec placebo[b]**
Pierwszorzędowy punkt końcowy						
Zmiana UAS7 po 24 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego[a]	-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.

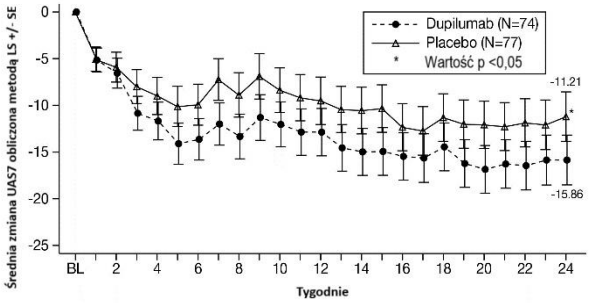
Leczenie dupilumabem prowadziło z czasem do poprawy UAS7 w 24-tygodniowym okresie leczenia (Rycina 13).

Rycina 13: 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. 13a. Badanie A



Ryc. 13b. 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 i 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, PZZPzPN, ŚG, EZP, POChP i PPS.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnie (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, PZZPzPN, EZP, POChP 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 lub dawki 300 mg co dwa tygodnie bez dawki nasycającej. W badaniach klinicznych średnie stężenia minimalne (± odchylenie standardowe, SD, ang. *standard deviation*) w stanie stacjonarnym wynosiły od 55,3±34,3 mikrograma/ml do 81,5±43,9 mikrograma/ml w przypadku stosowania dawki 300 mg podawanej Q2W, od 172±76,6 mikrograma/ml do 195±71,7 mikrograma/ml w przypadku stosowania dawki 300 mg podawanej QW oraz od 29,2±18,7 do 36,5±22,2 mikrograma/ml dla dawki 200 mg podawanej Q2W.

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.

Tylko 79 pacjentów w wieku powyżej 65 lat z PZZPzPN było poddanych działaniu dupilumabu, w tym 11 pacjentów było w wieku 75 lat i starszych.

Spośród 152 pacjentów z ŚG poddanych działaniu dupilumabu, łącznie 37 było w wieku 65 lat lub starszych. Łącznie 8 pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych. Skuteczność i bezpieczeństwo w tych grupach wiekowych były podobne jak w ogólnej populacji w badaniu.

Tylko 2 pacjentów w wieku powyżej 65 lat z EZP było poddanych działaniu dupilumabu.

Spośród 938 pacjentów z POChP otrzymujących dupilumab, łącznie 551 było w wieku 65 lub starszych, w tym 116 pacjentów było w wieku 75 lat i starszych. Skuteczność i bezpieczeństwo w tej grupie wiekowej były podobne do 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. W badaniach klinicznych tylko 6 pacjentów z PZZPzPN o masie ciała ≥130 kg było poddanych działaniu dupilumabu.

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 w wieku 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.

PZZPzPN
PZZPzPN zwykle nie występuje u dzieci. Farmakokinetyka dupilumabu u dzieci (<18 lat) z PZZPzPN nie była badana.

ŚG

Nie badano farmakokinetyki dupilumabu u dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat) z ŚG.

Eozynofilowe zapalenie przełyku
Do części A i B badania TREET włączono łącznie 35 uczestników z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z eozynofilowym zapaleniem przełyku, o masie ciała ≥40 kg, u których stosowano dawkowanie 300 mg raz na tydzień (QW). Średnie stężenie minimalne dupilumabu ± SD w stanie stacjonarnym wynosiło 227 ± 95,3 mikrogramów/ml.

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).

POChP
POChP zwykle nie występuje u dzieci. Farmakokinetyka dupilumabu nie była badana u dzieci i młodzieży z POChP (<18 lat).

PPS
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

<u>Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce</u>

2 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 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2 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 (2 opakowania po 3) 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 300 mg z lodówki należy odczekać 45 minut do momentu osiągnięcia przez nią temperatury pokojowej (do 25°) przed wstrzyknięciem produktu 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/1/17/1229/005
EU/1/17/1229/006
EU/1/17/1229/008
EU/1/17/1229/017

EU/1/17/1229/018
EU/1/17/1229/020
EU/1/17/1229/026
EU/1/17/1229/027
EU/1/17/1229/028

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.