

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dupilixent 200 mg/1.14 mL solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Dupilumab 200 mg/1.14 mL solución inyectable

Cada jeringa precargada de un solo uso contiene 200 mg de dupilumab en 1,14 ml de solución (175 mg/ml).

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución estéril transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido, sin partículas visibles, con un pH de aproximadamente 5,9.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Dermatitis atópica

Adultos y adolescentes

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

Niños de 6 a 11 años

Dupilixent está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica grave en niños de 6 a 11 años que son candidatos a tratamiento sistémico.

Asma

Dupilixent está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o elevada fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), ver sección 5.1, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades para las que está indicado dupilumab (ver sección 4.1).

Posología
Dermatitis atópica

Adolescentes (de 12 a 17 años)

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

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

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis posteriores (cada dos semanas)
menos de 60 kg	400 mg (dos inyecciones de 200 mg)	200 mg
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg

Niños de 6 a 11 años

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

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

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis posteriores
15 kg a menos de 60 kg	300 mg (una inyección de 300 mg) en el día 1, seguidos de 300 mg en el día 15	300 mg cada 4 semanas (C4S)*, comenzando 4 semanas después de la dosis del día 15
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg cada dos semanas (C2S)

* La dosis se puede aumentar a 200 mg C2S en pacientes con un peso corporal de 15 kg a menos de 60 kg según la evaluación del médico.

Adultos

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

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

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

Asma

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

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

de 300 mg), seguida de 300 mg cada dos semanas administrados mediante inyección subcutánea.

Los pacientes que reciben corticosteroides orales concomitantes pueden reducir su dosis de esteroides una vez que se produce una mejora clínica con dupilumab (ver sección 5.1). Las reducciones de esteroides se deben realizar gradualmente (ver sección 4.4).

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

Dosis olvidada

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se dispone de datos muy limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Peso corporal

No se recomienda un ajuste de dosis según el peso corporal en pacientes con asma a partir de 12 años o en adultos con dermatitis atópica (ver sección 5.2).

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

En pacientes de 6 a 11 años con dermatitis atópica, las dosis recomendadas son 300 mg C4S con la posibilidad de aumentar a 200 mg C2S (15 kg a < 60 kg), y 300 mg C2S (≥ 60 kg).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con dermatitis atópica menores de 6 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con un peso corporal < 15 kg (ver sección 5.2). No hay datos disponibles.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dupilumab en niños con asma grave menores de 12 años (ver sección 5.2). No hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía subcutánea

Para niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica, la jeringa precargada de dupilumab es la presentación adecuada para su administración a esta población.

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

Para la dosis inicial de 400 mg, administrar dos inyecciones consecutivas de 200 mg en diferentes lugares de inyección.

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

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

Los biomarcadores de la inflamación de tipo 2 se pueden suprimir con el uso de corticosteroides sistémicos. Esto se debe tener en cuenta para determinar el estado tipo 2 en pacientes que toman corticosteroides orales (ver sección 5.1).

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Hipersensibilidad

Si se produce una reacción de hipersensibilidad sistémica (inmediata o retardada), se debe suspender inmediatamente la administración de dupilumab e iniciar un tratamiento apropiado. Se han notificado casos de reacción anafiláctica, angioedema y de enfermedad del suero/reacción tipo enfermedad del suero. Han ocurrido reacciones anafilácticas y de angioedema desde minutos después de la inyección de dupilumab hasta siete días después de la misma (sección 4.8).

Enfermedades eosinofílicas

Se han notificado casos de neumonía eosinofílica y casos de vasculitis compatible con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis en pacientes adultos tratados con dupilumab que participaron en el programa de desarrollo del asma. Los médicos deben estar atentos a la erupción vasculítica, el empeoramiento de los síntomas pulmonares, las complicaciones cardíacas y/o

neuropatía que se presenten en sus pacientes con eosinofilia. Los pacientes que reciben tratamiento para el asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis compatible con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, enfermedades que a menudo se tratan con terapia con corticosteroides sistémicos. Estos acontecimientos generalmente, pero no siempre, se pueden asociar con la reducción de la terapia con corticosteroides orales.

Infección helmíntica

Los pacientes con infecciones helmínticas conocidas se excluyeron de la participación en los estudios clínicos. Dupilumab puede influir en la respuesta inmune contra las infecciones helmínticas mediante la inhibición de la señalización de IL-4/IL-13. Antes de iniciar el tratamiento con dupilumab, se debe tratar a los pacientes con infecciones helmínticas previas. Si los pacientes se infectan mientras reciben el tratamiento con dupilumab y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe interrumpir el tratamiento con dupilumab hasta que se resuelva la infección.

Acontecimientos relacionados con conjuntivitis y queratitis

Se han notificado acontecimientos relacionados con conjuntivitis y queratitis con dupilumab, principalmente en pacientes con dermatitis atópica. Algunos pacientes notificaron alteraciones visuales (p. ej. visión borrosa) asociadas con conjuntivitis o queratitis (sección 4.8).

Se debe aconsejar a los pacientes que notifiquen la aparición o el empeoramiento de nuevos síntomas oculares a su profesional sanitario. Los pacientes tratados con dupilumab que desarrollan conjuntivitis que no se resuelve tras el tratamiento estándar o signos y síntomas que sugieran queratitis, se deben someter a un examen oftalmológico, según corresponda (sección 4.8).

Pacientes con dermatitis atópica con asma comórbida

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

Vacunaciones

Las vacunas vivas y vivas atenuadas no se deben administrar simultáneamente con dupilumab, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia clínica. Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacuna Tdap y la vacuna meningocócica de polisacárido, ver sección 4.5. Se recomienda actualizar a los pacientes con inmunizaciones vivas y vivas atenuadas de acuerdo con las guías de vacunación actuales antes del tratamiento con dupilumab.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis de 200 mg, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las respuestas inmunes a la vacunación se evaluaron en un estudio en el que los pacientes con dermatitis atópica se trataron una vez por semana durante 16 semanas con 300 mg de dupilumab. Después de 12 semanas de administración de dupilumab, los pacientes fueron vacunados con una

vacuna Tdap (dependiente de células T), y una vacuna meningocócica de polisacárido (independiente de células T) y las respuestas inmunes se evaluaron 4 semanas más tarde. Las respuestas de anticuerpos tanto para la vacuna contra el tétanos como para la vacuna meningocócica de polisacárido fueron similares en los pacientes tratados con dupilumab y los tratados con placebo. No se observaron interacciones adversas entre cualquiera de las vacunas muertas y dupilumab en el estudio.

Por lo tanto, los pacientes que reciben dupilumab pueden recibir simultáneamente vacunas inactivadas o muertas. Para información sobre vacunas vivas ver sección 4.4.

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de dupilumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

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

Lactancia

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

Fertilidad

Los estudios en animales mostraron que no se producía deterioro de la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en estudios clínicos controlados de dupilumab en

dermatitis atópica, asma y RSCcPN fueron reacciones en el lugar de la inyección (incluye eritema, edema, prurito, dolor e hinchazón), conjuntivitis, artralgia, herpes oral y eosinofilia. Se han notificado casos raros de enfermedad del suero, reacción tipo enfermedad del suero, reacción anafiláctica y queratitis ulcerosa (ver sección 4.4).

En los estudios en monoterapia de dermatitis atópica en adultos, la proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos fue del 1,9 % en el grupo placebo, 1,9 % en el grupo de dupilumab 300 mg una vez cada dos semanas (C2S), 1,5 % en el grupo de dupilumab 300 mg una vez a la semana (CS). En el estudio con corticosteroides tópicos (CET) concomitantes en adultos, la proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos fue del 7,6 % en el grupo placebo + CET, 1,8 % en el grupo de dupilumab 300 mg C2S + CET, y 2,9 % en el grupo de dupilumab 300 mg CS + CET.

En los estudios de asma DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos fue del 4,3 % en el grupo placebo, 3,2 % en el grupo de dupilumab 200 mg C2S y 6,1 % en el grupo de dupilumab 300 mg C2S.

En los estudios de RSCcPN SINUS-24 y SINUS-52, la proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos fue del 2,0 % en el grupo de dupilumab 300 mg C2S y del 4,6 % en el grupo placebo.

Tabla de reacciones adversas

Dupilumab se estudió en 12 ensayos aleatorizados, controlados con placebo, que incluyeron pacientes con dermatitis atópica, asma y RSCcPN. En los estudios controlados pivotaes participaron 4 206 pacientes que recibieron dupilumab y 2 326 pacientes que recibieron placebo durante el periodo controlado.

En la tabla 3 se enumeran las reacciones adversas observadas en dermatitis atópica, asma y RSCcPN en los ensayos clínicos y/o ámbito poscomercialización la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 3: Lista de reacciones adversas

Sistema de Clasificación de Órganos de MedDRA	Frecuencia	Reacción Adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuentes	Conjuntivitis* Herpes oral*
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Frecuentes	Eosinofilia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Raras Poco frecuentes	Enfermedad del suero Reacción tipo enfermedad del suero Reacción anafiláctica Angioedema
<i>Trastornos oculares</i>	Frecuentes Poco frecuentes	Conjuntivitis alérgica* Prurito ocular* [†] Blefaritis* [†]

		Queratitis* Ojo seco
	Raras	Queratitis ulcerosa* †
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Poco frecuentes	Erupción facial
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Frecuentes	Artralgia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección (incluye eritema, edema, prurito, dolor e hinchazón)

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

† Las frecuencias para prurito ocular, blefaritis y ojo seco fueron frecuentes y la queratitis ulcerosa fue

poco frecuente en los estudios de dermatitis atópica.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en las indicaciones de dermatitis atópica, asma y RSCcPN

Hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacción anafiláctica, angioedema y de enfermedad del suero/reacción tipo enfermedad del suero después de la administración de dupilumab (ver sección 4.4).

Acontecimientos relacionados con conjuntivitis y queratitis

La conjuntivitis y queratitis se produjeron con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron dupilumab en comparación con placebo en los estudios de dermatitis atópica. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o se fueron recuperando durante el período de tratamiento. En el estudio de dermatitis atópica OLE a largo plazo (AD-1225) a 3 años, las tasas respectivas de conjuntivitis y queratitis se mantuvieron similares a las del grupo de dupilumab en los estudios de dermatitis atópica controlados con placebo. Entre los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis y queratitis fue baja y similar entre dupilumab y placebo. Entre los pacientes con RSCcPN, la frecuencia de conjuntivitis fue mayor en dupilumab que en placebo, aunque menor que la observada en pacientes con dermatitis atópica. No se notificaron casos de queratitis en el programa de desarrollo de RSCcPN (ver sección 4.4).

Eccema herpético

En los estudios de 16 semanas de duración en monoterapia de dermatitis atópica en adultos, se notificó eccema herpético en < 1 % de los pacientes en los grupos de dupilumab y en < 1 % de los pacientes en el grupo placebo. En el estudio de dupilumab + CET de dermatitis atópica en adultos de 52 semanas de duración, se notificó eccema herpético en el 0,2 % de los pacientes en el grupo de dupilumab + CET y en el 1,9 % de los pacientes en el grupo placebo + CET. Estas tasas se mantuvieron estables a los 3 años en el estudio OLE a largo plazo (AD-1225).

Eosinofilia

Los pacientes tratados con dupilumab tuvieron un mayor aumento inicial medio respecto al inicio

en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Los recuentos de eosinófilos disminuyeron hasta cerca de los niveles basales durante el tratamiento del estudio y regresaron al valor basal durante el estudio de seguridad de extensión abierto para el asma (TRAVERSE). Los niveles medios de eosinófilos en sangre disminuyeron por debajo del valor basal en la semana 20 y se mantuvieron hasta 3 años en el estudio OLE a largo plazo (AD-1225).

Se notificaron casos de eosinofilia durante el tratamiento (≥ 5.000 células/ μl) en < 2 % de los pacientes tratados con dupilumab y en $< 0,5$ % en los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.4).

Infecciones

En los estudios clínicos de 16 semanas de duración en monoterapia de dermatitis atópica en adultos, se notificaron infecciones graves en el 1,0 % de los pacientes tratados con placebo y en el 0,5 % de los pacientes tratados con dupilumab. En el estudio CHRONOS de dermatitis atópica en adultos de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo y en el 0,2 % de los pacientes tratados con dupilumab. Las tasas de infecciones graves se mantuvieron estables a los 3 años en el estudio OLE a largo plazo (AD- 1225).

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

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

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

Las respuestas de los anticuerpos-antifármaco (AAF) no afectaron por lo general a la exposición, seguridad o eficacia de dupilumab.

Aproximadamente el 5 % de los pacientes con dermatitis atópica, asma o RSCcPN que recibieron dupilumab 300 mg una vez cada dos semanas (C2S) durante 52 semanas desarrollaron AAF a dupilumab; aproximadamente el 2 % mostraron respuestas AAF persistentes y aproximadamente el 2 % presentaron anticuerpos neutralizantes. Se observaron resultados similares en pacientes pediátricos (de 6 a 11 años) con dermatitis atópica que recibieron dupilumab 200 mg C2S o 300 mg C4S durante 16 semanas. Se observaron respuestas AAF similares en pacientes adultos con dermatitis atópica tratados con dupilumab hasta 3 años en el estudio OLE a largo plazo (AD-1225).

Aproximadamente el 16 % de los pacientes adolescentes con dermatitis atópica que recibieron dupilumab 300 mg o 200 mg C2S durante 16 semanas desarrollaron anticuerpos a dupilumab; aproximadamente el 3 % mostraron respuestas AAF persistentes y aproximadamente el 5 % presentaron anticuerpos neutralizantes.

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

Independientemente de la edad o población, aproximadamente del 2 % al 4 % de los pacientes en los grupos placebo fueron positivos para anticuerpos a dupilumab; aproximadamente el 2 % mostraron respuesta AAF persistente y aproximadamente el 1 % presentaron anticuerpos neutralizantes.

Menos del 1 % de los pacientes que recibieron dupilumab a las pautas posológicas autorizadas presentó títulos elevados de respuestas AAF que se asociaron con una exposición y eficacia reducidas. Además, un paciente presentó la enfermedad del suero, y otro una reacción tipo enfermedad del suero (< 0,1 %), que se asociaron a títulos elevados de AAF (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Dermatitis atópica

Adolescentes 12 a 17 años

La seguridad de dupilumab se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a grave (AD-1526). El perfil de seguridad de dupilumab en estos pacientes seguido hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios en adultos con dermatitis atópica.

Asma

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

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

Seguridad a largo plazo

Dermatitis atópica

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

En un estudio de extensión abierto (OLE, por sus siglas en inglés), multicéntrico de fase 3 (AD-

1225), se evaluó la seguridad a largo plazo de dosis repetidas de dupilumab en 2 677 adultos con DA de moderada a grave expuestos a dosis semanales de 300 mg (99,7 %), incluidos 347 que completaron al menos 148 semanas del estudio. El perfil de seguridad a largo plazo observado en este estudio hasta 3 años fue generalmente consistente con el perfil de seguridad de dupilumab observado en estudios controlados.

Asma

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

RSCcPN

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia o a Sanofi-Aventis por cualquiera de las siguientes vías: farmacovigilancia.peru@sanofi.com ó <http://www.sanofi.com.pe/es/contacto>.

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

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

Efectos farmacodinámicos

En los ensayos clínicos de dermatitis atópica, el tratamiento con dupilumab se asoció a descensos, respecto al nivel basal, de las concentraciones de biomarcadores de la inmunidad de tipo 2, tales como la quimiocina regulada y activada del timo (*thymus and activation-regulated chemokine*, TARC/CCL17), la inmunoglobulina E (IgE) total en suero y la IgE específica de alérgenos en

suelo. Se observó una disminución de la lactato deshidrogenasa (LDH), un biomarcador asociado a la actividad y la gravedad de la DA, con el tratamiento con dupilumab en adultos y adolescentes con dermatitis atópica.

En los ensayos clínicos de asma, el tratamiento con dupilumab disminuyó notablemente el FeNO y las concentraciones circulantes de eotaxina-3, la IgE total, la IgE específica de alérgenos, la TARC y la periostina en sujetos con asma en comparación con placebo. Estas disminuciones en los biomarcadores inflamatorios de tipo 2 fueron comparables para las pautasposológicas de 200 mg C2S y 300 mg C2S. Estos marcadores estuvieron cerca de la supresión máxima después de 2 semanas de tratamiento, a excepción de la IgE que disminuyó más lentamente. Estos efectos se mantuvieron a lo largo del tratamiento.

Eficacia clínica y seguridad en dermatitis atópica

Adolescentes con dermatitis atópica (de 12 a 17 años)

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

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

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

La variable coprimaria fue la proporción de pacientes que alcanzó un IGA de 0 o 1 (“aclaramiento

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

Respuesta clínica

Los resultados de la eficacia en la semana 16 para el estudio de la dermatitis atópica en adolescentes se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados de la eficacia de dupilumab en el estudio de la dermatitis atópica en adolescentes en la semana 16 (GAC)

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

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

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

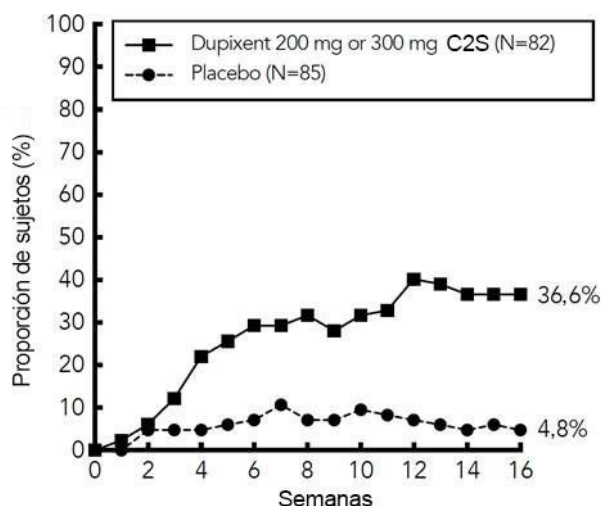
^c Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos no disponibles se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento (58,8 % y 20,7 % en los brazos de placebo y dupilumab, respectivamente).

Todos valores-p < 0,0001

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

Una proporción significativamente mayor de los pacientes aleatorizados para recibir dupilumab logró una rápida mejora en la NRS del prurito (que se define como una mejora ≥ 4 puntos en la semana 4; p nominal < 0,001) en comparación con el placebo; y la proporción de pacientes que mostraron una respuesta en la NRS del prurito siguió aumentando durante el periodo de tratamiento (ver Figura 1). La mejora en la NRS del prurito se produjo en conjunto con la mejora de los signos objetivos de la dermatitis atópica.

Figura 1: Proporción de pacientes adolescentes con una mejora de ≥ 4 puntos en la NRS del prurito en el estudio AD-1526^a (GAC)^b



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

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

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

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

Pediátricos (de 6 a 11 años)

La eficacia y seguridad de dupilumab en pacientes pediátricos concomitantemente con CET se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (AD-1652) en 367 sujetos de 6 a 11 años, con DA definida por una puntuación de 4 en la escala de IGA (escala de 0 a 4), una puntuación ≥ 21 en el EASI (escala de 0 a 72) y una afectación mínima de la superficie corporal (SC) de ≥ 15 %. Los pacientes aptos incluidos en este ensayo clínico habían presentado previamente una respuesta insuficiente a la medicación tópica. La inclusión se estratificó por peso basal (<30 kg; ≥ 30 kg).

Los pacientes en el grupo de dupilumab C2S + CET con un peso basal de < 30 kg recibieron una dosis inicial de 200 mg en el día 1, seguida de 100 mg C2S desde la semana 2 hasta la semana 14, y los pacientes con un peso basal > 30 kg recibieron una dosis inicial de 400 mg en el día 1, seguida de 200 mg C2S desde la semana 2 hasta la semana 14. Los pacientes en el grupo de dupilumab C4S + CET recibieron una dosis inicial de 600 mg en el día 1, seguida de 300 mg C4S desde la semana 4 hasta la semana 12, independientemente del peso. A criterio del investigador, se permitió a los pacientes recibir tratamiento de rescate. Se consideró que este grupo de pacientes que recibieron tratamiento de rescate no respondió al tratamiento.

En este estudio, la media de edad fue de 8,5 años, el peso medio fue de 29,8 kg, el 50,1 % de los pacientes eran mujeres, el 69,2 % eran de raza blanca, el 16,9 % eran de raza negra y el 7,6 % eran asiáticos. Al inicio del estudio, la afectación media de la superficie corporal (SC) fue del 57,6 % y el 16,9 % habían recibido tratamiento previo con inmunosupresores sistémicos no esteroideos. También al inicio, la puntuación media en el EASI fue de 37,9 y el promedio semanal de la puntuación del peor picor diario fue de 7,8 en una escala de 0-10, la puntuación media basal en la escala de SCORAD fue de 73,6, la puntuación basal de la POEM fue de 20,9 y la media basal del CDLQI fue de 15,1. En general, el 91,7 % de los sujetos tenían al menos una enfermedad alérgica comórbida; el 64,4 % tenía alergias alimentarias, el 62,7 % otras alergias, el 60,2 % tenía rinitis alérgica y el 46,7 % tenía asma.

La variable coprimaria fue la proporción de pacientes que alcanzó un IGA de 0 o 1 (“aclaramiento total de la piel” o “aclaramiento casi total de la piel”) con una reducción de al menos 2 puntos y la proporción de pacientes con EASI-75 (una mejora de al menos el 75 % en el EASI), desde el momento basal hasta la semana 16. Otros resultados evaluados fueron la proporción de pacientes con EASI-50 y EASI-90 (una mejora de al menos el 50 % y el 90 % en el EASI desde el momento basal, respectivamente), el cambio porcentual en la puntuación EASI desde el momento basal hasta la semana 16 y una disminución del picor, medida por la NRS del prurito (≥ 4 puntos de mejora). Las variables secundarias adicionales incluyeron el cambio medio desde el momento basal hasta la semana 16 en las puntuaciones POEM y CDLQI.

Respuesta clínica

La Tabla 5 presenta los resultados por estratos de peso basal para las pautas posológicas autorizadas.

Tabla 5: Resultados de la eficacia de dupilumab con CET concomitantes en AD-1652 en la semana 16 (GAC)^a

	Dupilumab 300 mg C4S ^d + CET	Placebo + CET	Dupilumab 200 mg C2S ^e + CET	Placebo + CET
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
	>15 kg	>15 kg	>30 kg	>30 kg
IGA de 0 o 1 ^b , % de pacientes que responden al tratamiento ^c	32,8 %	11,4 %	39,0 %	9,7 %
EASI-50, % de pacientes que responden al tratamiento ^c	91,0 %	43,1 %	86,4 %	43,5 %
EASI-75, % de pacientes que responden al tratamiento ^c	69,7 %	26,8 %	74,6 %	25,8 %
EASI-90, % de pacientes que responden al tratamiento ^c	41,8 %	7,3 %	35,6 %	8,1 %
EASI, cambio medio % (porcentual) de MC desde el momento basal (+/- EE)	-82,1 % (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 % (3,61)	-48,3 % (3,63)
SCORAD, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-62,4 % (2,13)	-29,8 % (2,26)	-62,7 % (3,14)	-30,7 % (3,28)
NRS del prurito, cambio medio % de MC desde el momento basal (+/- EE)	-54,6 % (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 % (4,01)	-25,0 % (3,95)
NRS del prurito (mejora de ≥ 4 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento ^c	50,8 %	12,3 %	61,4 %	12,9 %
SC, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)	-40,5 (1,65)	-21,7 (1,72)	-38,4 (2,47)	-19,8 (2,50)
CDLQI, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)	-10,6 (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (mejora de ≥ 6 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento	77,3 %	38,8 %	80,8 %	35,8 %
POEM, cambio medio de MC desde el momento basal (+/- EE)	-13,6 (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, (mejora de ≥ 6 puntos), % de pacientes que responden al tratamiento	81,7 %	32,0 %	79,3 %	31,1 %

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

^b “Paciente que responde al tratamiento” se define como un paciente con una IGA de 0 o 1 (“aclaramiento total de la piel” o “aclaramiento casi total de la piel”).

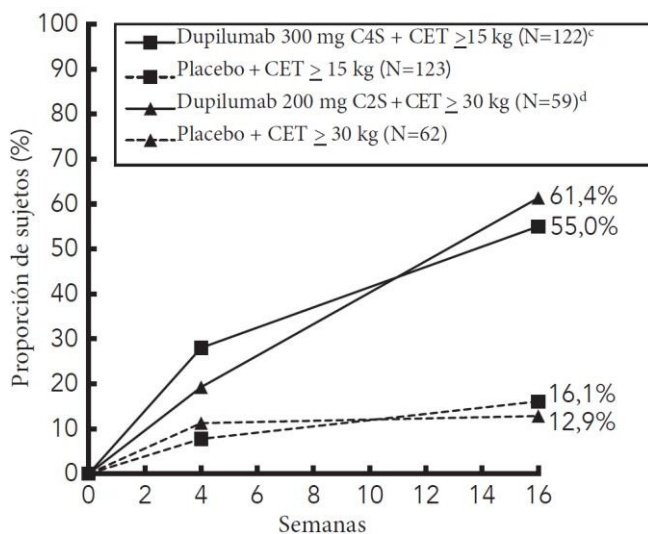
^c Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos no disponibles se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento.

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

^e En el día 1, los pacientes recibieron 400 mg (peso basal ≥ 30 kg) de dupilumab.

Una proporción mayor de los pacientes aleatorizados para recibir dupilumab + CET logró una mejora en la NRS del prurito en comparación con el placebo + CET (que se define como una mejora ≥ 4 puntos en la semana 4). Ver Figura 2.

Figura 2: Proporción de sujetos pediátricos con una mejora de ≥ 4 puntos en la NRS del prurito en AD-1652^a (GAC)^b



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

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

^c En el día 1, los pacientes recibieron 600 mg de dupilumab (ver sección 5.2).

^d En el día 1, los pacientes recibieron 400 mg (peso basal ≥ 30 kg) de dupilumab.

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

La eficacia y seguridad a largo plazo de dupilumab + CET en pacientes pediátricos con dermatitis atópica de moderada a grave, que habían participado en ensayos clínicos previos de dupilumab + CET, se evaluó en un estudio de extensión abierto (AD-1434). Los datos de eficacia de este ensayo clínico sugieren que el beneficio clínico proporcionado en la semana 16 se mantuvo hasta la semana 52. Algunos pacientes que recibieron dupilumab 300 mg C4S + CET mostraron un beneficio clínico adicional cuando se escalaron a dupilumab 200 mg C2S + CET. El perfil de seguridad de dupilumab en pacientes seguidos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en los estudios AD-1526 y AD-1652.

Adultos con dermatitis atópica

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

Eficacia clínica y seguridad en asma

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

> 150 células/ μ l y/o FeNO \geq 20 ppb. En DRI12544 y QUEST, los análisis del subgrupo preescificado incluían eosinófilos en sangre \geq 150 y \geq 300 células/ μ l, FeNO \geq 25 y \geq 50 ppb.

DRI12544 fue un estudio de ajuste de dosis de 24 semanas que incluyó 776 pacientes (a partir de 18 años). Se evaluó dupilumab en comparación con placebo en pacientes adultos con asma de moderada a grave que estaban recibiendo un corticosteroide inhalado en dosis media a alta y un beta-agonista de acción prolongada. La variable primaria fue el cambio desde el momento basal hasta la semana 12 en el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁, por sus siglas en inglés) (l). También se determinó la tasa anualizada de acontecimientos de exacerbación del asma grave durante el período de tratamiento controlado con placebo de 24 semanas. Los resultados se evaluaron en la población global (sin restricciones de eosinófilos mínimos basales u otros biomarcadores inflamatorios de tipo 2) y en los subgrupos basándose en el recuento de eosinófilos en sangre en el momento basal.

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

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

Las características demográficas y basales de estos 3 estudios se proporcionan en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6: Características demográficas y basales de los ensayos del asma

Parámetro	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1.902)	VENTURE (n=210)
Edad media (años) (DE)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)

% Mujeres	63,1	62,9	60,5
% Raza blanca	78,2	82,9	93,8
Duración del asma (años), media \pm DE	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Nunca han fumado, (%)	77,4	80,7	80,5
Media de exacerbaciones en el año anterior \pm DE	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Uso de CEI en dosis alta (%) ^a	49,5	51,5	88,6
FEV ₁ pre dosis (l) en el momento basal \pm DE	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Porcentaje medio previsto en el FEV ₁ en el momento basal (%) (\pm DE)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% Reversibilidad (\pm DE)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Puntuación media ACQ-5 (\pm DE)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Puntuación media AQLQ (\pm DE)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
% Global de historia clínica atópica (% DA, % PN, % RA)	72,9 (8,0; 10,6; 61,7)	77,7 (10,3; 12,7; 68,6)	72,4 (7,6; 21,0; 55,7)
Media de FeNO ppb (\pm DE)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% de pacientes con FeNO ppb \geq 25	49,9	49,6	54,3
\geq 50	21,6	20,5	25,2
Media de IgE total UI/ml (\pm DE)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Recuento medio basal de eosinófilos (\pm DE) células/ μ l	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% de pacientes con EOS \geq 150 células/ μ l	77,8	71,4	71,4
\geq 300 células/ μ l	41,9	43,7	42,4

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

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

Exacerbaciones

En la población global, los sujetos en DRI12544 y QUEST que recibieron dupilumab 200 mg o 300 mg cada dos semanas presentaron reducciones significativas en la tasa de exacerbaciones graves del asma en comparación con el placebo. Hubo mayores reducciones en las exacerbaciones en los sujetos con niveles basales más elevados de biomarcadores inflamatorios de tipo 2, como los eosinófilos en sangre o el FeNO (Tabla 7 y Tabla 8).

Tabla 7: Tasa de exacerbaciones graves en DRI12544 y QUEST (niveles basales de eosinófilos en sangre > 150 y > 300 células/μl)

Tratamiento	Eosinófilos (EOS) basales en sangre							
	> 150 células/μl				> 300 células/μl			
	Exacerbaciones por Año			% Reducción	Exacerbaciones por Año			% Reducción
N	Tasa (IC del 95 %)	Proporción de la Tasa (IC del 95 %)	N		Tasa (IC del 95 %)	Proporción de la Tasa (IC del 95 %)		
Todas las exacerbaciones graves								
Estudio DRI12544								
Dupilumab 200 mg C2S	120	0,29 (0,16; 0,53)	0,28 ^a (0,14; 0,55)	72 %	65	0,30 (0,13; 0,68)	0,29 ^c (0,11; 0,76)	71 %
Dupilumab 300 mg C2S	129	0,28 (0,16; 0,50)	0,27 ^b (0,14; 0,52)	73 %	64	0,20 (0,08; 0,52)	0,19 ^d (0,07; 0,56)	81 %
Placebo	127	1,05 (0,69; 1,60)			68	1,04 (0,57; 1,90)		
Estudio QUEST								
Dupilumab 200 mg C2S	437	0,45 (0,37; 0,54)	0,44 ^e (0,34; 0,58)	56 %	264	0,37 (0,29; 0,48)	0,34 ^e (0,24; 0,48)	66 %
Placebo	232	1,01 (0,81; 1,25)			148	1,08 (0,85; 1,38)		
Dupilumab 300 mg C2S	452	0,43 (0,36; 0,53)	0,40 ^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 valor-p = 0,0003, ^bvalor-p = 0,0001, ^cvalor-p = 0,0116, ^dvalor-p = 0,0024, ^evalor-p < 0,0001

Tabla 8: Tasa de exacerbaciones graves en QUEST definida en los subgrupos del FeNO basales

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

^a valor-p < 0,0001

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

Función pulmonar

Se observaron aumentos clínicos significativos en el FEV₁ pre broncodilatador en la semana 12 para DRI12544 y QUEST. Hubo mejoras mayores en el FEV₁ en los sujetos con niveles basales más altos de biomarcadores inflamatorios de tipo 2, como los eosinófilos en sangre o el FeNO (Tabla 9 y Tabla 10).

Las mejoras significativas en el FEV₁ se observaron a partir de la semana 2 después de la primera dosis de dupilumab para ambas dosis de 200 mg y 300 mg, y se mantuvieron hasta la semana 24 (DRI12544) y la semana 52 en QUEST (ver Figura 3).

Figura 3: Cambio medio desde el momento basal en el FEV₁ (l) pre broncodilatador a lo largo del tiempo (eosinófilos basales ≥ 150 y ≥ 300 células/ μ l y FeNO ≥ 25 ppb) en QUEST

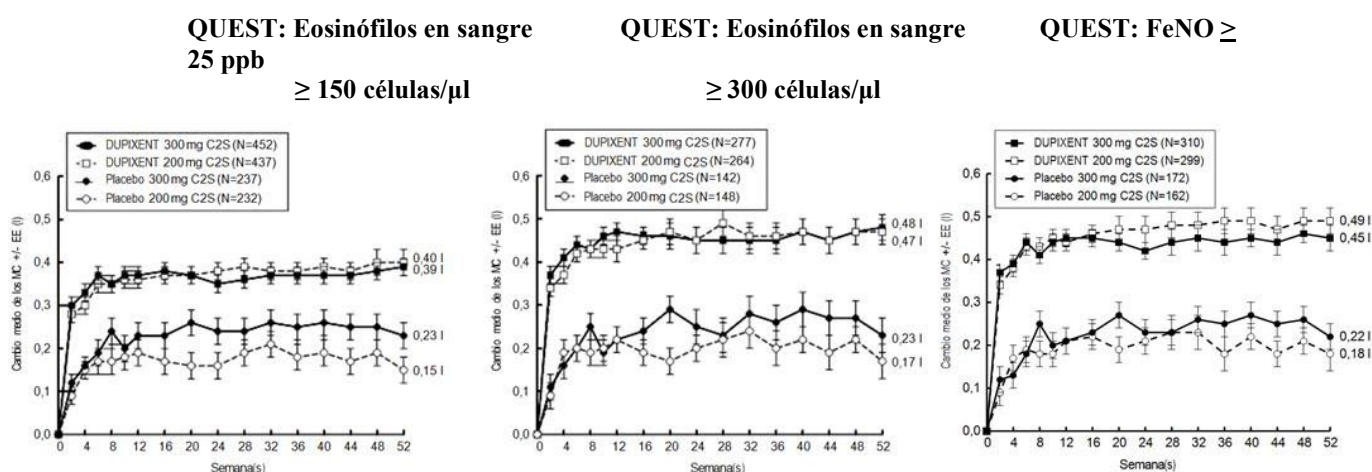


Tabla 9: Cambio medio desde el momento basal en el FEV₁ pre broncodilatador en la semana 12 en DRI12544 y QUEST (niveles basales de eosinófilos en sangre ≥ 150 y ≥ 300 células/ μ l)

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

Dupilumab 300 mg C2S	452	0,37 (25,3)	0,15 ^c (0,09; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^c (0,16; 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

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

Tabla 10: Cambio medio desde el momento basal en el FEV1 pre broncodilatador en la semana 12 y en la semana 52 en QUEST en los subgrupos del FeNO basales

Tratamiento	N	Semana 12		Semana 52	
		Cambio medio de los MC desde el momento basal, l (%)	Diferencia media de los MC vs placebo (IC del 95 %)	Cambio medio de los MC desde el momento basal, l (%)	Diferencia media de los MC vs placebo (IC del 95 %)
FeNO ≥ 25 ppb					
Dupilumab 200 mg C2S	288	0,44 (29,0 %)	0,23 (0,15; 0,31) ^a	0,49 (31,6 %)	0,30 (0,22; 0,39) ^a
Placebo	157	0,21 (14,1 %)		0,18 (13,2 %)	
Dupilumab 300 mg C2S	295	0,45 (29,8 %)	0,24 (0,16; 0,31) ^a	0,45 (30,5 %)	0,23 (0,15; 0,31) ^a
Placebo	167	0,21 (13,7 %)		0,22 (13,6 %)	
FeNO ≥ 50 ppb					
Dupilumab 200 mg C2S	114	0,53 (33,5 %)	0,30 (0,17; 0,44) ^a	0,59 (36,4 %)	0,38 (0,24; 0,53) ^a
Placebo	69	0,23 (14,9 %)		0,21 (14,6 %)	
Dupilumab 300 mg C2S	113	0,59 (37,6 %)	0,39 (0,26; 0,52) ^a	0,55 (35,8 %)	0,30 (0,16; 0,44) ^a
Placebo	73	0,19 (13,0 %)		0,25 (13,6 %)	

^a valor-p < 0,0001

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

La tasa de respuesta a las variables secundarias preespecificadas ACQ-5 y AQLQ(S) se analizaron a las 24 semanas (DRI12544 y VENTURE) y a las 52 semanas (QUEST). La tasa de pacientes que responden al tratamiento se definió como una mejora en la puntuación de 0,5 o más (rango de escala de 0-6 para ACQ-5 y de 1-7 para AQLQ(S)). Se observaron mejoras en ACQ-5 y AQLQ(S) a partir de la semana 2 y se mantuvieron durante 24 semanas en el estudio DRI12544 y 52 semanas en el estudio QUEST. Se observaron resultados similares en VENTURE. Los resultados de la tasa de pacientes que responden al tratamiento del ACQ-5 y AQLQ(S) en pacientes con biomarcadores basales elevados de inflamación de tipo 2 en la semana 52 en el estudio QUEST se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11: Tasas de pacientes que responden al tratamiento del ACQ-5 y AQLQ(S) en la semana 52 en QUEST

PRO	Tratamiento	EOS ≥ 150 células/μl		EOS ≥ 300 células/μl		FeNO ≥ 25 ppb	
		N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento (%)	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento (%)	N	Tasa de pacientes que responden al tratamiento (%)

ACQ-5	Dupilumab 200 mg C2S	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 300 mg C2S	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg C2S	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumab 300 mg C2S	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Estudio de reducción de corticosteroides orales (VENTURE)

VENTURE evaluó el efecto de dupilumab en la reducción del uso de corticosteroides orales de mantenimiento. Las características basales se presentan en la Tabla 7. Todos los pacientes recibieron corticosteroides orales durante al menos 6 meses antes del inicio del estudio. El uso medio de corticosteroide oral en el momento basal fue de 11,75 mg en el grupo de placebo y de 10,75 mg en el grupo que recibió dupilumab.

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

Los resultados para VENTURE mediante biomarcadores basales se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12: Efecto de dupilumab en la reducción de la dosis de CEO, VENTURE (niveles basales de eosinófilos en sangre ≥ 150 y ≥ 300 células/ μ l y FeNO > 25 ppb)

	EOS basales en sangre ≥ 150 células/ μ l		EOS basales en sangre ≥ 300 células/ μ l		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg C2S N = 81	Placebo N = 69	Dupilumab 300 mg C2S N = 48	Placebo N = 41	Dupilumab 300 mg C2S N = 57	Placebo N = 57
Variable primaria (semana 24)						
Porcentaje de reducción en CEO desde el momento basal						

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

^a Modelo calculado por regresión logística

^b valor-p < 0,0001^c valor-p = 0,0001^d valor-p = 0,0002

Ensayo de extensión a largo plazo (TRAVERSE)

Se evaluó la seguridad a largo plazo de dupilumab en 2.193 adultos y 89 adolescentes con asma de moderada a grave, incluidos 185 adultos con asma dependiente de corticosteroides orales, que habían participado en ensayos clínicos anteriores de dupilumab (DRI12544, QUEST y VENTURE), en el estudio de extensión abierto (TRAVERSE) (ver sección 4.8). La eficacia, medida como una variable secundaria, fue similar a los resultados observados en los estudios pivotaes y se mantuvo hasta 96 semanas. En los adultos con asma dependiente de corticosteroides orales, hubo una reducción sostenida en las exacerbaciones y una mejora en la función pulmonar hasta 96 semanas, a pesar de la disminución o la interrupción de la dosis de corticosteroide oral.

Población pediátrica

Dermatitis atópica

La seguridad y la eficacia de dupilumab se han establecido en adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a grave en el estudio AD-1526 que incluyó a 251 adolescentes. La seguridad y la eficacia de dupilumab se han establecido en niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica grave en el estudio AD-1652 que incluyó a 367 pacientes pediátricos. El uso está respaldado por el estudio AD-1434, que incluyó pacientes que habían completado el estudio AD-1526 (136 con dermatitis atópica moderada y 64 con dermatitis atópica grave en el momento de la inclusión en el estudio AD-1434) y pacientes que habían completado el estudio AD-1652 (110 con dermatitis atópica moderada y 72 con dermatitis atópica grave en el momento de la inclusión en el estudio AD-1434). La seguridad y la eficacia fueron generalmente consistentes entre los niños de 6 a 11 años, los adolescentes y los pacientes adultos con dermatitis atópica (ver sección 4.8). No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos <6 años con dermatitis atópica.

Asma

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

Un total de 89 adolescentes de 12 a 17 años con asma de moderada a grave se incluyeron en el estudio a largo plazo abierto (TRAVERSE). En este estudio, la eficacia medida como una variable secundaria, fue similar a los resultados observados en los estudios pivotaes y se mantuvo hasta 96 semanas.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con dupilumab en uno o más grupos de la población pediátrica en dermatitis atópica y asma (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

Las concentraciones en estado estacionario se alcanzaron en la semana 16 después de la administración de la dosis inicial de 600 mg y la dosis de 300 mg cada dos semanas. En los ensayos clínicos, la \pm DE media de las concentraciones en estado estacionario osciló entre 60,3 \pm 35,1 μ g/ml y 79,9 \pm 41,4 μ g/ml para la dosis de 300 mg y entre 29,2 \pm 18,7 y 36,5 \pm 22,2 μ g/ml para la dosis de 200 mg administradas cada dos semanas a adultos.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

La eliminación de dupilumab está mediada paralelamente a través de las vías lineales y no lineales. En concentraciones más altas, la eliminación de dupilumab ocurre principalmente a

través de una vía proteolítica no saturable, mientras que en concentraciones más bajas, predomina la eliminación no lineal saturable de IL-4R α mediada por células diana.

Después de la última dosis en estado estacionario, el tiempo medio necesario para reducir las concentraciones de dupilumab por debajo del límite inferior de detección, estimado mediante el análisis FC de la población, fue de 6-7 semanas para el grupo de dupilumab 300 mg C4S, 9 semanas para el grupo de dupilumab 200 mg C2S, 10 -11 semanas para el grupo de dupilumab 300 mg C2S y de 13 semanas para el de 300 mg CS.

Linealidad/No linealidad

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

Poblaciones especiales

Sexo

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

Pacientes de edad avanzada

De los 1.472 pacientes con dermatitis atópica expuestos a dupilumab en un estudio de ajuste de dosis en fase 2 o en estudios controlados con placebo en fase 3, un total de 67 pacientes eran mayores de 65 años. Aunque no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre los pacientes adultos de menor y mayor edad con dermatitis atópica, el número de pacientes mayores de 65 años no es suficiente para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

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

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

Raza

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Peso corporal

Las concentraciones mínimas de dupilumab fueron más bajas en sujetos con mayor pesocorporal sin que ello supusiera un impacto significativo en la eficacia.

Población pediátrica

Dermatitis atópica

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

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

Para los niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica que reciben una dosis cada cuatro semanas (C4S) de 300 mg (\geq 15 kg) en AD-1652, la media \pm DE de la concentración en estado estacionario fue de $76,3 \pm 37,2$ $\mu\text{g/ml}$. En la semana 16 en AD-1434, en niños de 6 a 11 años que iniciaron la dosificación cada cuatro semanas (C4S) con 300 mg (\geq 15 kg), y cuya dosis se aumentó a una dosificación cada dos semanas (C2S) de 200 mg (\geq 15 kg a < 60 kg) o 300 mg (\geq 60 kg), la media \pm DE de la concentración en estado estacionario fue de $108 \pm 53,8$ $\mu\text{g/ml}$. Para los niños de 6 a 11 años que reciben 300 mg C4S, las dosis iniciales de 300 mg en los días 1 y 15 producen una exposición en estado estacionario similar a una dosis inicial de 600 mg en el día 1, según las simulaciones FC.

Asma

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

Los ensayos de fertilidad realizados en ratones macho y hembra usando un anticuerpo sustituto contra la IL-4R α no mostraron alteración de la fertilidad (ver sección 4.6)

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-Arginina hidrocloreuro
L-Histidina
L-Histidina Monoclorhidrato
Polisorbato 80
Acetato de sodio trihidratado
Ácido acético glacial
sacarosa
agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Si es necesario, las jeringas precargadas se pueden mantener a temperatura ambiente hasta 25 °C por un máximo de 14 días. No conservar a temperatura superior a 25 °C. Si el envase necesita sacarse de la nevera de forma permanente, se debe registrar la fecha de retirada de la nevera en el envase exterior. Después de sacarlo de la nevera, Dupixent se debe utilizar en los 14 días siguientes o desechar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigeración (2 °C – 8 °C).
No congelar.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Dupixent 200 mg/1.14 mL solución inyectable

Caja de cartón con una bandeja ensamblada de cartón conteniendo 2 jeringas precargadas de vidrio incoloro tipo I con 200 mg de dupilumab en 1.14 mL de solución inyectable cada una, con protector de aguja, con una aguja insertada fija de acero inoxidable y pared fina, de 27G 12,7 mm (1/2").

Tamaño de envase:

- 2 jeringas precargadas

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las instrucciones para la preparación y administración de Dupixent en jeringa precargada se proporcionan en el prospecto.

La solución debe ser clara a ligeramente opalescente, incolora a amarillo pálido. Si la solución está turbia, decolorada o contiene partículas visibles, no se debe utilizar.

Después de retirar la jeringa precargada de 200 mg de la refrigeración, se debe permitir alcanzar la temperatura ambiente hasta 25 °C esperando 30 minutos antes de inyectar Dupixent.

La jeringa precargada no se debe exponer al calor o a la luz solar directa y no se debe agitar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Después de usar, ponga la jeringa precargada en un contenedor para desechar objetos punzantes y debe deshacerse de él de acuerdo con la normativa local. No reciclar el contenedor. Mantener el contenedor fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. REFERENCIA

EMA – Agencia Europea de Medicamentos
Enero 2022

8. REVISIÓN LOCAL

Enero 2022