

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dupixent 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Dupixent 300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dupilumab 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita monouso contiene 300 mg di dupilumab in 2 mL di soluzione (150 mg/mL).

Dupilumab 300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita monouso contiene 300 mg di dupilumab in 2 mL di soluzione (150 mg/mL).

Dupilumab è un anticorpo monoclonale interamente umano prodotto nelle cellule ovariche di criceto cinese (CHO) mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione)

Soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro, sterile, priva di particolati visibili, con un pH di circa 5,9.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dermatite atopica

Adulti e adolescenti

Dupixent è indicato per il trattamento della dermatite atopica da moderata a severa, negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni eleggibili per la terapia sistemica.

Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni

Dupixent è indicato per il trattamento della dermatite atopica severa nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni eleggibili per la terapia sistemica.

Asma

Adulti e adolescenti

Dupixent è indicato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni come trattamento aggiuntivo di mantenimento per l'asma severo con infiammazione di tipo 2, caratterizzato da un aumento degli eosinofili ematici e/o della frazione di ossido nitrico esalato (FeNO) - vedere paragrafo 5.1, non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria (ICS) a dosaggio alto e un altro prodotto medicinale per il trattamento di mantenimento.

Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni

Dupixent è indicato nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni come trattamento di mantenimento aggiuntivo per asma severo con infiammazione di tipo 2 caratterizzato da aumento degli eosinofili ematici

e/o aumento della frazione di ossido nitrico esalato (FeNO), vedere paragrafo 5.1, non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria (ICS) a dose da media ad alta più un altro medicinale per il trattamento di mantenimento.

Rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP)

Dupixent è indicato come terapia aggiuntiva a corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti con CRSwNP severa per i quali la terapia con corticosteroidi sistemici e/o la chirurgia non fornisce un controllo adeguato della malattia.

Prurigo nodulare (PN)

Dupixent è indicato per il trattamento di adulti con prurigo nodulare (PN) da moderata a severa eleggibili per la terapia sistemica.

Esofagite eosinofila (EoE)

Dupixent è indicato per il trattamento dell'esofagite eosinofila in adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, con un peso di almeno 40 kg, non adeguatamente controllati da, intolleranti a, o che non sono candidati per la terapia farmacologica convenzionale (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da operatori sanitari esperti nella diagnosi e nel trattamento delle condizioni per cui dupilumab è indicato (vedere paragrafo 4.1).

Posologia

Dermatite atopica

Adulti

La dose iniziale raccomandata di dupilumab per i pazienti adulti è di 600 mg (due iniezioni da 300 mg), seguita da una dose di 300 mg somministrata a settimane alterne sotto forma di iniezione sottocutanea.

Adolescenti (da 12 a 17 anni di età)

La dose raccomandata di dupilumab per pazienti adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni è specificata nella Tabella 1.

Tabella 1: Dose di dupilumab per somministrazione sottocutanea in pazienti adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con dermatite atopica

Peso corporeo del paziente	Dose iniziale	Dosi successive (settimane alterne)
Meno di 60 kg	400 mg (due iniezioni da 200 mg)	200 mg
60 kg o più	600 mg (due iniezioni da 300 mg)	300 mg

Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni

La dose raccomandata di dupilumab per bambini di età compresa tra 6 e 11 anni è specificata nella Tabella 2.

Tabella 2: Dose di dupilumab per somministrazione sottocutanea in bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con dermatite atopica

Peso corporeo del paziente	Dose iniziale	Dosi successive
-----------------------------------	----------------------	------------------------

Da 15 a meno di 60 kg	300 mg (una iniezione da 300 mg) il giorno 1, seguita da 300 mg il giorno 15	300 mg ogni 4 settimane (Q4S) *, iniziando 4 settimane dopo la dose del giorno 15
60 kg o più	600 mg (due iniezioni da 300 mg)	300 mg a settimane alterne (Q2S)

*la dose può essere aumentata a 200 mg ogni 2 settimane in pazienti con peso corporeo da 15 kg a meno di 60 kg in base alla valutazione del medico.

Dupilumab può essere usato con o senza corticosteroidi topici. È consentito l'uso di inibitori topici della calcineurina, ma deve essere limitato solo alle aree problematiche come viso, collo e zone intertriginose e genitali.

È necessario valutare l'eventualità di interrompere il trattamento in pazienti che non hanno mostrato alcuna risposta dopo 16 settimane di trattamento della dermatite atopica. Alcuni pazienti con risposta iniziale parziale possono successivamente migliorare continuando il trattamento oltre le 16 settimane. Qualora dovesse rendersi necessaria l'interruzione del trattamento con dupilumab, i pazienti possono comunque essere trattati nuovamente con successo.

Asma

Adulti e adolescenti

La dose raccomandata di dupilumab per adulti e adolescenti (di età pari o superiore ai 12 anni) è:

- per pazienti con asma severo e in trattamento con corticosteroidi orali o per pazienti con asma severo e comorbidità di dermatite atopica da moderata a severa o per adulti con comorbidità di rinosinusite cronica severa con poliposi nasale una dose iniziale di 600 mg (due iniezioni da 300 mg), seguita da 300 mg somministrati a settimane alterne come iniezione sottocutanea.
- per tutti gli altri pazienti una dose iniziale di 400 mg (due iniezioni da 200 mg), seguita da 200 mg somministrati a settimane alterne come iniezione sottocutanea.

Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni

La dose raccomandata di dupilumab per i pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 11 anni è specificata nella Tabella 3.

Tabella 3: Dose di dupilumab per somministrazione sottocutanea in bambini di età compresa tra 6 e 11 anni affetti da asma

Peso corporeo	Dosi iniziali e successive
da 15 a meno di 30 kg	100 mg a settimane alterne (Q2S) oppure 300 mg una volta ogni quattro settimane (Q4S)
Da 30 kg a meno di 60 kg	200 mg a settimane alterne (Q2S) oppure 300 mg una volta ogni quattro settimane (Q4S)
60 kg o più	200 mg a settimane alterne (Q2S)

Per i pazienti pediatrici (da 6 a 11 anni di età) con asma e dermatite atopica severa in comorbidità, secondo l'indicazione approvata, deve essere seguita la dose raccomandata nella Tabella 2.

I pazienti che assumono corticosteroidi orali concomitanti possono ridurre la dose di steroidi quando si verificano miglioramenti clinici con dupilumab (vedere paragrafo 5.1). Gli steroidi devono essere ridotti gradualmente (vedere paragrafo 4.4).

Dupilumab è indicato per il trattamento a lungo termine. Il bisogno di proseguire la terapia dovrebbe essere riconsiderato almeno annualmente, sulla base della valutazione del livello di controllo dell'asma nel paziente, condotta dal medico.

Rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP)

La dose iniziale raccomandata di dupilumab per i pazienti adulti è di 300 mg, seguita da una dose di 300 mg somministrata a settimane alterne.

Dupilumab è indicato per il trattamento a lungo termine. Si suggerisce di prendere in considerazione l'interruzione del trattamento in pazienti che non hanno evidenziato alcuna risposta dopo 24 settimane di trattamento per la CRSwNP. Alcuni pazienti con risposta iniziale parziale potrebbero migliorare successivamente continuando il trattamento oltre le 24 settimane.

Prurigo nodulare (PN)

La dose raccomandata di dupilumab per pazienti adulti è una dose iniziale di 600 mg (due iniezioni da 300 mg), seguita da 300 mg somministrati a settimane alterne.

Dupilumab può essere usato con o senza corticosteroidi topici.

I dati disponibili emersi dalle sperimentazioni cliniche nella PN riguardano pazienti trattati fino a 24 settimane. Si suggerisce di prendere in considerazione l'interruzione del trattamento in pazienti che non hanno evidenziato alcuna risposta dopo 24 settimane di trattamento per la PN.

Esofagite eosinofila (EoE)

La dose raccomandata di dupilumab per i pazienti di età pari o superiore a 12 anni è 300 mg somministrati una volta a settimana.

Dupilumab 300 mg una volta a settimana non è stato studiato in pazienti con EoE di peso inferiore a 40 kg.

Dupilumab è indicato per il trattamento a lungo termine. Dupilumab 300 mg una volta a settimana è stato studiato fino a 52 settimane. La somministrazione oltre le 52 settimane non è stata studiata.

Dose dimenticata

Se viene dimenticata una dose settimanale, somministrare la dose il prima possibile, iniziando un nuovo programma in base a questa data.

Se viene dimenticata una dose con somministrazione a settimane alterne, l'iniezione deve essere somministrata entro 7 giorni dalla dose dimenticata, dopodiché va ripreso il programma originale del paziente. Se la dose dimenticata non viene somministrata entro 7 giorni, è necessario attendere fino alla dose successiva prevista dal programma originale.

Se viene dimenticata una dose con somministrazione ogni 4 settimane, l'iniezione deve essere somministrata entro 7 giorni dalla dose dimenticata, dopodiché va ripreso il programma originale del paziente. Se la dose dimenticata non viene somministrata entro 7 giorni, è necessario procedere alla sua somministrazione, iniziando un nuovo programma in base a questa data.

Popolazioni speciali

Anziani (≥65 anni)

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Sono disponibili dati molto limitati sui pazienti con grave compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono disponibili dati nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Peso corporeo

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose in base al peso corporeo per i pazienti di età pari o superiore a 12 anni con asma ed EoE, o adulti con dermatite atopica o CRSwNP o PN (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di dupilumab nei bambini di età inferiore ai 6 anni con dermatite atopica non sono state stabilite. La sicurezza e l'efficacia di dupilumab nei bambini con un peso corporeo <15 kg non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

La sicurezza e l'efficacia di dupilumab nei bambini con asma severo di età inferiore a 6 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

La sicurezza e l'efficacia nei bambini con CRSwNP di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati clinici disponibili.

La sicurezza e l'efficacia di dupilumab nei bambini con PN di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

La sicurezza e l'efficacia di dupilumab nei bambini con EoE di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo

La penna preriempita di dupilumab non è destinata all'uso nei bambini di età inferiore a 12 anni. Per i bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con dermatite atopica e asma, la siringa preriempita di dupilumab è la presentazione appropriata per la somministrazione a questa popolazione.

Dupilumab è somministrato tramite iniezione sottocutanea nella coscia o nell'addome, fatta eccezione per i 5 cm attorno all'ombelico. Se praticata da altri, è possibile fare l'iniezione anche nella parte superiore del braccio.

Ciascuna siringa o penna preriempita è esclusivamente monouso.

Per la dose iniziale di 600 mg, somministrare due iniezioni da 300 mg di dupilumab consecutivamente in diverse sedi di iniezione.

Per ogni iniezione si raccomanda di utilizzare una sede diversa, a rotazione. Dupilumab non deve essere iniettato in aree della pelle che risultano sensibili, danneggiate o che riportano ematomi e cicatrici.

Il paziente può auto-somministrarsi da solo l'iniezione di dupilumab oppure, se l'operatore sanitario lo ritiene appropriato, dupilumab può essere somministrato da chi assiste il paziente. È necessario fornire adeguata formazione ai pazienti e/o a chi li assiste riguardo alla preparazione e alla somministrazione di dupilumab prima del suo impiego come riportato alla fine del foglio illustrativo al paragrafo Istruzioni per l'uso.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Esacerbazioni acute dell'asma

Dupilumab non deve essere usato per trattare i sintomi acuti dell'asma o le esacerbazioni acute. Dupilumab non deve essere usato per trattare broncospasmo acuto o stato asmatico.

Corticosteroidi

I corticosteroidi sistemici, topici o per via inalatoria non devono essere interrotti improvvisamente dopo aver iniziato la terapia con dupilumab. Se appropriata, la riduzione della dose di corticosteroidi deve essere graduale ed eseguita sotto la diretta supervisione di un medico. La riduzione della dose di corticosteroidi può essere associata a sintomi sistemici da astinenza e/o può rivelare condizioni precedentemente sopresse dalla terapia sistemica con corticosteroidi.

L'uso di corticosteroidi sistemici può indurre la soppressione dei biomarcatori dell'infiammazione di tipo 2. Ciò andrebbe tenuto in considerazione per determinare lo stato di tipo 2 dei pazienti che assumono corticosteroidi orali (vedere paragrafo 5.1).

Ipersensibilità

Se si verifica una reazione di ipersensibilità sistemica (immediata o tardiva), la somministrazione di dupilumab deve essere interrotta immediatamente e deve essere avviata una terapia appropriata. Sono stati segnalati casi di reazioni anafilattiche, malattia da siero/reazioni simili alla malattia da siero e angioedema. Reazioni anafilattiche e angioedema sono comparsi da minuti e fino a 7 giorni dopo l'iniezione di dupilumab (vedere paragrafo 4.8).

Condizioni di eosinofilia

Sono stati riportati casi di polmonite eosinofila e casi di vasculite compatibili con la granulomatosi eosinofila con poliangerite (EGPA) con dupilumab nei pazienti adulti che hanno partecipato al programma di sviluppo per l'asma. Casi di vasculite coerente con EGPA sono stati segnalati con dupilumab e placebo in pazienti adulti con asma concomitante nel programma di sviluppo per la CRSwNP. I medici devono prestare attenzione alla presenza di eruzione vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia nei pazienti con eosinofilia. I pazienti in trattamento per l'asma possono presentare grave eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della polmonite eosinofila o della vasculite compatibile con granulomatosi eosinofila con poliangerite, condizioni che sono spesso trattate con terapia sistemica corticosteroidica. Solitamente, ma non sempre, questi eventi possono essere associati alla riduzione della terapia con corticosteroidi orali.

Infezione da elminti

I pazienti con nota infezione da elminti sono stati esclusi dagli studi clinici. Dupilumab può influenzare la risposta immunitaria contro le infezioni da elminti inibendo la trasduzione del segnale di IL-4/IL-13. I pazienti con preesistente infezione da elminti devono essere trattati prima di iniziare dupilumab. Se i pazienti contraggono l'infezione durante il trattamento con dupilumab e non rispondono alla terapia anti-elminti, il trattamento con dupilumab deve essere sospeso fino alla risoluzione dell'infezione. Sono stati segnalati casi di enterobiasi nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni che hanno partecipato al programma di sviluppo pediatrico sull'asma (vedere paragrafo 4.8).

Eventi correlati alla congiuntivite e alla cheratite

Con dupilumab sono stati segnalati eventi correlati alla congiuntivite e alla cheratite, prevalentemente in pazienti con dermatite atopica. Alcuni pazienti hanno riportato disturbi visivi (ad es. visione offuscata) associati a congiuntivite o cheratite (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere avvisati di segnalare la nuova insorgenza o il peggioramento dei sintomi oculari al proprio medico.

I pazienti trattati con dupilumab che sviluppano una congiuntivite che non si risolve con un trattamento standard o segni e sintomi suggestivi di cheratite devono sottoporsi a un esame oftalmologico, come appropriato (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti con asma concomitante

I pazienti in trattamento con dupilumab che presentano anche asma concomitante non devono adeguare né interrompere i trattamenti per l'asma senza consultare il medico. I pazienti affetti da asma concomitante devono essere monitorati attentamente dopo l'interruzione di dupilumab.

Vaccinazioni

I vaccini vivi e vivi attenuati non devono essere somministrati in concomitanza con dupilumab poiché la sicurezza e l'efficacia clinica non sono state stabilite. Sono state valutate le risposte immunitarie al vaccino DTPa e al vaccino polisaccaride meningococcico (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda che i pazienti ripetano le immunizzazioni con vaccini vivi e vivi attenuati, in conformità alle vigenti linee guida sulle immunizzazioni prima del trattamento con dupilumab.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose da 300 mg, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Le risposte immunitarie alla vaccinazione sono state valutate nell'ambito di uno studio in cui i pazienti affetti da dermatite atopica sono stati trattati una volta a settimana per 16 settimane con 300 mg di dupilumab. Dopo 12 settimane di somministrazione di dupilumab, i pazienti sono stati vaccinati con un vaccino DTPa (cellule T-dipendente) e un vaccino meningococcico polisaccaridico (cellule T-indipendente); le risposte immunitarie sono state valutate 4 settimane più tardi. Le risposte anticorpali sia al vaccino antitetano sia a quello meningococcico polisaccaridico sono risultate simili nei pazienti trattati con dupilumab e in quelli trattati con placebo. Nello studio non sono state rilevate interazioni avverse tra uno dei vaccini non vivi e dupilumab.

Pertanto i pazienti che assumono dupilumab possono ricevere in concomitanza vaccini inattivati o non vivi. Per informazioni sui vaccini vivi vedere paragrafo 4.4.

In uno studio clinico su pazienti affetti da dermatite atopica, sono stati valutati gli effetti di dupilumab sulla farmacocinetica (PK) dei substrati del citocromo (CYP). I dati raccolti da questo studio non hanno indicato effetti clinicamente rilevanti di dupilumab sull'attività di CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9.

Non sono previsti effetti di dupilumab sulla farmacocinetica (PK) dei medicinali co-somministrati. Sulla base dell'analisi della popolazione, i medicinali comunemente co-somministrati non hanno avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di dupilumab nei pazienti con asma da moderato a severo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di dupilumab in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Dupilumab deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se dupilumab sia escreto nel latte materno o assorbito sistemicamente dopo l'ingestione. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con dupilumab tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Gli studi condotti sugli animali non hanno mostrato alcuna compromissione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dupilumab non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni in dermatite atopica, asma e CRSwNP sono reazioni al sito di iniezione (inclusi eritema, edema, prurito, dolore e gonfiore), congiuntivite, congiuntivite allergica, artralgia, herpes orale ed eosinofilia. Un'ulteriore reazione avversa di lividura in sede di iniezione è stata segnalata nell'EoE. Sono stati segnalati casi rari di malattia da siero/reazione simile alla malattia da siero, reazione anafilattica e cheratite ulcerosa (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

I dati sulla sicurezza di dupilumab presentati nella Tabella 4 derivano principalmente da 12 studi randomizzati, controllati con placebo, che hanno incluso pazienti con dermatite atopica, asma e CRSwNP. Questi studi hanno coinvolto 4.206 pazienti che hanno ricevuto dupilumab e 2.326 pazienti che hanno ricevuto placebo durante il periodo controllato e sono rappresentativi del profilo di sicurezza generale di dupilumab.

Nella Tabella 4 sono elencate le reazioni avverse osservate negli studi clinici e/o dopo l'immissione in commercio riportate in base alla classificazione per sistemi e organi e in base alla relativa frequenza, utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 4: Elenco delle reazioni avverse

Classificazione MedDRA per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Comune	Congiuntivite* Herpes orale*
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Comune	Eosinofilia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Non comune Raro	Angioedema# Reazione anafilattica Malattia da siero Reazione simile alla malattia da siero
<i>Patologie dell'occhio</i>	Comune Non comune	Congiuntivite allergica* Cheratite*# Blefarite*† Prurito oculare*†

	Raro	Occhio secco*† Cheratite ulcerosa*†#
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Non comune	Eruzione cutanea della faccia#
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Comune	Artralgia#
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Comune	Reazioni in sede di iniezione (inclusi eritema, edema, prurito, dolore, gonfiore e lividura)

* disturbi oculari e herpes orale si sono verificati prevalentemente negli studi nella dermatite atopica.

† le frequenze per prurito oculare, blefarite e occhio secco erano comuni e la cheratite ulcerosa era non comune negli studi nella dermatite atopica.

#dalla segnalazione post-immissione in commercio.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità

A seguito della somministrazione di dupilumab sono stati riportati casi di reazione anafilattica, angioedema e malattia da siero/reazione simile alla malattia da siero (vedere paragrafo 4.4).

Eventi correlati a congiuntivite e cheratite

La congiuntivite e la cheratite si sono verificate più frequentemente in pazienti con dermatite atopica che hanno ricevuto dupilumab rispetto a quelli che hanno assunto il placebo negli studi sulla dermatite atopica. La maggior parte dei pazienti con congiuntivite o cheratite era migliorata o stava migliorando durante il periodo di trattamento. Nello studio di estensione in aperto (Open-label Extension, OLE) a lungo termine a 3 anni sulla dermatite atopica (AD-1225), i tassi di congiuntivite e cheratite si sono mantenuti simili a quelli rilevati nel braccio con dupilumab negli studi sulla dermatite atopica controllati con placebo. Tra i pazienti con asma, la frequenza di congiuntivite e cheratite è stata bassa e simile tra dupilumab e placebo. Tra i pazienti con CRSwNP e PN, la frequenza della congiuntivite era maggiore con dupilumab che con il placebo, anche se minore rispetto a quanto osservato nei pazienti con dermatite atopica. Non sono stati riportati casi di cheratite nel programma di sviluppo nella CRSwNP o nella PN. Tra i pazienti con EoE, la frequenza di congiuntivite era bassa e simile tra i gruppi trattati con dupilumab e placebo. Non vi sono stati casi di cheratite nel programma di sviluppo dell'EoE (vedere paragrafo 4.4).

Eczema erpetico

L'eczema erpetico è stato riportato in <1 % dei gruppi trattati con dupilumab e in <1 % del gruppo con placebo negli studi in monoterapia sulla dermatite atopica negli adulti di 16 settimane. Nello studio a 52 settimane sulla dermatite atopica negli adulti trattati con dupilumab + TCS, l'eczema erpetico è stato riportato nello 0,2 % del gruppo trattato con dupilumab + TCS e nell'1,9 % del gruppo placebo + TCS. Tali tassi si sono mantenuti stabili a 3 anni nello studio OLE a lungo termine (AD-1225).

Eosinofilia

I pazienti trattati con dupilumab nelle indicazioni dermatite atopica, asma e CRSwNP presentavano un maggiore incremento medio iniziale della conta eosinofila dal basale rispetto ai pazienti trattati con placebo. Le conte eosinofile sono diminuite a livelli vicino al basale durante il trattamento dello studio e sono tornate al basale durante lo studio di estensione in aperto sulla sicurezza nell'asma (TRAVERSE). Alla settimana 20, i livelli medi di eosinofili nel sangue sono diminuiti al di sotto di quelli al basale e si sono mantenuti stabili nei 3 anni dello studio OLE a lungo termine (AD-1225). Nella PN, non è stato osservato alcun incremento nei valori medi di conta degli eosinofili nel sangue rispetto al placebo (PRIME e PRIME2). La

conta media e mediana degli eosinofili ematici è scesa quasi al basale o è rimasta al di sotto dei livelli basali nell'EoE (Parti A e B del TREET) durante il trattamento dello studio.

L'eosinofilia emergente dal trattamento (≥ 5000 cellule/mcL) è stata riportata in < 3 % dei pazienti trattati con dupilumab e $< 0,5$ % nei pazienti trattati con placebo (studi SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST, VOYAGE, SINUS-24 e SINUS-52, PRIME e PRIME2, Parti A e B del TREET).

Infezioni

Negli studi clinici in monoterapia sulla dermatite atopica negli adulti di 16 settimane, sono state riportate infezioni gravi nell'1,0 % dei pazienti trattati con placebo e nello 0,5 % dei pazienti trattati con dupilumab. Nello studio CHRONOS a 52 settimane sulla dermatite atopica negli adulti, sono state riportate infezioni gravi nello 0,6 % dei pazienti trattati con placebo e nello 0,2 % dei pazienti trattati con dupilumab. I tassi delle infezioni gravi si sono mantenuti stabili a 3 anni nello studio OLE a lungo termine (AD-1225).

Non è stato osservato alcun aumento nell'incidenza complessiva di infezioni con dupilumab rispetto al placebo nel pool di sicurezza per gli studi clinici sull'asma. Nel pool di sicurezza di 24 settimane, sono state riportate infezioni gravi nell'1,0% dei pazienti trattati con dupilumab e nell'1,1% dei pazienti trattati con placebo. Nello studio QUEST di 52 settimane, sono state riportate infezioni gravi nell'1,3% dei pazienti trattati con dupilumab e nell'1,4% dei pazienti trattati con placebo.

Non è stato osservato alcun aumento di incidenza complessiva di infezioni con dupilumab rispetto al placebo nel pool di sicurezza per gli studi clinici sulla CRSwNP. Nello studio SINUS-52 di 52 settimane, sono state segnalate infezioni gravi nell'1,3 % dei pazienti trattati con dupilumab e nell'1,3 % dei pazienti trattati con placebo.

Non è stato osservato alcun aumento nell'incidenza complessiva di infezioni con dupilumab rispetto al placebo nel pool di sicurezza per gli studi clinici nella PN. Nel pool di sicurezza, sono state segnalate infezioni gravi nell'1,3 % dei pazienti trattati con dupilumab e nell'1,3 % dei pazienti trattati con placebo.

L'incidenza complessiva di infezioni è stata numericamente maggiore con dupilumab (32,0%) rispetto al placebo (24,8%) nel pool di sicurezza per gli studi TREET EoE (Parti A e B). Nel pool di sicurezza di 24 settimane, sono state segnalate infezioni gravi nello 0,5% dei pazienti trattati con dupilumab e nello 0% dei pazienti trattati con placebo.

Immunogenicità

Come con tutte le proteine terapeutiche, anche con dupilumab esiste un potenziale di immunogenicità.

Le risposte anticorpali anti-farmaco (ADA) non hanno avuto in genere un impatto sull'esposizione, sulla sicurezza o sull'efficacia di dupilumab.

Circa il 5 % dei pazienti con dermatite atopica, asma o CRSwNP che hanno ricevuto dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane per 52 settimane ha sviluppato ADA a dupilumab; circa il 2 % ha mostrato risposte ADA persistenti e circa il 2 % presentava anticorpi neutralizzanti. Risultati simili sono stati osservati in pazienti adulti con PN che hanno ricevuto dupilumab 300 mg Q2S per 24 settimane, nella popolazione pediatrica (da 6 a 11 anni di età) con dermatite atopica che ha ricevuto dupilumab 200 mg Q2S o 300 mg Q4S per 16 settimane e pazienti (da 6 a 11 anni di età) con asma che hanno ricevuto dupilumab 100 mg Q2S o 200 mg Q2S per 52 settimane. Sono state osservate analoghe risposte ADA nei pazienti adulti con dermatite atopica trattati con dupilumab nei 3 anni dello studio OLE a lungo termine (AD-1225).

Circa il 16 % dei pazienti adolescenti con dermatite atopica che hanno ricevuto dupilumab 300 mg o 200 mg Q2S per 16 settimane ha sviluppato anticorpi verso dupilumab; circa il 3 % ha mostrato risposte ADA persistenti e circa il 5 % presentava anticorpi neutralizzanti.

Circa il 9 % dei pazienti con asma che hanno ricevuto dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane per 52 settimane ha sviluppato anticorpi a dupilumab; circa il 4 % ha mostrato risposte ADA persistenti e circa il 4 % presentava anticorpi neutralizzanti.

Circa l'1% dei pazienti con EoE che ha ricevuto dupilumab 300 mg una volta a settimana o 300 mg una volta ogni due settimane per 24 settimane ha sviluppato anticorpi contro dupilumab; lo 0% ha mostrato risposte ADA persistenti e circa lo 0,5% aveva anticorpi neutralizzanti.

Indipendentemente dall'età o dalla popolazione, fino al 4 % dei pazienti nei gruppi placebo è risultato positivo agli anticorpi verso dupilumab; circa il 2 % ha mostrato risposte ADA persistenti e circa l'1 % presentava anticorpi neutralizzanti.

Meno dell'1 % di pazienti che hanno ricevuto dupilumab a regimi di dosaggio approvati ha mostrato risposte ADA ad alto titolo associate a ridotta esposizione ed efficacia. Inoltre c'è stato un paziente con malattia da siero e uno con reazione simile alla malattia da siero (<0,1 %) associata con ADA ad alto titolo (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Dermatite atopica

La sicurezza di dupilumab è stata valutata in uno studio in 250 pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni con dermatite atopica da moderata a severa (AD-1526). Il profilo di sicurezza di dupilumab in questi pazienti seguiti fino alla settimana 16 è stato simile al profilo di sicurezza degli studi negli adulti con dermatite atopica.

Asma

Un totale di 107 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con asma sono stati arruolati nello studio QUEST di 52 settimane. Il profilo di sicurezza osservato è stato simile a quello osservato negli adulti.

La sicurezza a lungo termine di dupilumab è stata valutata in 89 pazienti adolescenti arruolati in uno studio di estensione in aperto nell'asma da moderato a severo (TRAVERSE). In questo studio, i pazienti sono stati seguiti per un massimo di 96 settimane. Il profilo di sicurezza di dupilumab in TRAVERSE era coerente con il profilo di sicurezza osservato negli studi clinici registrativi nell'asma fino a 52 settimane di trattamento.

Nei bambini da 6 a 11 anni di età affetti da asma da moderato a severo (VOYAGE), la reazione indesiderata aggiuntiva di enterobiasi è stata segnalata nell'1,8% (5 pazienti) dei gruppi trattati con dupilumab e in nessuno del gruppo trattato con placebo. Tutti i casi di enterobiasi sono stati da lievi a moderati e i pazienti si sono ripresi con un trattamento antielmintico senza interruzione del trattamento con dupilumab.

Nei bambini da 6 a 11 anni di età con asma da moderato severo, è stata riportata eosinofilia (eosinofili ematici ≥ 3.000 cellule/mcL o ritenuta dallo sperimentatore un evento avverso) nel 6,6% dei gruppi trattati con dupilumab e nello 0,7% del gruppo trattato con placebo. La maggior parte dei casi di eosinofilia era di entità da lieve a moderata e non associata a sintomi clinici. Questi casi sono stati transitori, sono diminuiti nel tempo e non hanno portato all'interruzione del trattamento con dupilumab.

EoE

Negli studi del TREET (Parti A e B) è stato coinvolto un totale di 99 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con EoE. Il profilo di sicurezza osservato era simile a quello degli adulti.

Sicurezza a lungo termine

Dermatite atopica

Il profilo di sicurezza di dupilumab + TCS (CHRONOS) in pazienti adulti con dermatite atopica fino alla settimana 52 è stato coerente con il profilo di sicurezza osservato alla settimana 16. La sicurezza a lungo termine di dupilumab è stata valutata in uno studio di estensione in aperto in pazienti da 6 a 17 anni di età con dermatite atopica da moderata a severa (AD-1434). Il profilo di sicurezza di dupilumab nei pazienti seguiti fino alla settimana 52 è stato simile al profilo di sicurezza osservato alla settimana 16 negli studi AD-1526 e AD-1652. Il profilo di sicurezza a lungo termine di dupilumab osservato nei bambini e negli adolescenti era coerente con quello osservato negli adulti con dermatite atopica.

Nello studio OLE di fase 3, multicentrico (AD-1225), è stata valutata la sicurezza a lungo termine di somministrazioni ripetute di dupilumab su 2.677 adulti con AD da moderata a severa esposti a un dosaggio settimanale di 300 mg (99,7 %), di cui 357 avevano completato almeno 148 settimane di studio. Il profilo di sicurezza a lungo termine osservato in questo studio nel corso dei 3 anni era in genere coerente con quello rilevato per dupilumab negli studi controllati.

Asma

Il profilo di sicurezza di dupilumab nello studio di sicurezza a lungo termine di 96 settimane (TRAVERSE) era coerente con il profilo di sicurezza osservato negli studi registrativi sull'asma fino a 52 settimane di trattamento.

CRSwNP

Il profilo di sicurezza di dupilumab negli adulti con CRSwNP fino alla settimana 52 era coerente con il profilo di sicurezza osservato alla settimana 24.

Esofagite eosinofila

Il profilo di sicurezza di dupilumab fino alla settimana 52 è stato generalmente sovrapponibile al profilo di sicurezza osservato alla settimana 24.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun trattamento specifico per il sovradosaggio di dupilumab. In caso di sovradosaggio il paziente deve essere monitorato per eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e somministrare immediatamente l'appropriato trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri preparati dermatologici, preparati per dermatiti, escluso i corticosteroidi, Codice ATC: D11AH05

Meccanismo d'azione

Dupilumab è un anticorpo monoclonale IgG4 umano ricombinante che inibisce la trasduzione del segnale dell'interleuchina 4 e dell'interleuchina 13. Dupilumab inibisce la trasduzione del segnale IL-4 attraverso il recettore di tipo I (IL-4R α / γ c), ed entrambe le trasduzioni di segnale IL-4 e IL-13 attraverso il recettore di tipo II (IL-4R α /IL-13R α). IL-4 e IL-13 sono fattori fondamentali di malattie infiammatorie umane di tipo 2 come la dermatite atopica, l'asma, la CRSwNP, la PN e la EoE. Il blocco della via IL-4/IL-13 con dupilumab nei pazienti riduce molti dei mediatori dell'infiammazione di tipo 2.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici sulla dermatite atopica, il trattamento con dupilumab è stato associato a una diminuzione rispetto al basale delle concentrazioni dei biomarcatori immunitari di tipo 2, quali la *thymus and activation-regulated chemokine* (TARC/CCL17), le IgE totali sieriche e le IgE sieriche allergene specifiche. Durante il trattamento con dupilumab in adulti e adolescenti con dermatite atopica è stata osservata una riduzione della lattato deidrogenasi (LDH), un biomarcatore associato all'attività e alla gravità della dermatite atopica.

Nei pazienti adulti e adolescenti con asma, il trattamento con dupilumab rispetto al placebo ha ridotto marcatamente la FeNO e le concentrazioni circolanti di eotassina-3, IgE totali, IgE allergene-specifiche, TARC e periostina, i biomarcatori di tipo 2 valutati nelle sperimentazioni cliniche.

Queste riduzioni nei biomarcatori infiammatori di tipo 2 erano paragonabili nei regimi da 200 mg una volta ogni due settimane e 300 mg una volta ogni due settimane. Nei pazienti pediatrici (da 6 a 11 anni di età) con asma, il trattamento con dupilumab rispetto al placebo ha ridotto marcatamente la FeNO e le concentrazioni circolanti di IgE totali, IgE allergene-specifiche e TARC, i biomarcatori di tipo 2 valutati nelle sperimentazioni cliniche. Questi marcatori risultavano vicini alla soppressione massima dopo 2 settimane di trattamento, fatta eccezione per le IgE, che sono scese più lentamente. Questi effetti sono stati costanti per l'intera durata del trattamento.

Efficacia e sicurezza clinica nella dermatite atopica

Adulti con dermatite atopica

L'efficacia e la sicurezza di dupilumab come monoterapia e in combinazione con corticosteroidi topici sono state valutate in tre studi clinici registrativi, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (SOLO 1, SOLO 2 e CHRONOS) condotti su 2.119 pazienti di età uguale o maggiore a 18 anni affetti da dermatite atopica da moderata a severa definita dalla valutazione generale dello sperimentatore (*Investigator's Global Assessment*, IGA) con un punteggio ≥ 3 , dall'indice di gravità dell'eczema (*Eczema Area and Severity Index*, EASI) con un punteggio ≥ 16 e da un coinvolgimento minimo della superficie corporea (*body surface area*, BSA) $\geq 10\%$. I pazienti eleggibili arruolati nei tre studi avevano dimostrato una risposta inadeguata alla terapia topica.

In tutti e tre gli studi i pazienti hanno ricevuto iniezioni sottocutanee (SC) di dupilumab somministrate come: 1) una dose iniziale di 600 mg di dupilumab (due iniezioni da 300 mg) il giorno 1, seguita da 300 mg una volta ogni due settimane (Q2S); o 2) una dose iniziale di 600 mg di dupilumab il giorno 1, seguita da 300 mg una volta alla settimana (QS); o 3) un placebo equivalente. I pazienti che avevano necessità di controllare sintomi intollerabili della dermatite atopica potevano far uso di un "trattamento di salvataggio" (che includeva steroidi topici ad elevato potenziale o immunosoppressori sistemici) a discrezione dello sperimentatore. I pazienti che hanno ricevuto il "trattamento di salvataggio" sono stati considerati non responder.

Endpoint

In tutti e tre gli studi clinici registrativi, gli endpoint co-primari sono stati la percentuale di pazienti con IGA 0 o 1 ("guarito" o "quasi guarito") con una riduzione di ≥ 2 punti su una scala IGA 0-4 e la percentuale di pazienti con un miglioramento di almeno il 75 % nell'EASI (EASI-75). Gli endpoint secondari chiave e altri endpoint secondari clinicamente rilevanti sono presentati nella Tabella 5.).

Caratteristiche al basale

Negli studi in monoterapia (SOLO 1 e SOLO 2) in tutti i gruppi di trattamento l'età media era pari a 38,3 anni, il peso medio era di 76,9 kg, il 42,1 % erano donne, il 68,1 % erano bianchi, il 21,8 % erano asiatici e il 6,8 % erano neri. In questi studi il 51,6 % dei pazienti aveva un punteggio IGA al basale di 3 (AD moderata), il 48,3 % dei pazienti aveva un punteggio IGA al basale di 4 (AD severa) e il 32,4 % dei pazienti aveva ricevuto immunosoppressori sistemici in precedenza. Al basale, il punteggio medio EASI era pari a 33,0, la scala di valutazione numerica (NRS) del prurito medio settimanale era 7,4, il punteggio medio POEM era 20,5, il DLQI medio era 15,0 e il punteggio medio totale HADS era 13,3.

Nello studio con TCS concomitanti (CHRONOS), in tutti i gruppi di trattamento, l'età media era 37,1 anni, il peso medio era 74,5 kg, il 39,7 % erano donne, il 66,2 % erano bianchi, il 27,2 % erano asiatici e il 4,6 % erano neri. In questo studio il 53,1 % dei pazienti aveva un punteggio IGA al basale di 3 e il 46,9 % dei pazienti aveva un punteggio IGA al basale di 4 e il 33,6 % dei pazienti aveva ricevuto immunosoppressori sistemici in precedenza. Al basale, il punteggio medio EASI era 32,5, la NRS di prurito medio settimanale era 7,3, il punteggio medio POEM era 20,1, il DLQI medio era 14,5 e il punteggio medio totale HADS era 12,7.

Risposta clinica

Studi in monoterapia della durata di 16 settimane (SOLO 1 e SOLO 2) e studio concomitante TCS di 52 settimane (CHRONOS)

Negli studi SOLO 1, SOLO 2 e CHRONOS, rispetto al basale alla settimana 16, una percentuale significativamente maggiore di pazienti randomizzati con dupilumab ha ottenuto una risposta IGA 0 o 1, EASI-75 e/o un miglioramento di ≥ 4 punti sulla scala NRS del prurito (endpoint secondario chiave) rispetto ai pazienti con placebo (vedere Tabella 5).

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti randomizzati a dupilumab da solo o con TCS ha ottenuto un rapido miglioramento sulla scala NRS del prurito rispetto a placebo o placebo + TCS (definita come un miglioramento di ≥ 4 punti già dalla settimana 2, $p < 0,01$ e $p < 0,05$, rispettivamente).

Un effetto persistente del trattamento con dupilumab è stato osservato nello studio CHRONOS fino alla settimana 52 (vedere Tabella 5).

I risultati di efficacia per gli endpoint secondari co-primari, secondari chiave e altri clinicamente rilevanti per tutti e tre gli studi sono presentati nella Tabella 5.

Tabella 5: Risultati di efficacia di dupilumab in monoterapia alla settimana 16 (FAS) e con TCS^a concomitante alla settimana 16 e alla settimana 52

	SOLO 1 Settimana 16 (FAS) ^b		SOLO 2 Settimana 16 (FAS) ^b		CHRONOS Settimana 16 (FAS) ^h		CHRONOS Settimana 52 (Settimana 52 del FAS) ^h	
	Placebo	Dupilumab 300 mg 1 volta ogni 2 settimane	Placebo	Dupilumab 300 mg 1 volta ogni 2 settimane	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg 1 volta ogni 2 settimane + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg 1 volta ogni 2 settimane + TCS
Pazienti randomizzati	224	224	236	233	315	106	264	89
IGA 0 o 1 ^c , % responder ^d	10,3 %	37,9 % ^g	8,5 %	36,1 % ^g	12,4 %	38,7 % ^g	12,5 %	36,0 % ^g
EASI-50, % responder ^d	24,6 %	68,8 % ^g	22,0 %	65,2 % ^g	37,5 %	80,2 % ^j	29,9 %	78,7 % ⁱ
EASI-75, % responder ^d	14,7 %	51,3 % ^g	11,9 %	44,2 % ^g	23,2 %	68,9 % ^g	21,6 %	65,2 % ^g
EASI-90, % responder ^d	7,6 %	35,7 % ^g	7,2 %	30,0 % ^g	11,1 %	39,6 % ^j	15,5 %	50,6 % ⁱ
Scala NRS del prurito, variazione % media dei LS rispetto al basale (+/-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)
Scala NRS del prurito (miglioramento ≥ 4 punti), % responder ^d , e, f	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)

LS = minimi quadrati; SE= errore standard

^a Tutti i pazienti erano in terapia di base con corticosteroidi topici e ai pazienti era consentito l'uso di inibitori della calcineurina topici.

^b Il set completo dell'analisi (*Full analysis set*, FAS) comprende tutti i pazienti randomizzati.

^c Responder è stato definito come un paziente con IGA 0 o 1 ("guarito" o "quasi guarito") con una riduzione di ≥ 2 punti su una scala IGA 0-4.

^d I pazienti che hanno ricevuto un "trattamento di salvataggio" o con dati mancanti sono stati considerati non responder.

^e Il numero di pazienti con prurito al basale sulla scala NRS ≥ 4 come denominatore.

^f Una percentuale significativamente maggiore di pazienti con dupilumab ha registrato un miglioramento nella scala NRS del prurito di ≥ 4 punti rispetto al placebo alla settimana 2 ($p < 0,01$).

^g Valore $p < 0,0001$, statisticamente significativo rispetto al placebo con aggiustamento per molteplicità.

^h Il set di analisi completo (FAS) include tutti i pazienti randomizzati. La settimana 52 del FAS include tutti i pazienti randomizzati almeno un anno prima della data limite dell'analisi primaria.

ⁱ valore p nominale = 0,0005

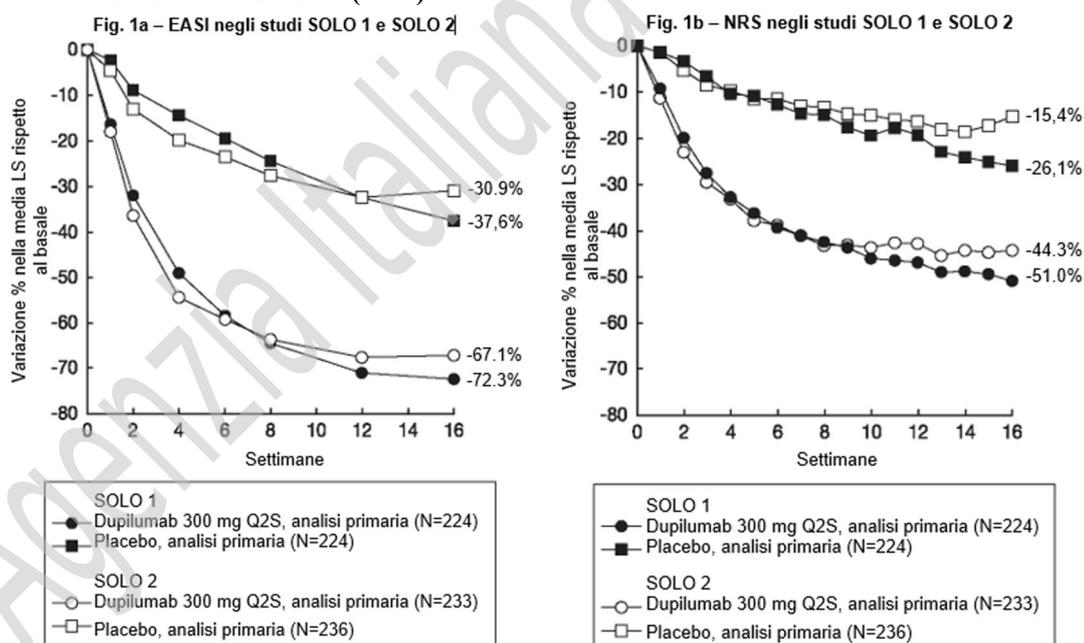
^j valore p nominale $< 0,0001$

Negli studi SOLO1, SOLO2 e CHRONOS sono stati osservati risultati simili in pazienti che ricevevano Dupilumab 300 mg a settimana.

La Figura 1a e la Figura 1b mostrano la variazione percentuale media dal basale dell'EASI e la variazione percentuale media dal basale della scala NRS rispettivamente fino alla settimana 16 in SOLO1 e SOLO2.

La Figura 2a e la Figura 2b mostrano la variazione percentuale media dal basale dell'EASI e la variazione percentuale media dal basale della scala NRS, rispettivamente fino alla settimana 52 in CHRONOS

Figura 1: Variazione percentuale media rispetto al basale dell'EASI (Fig. 1a) e della scala NRS (Fig. 1b) negli studi SOLO 1^a e SOLO 2^a (FAS)^b

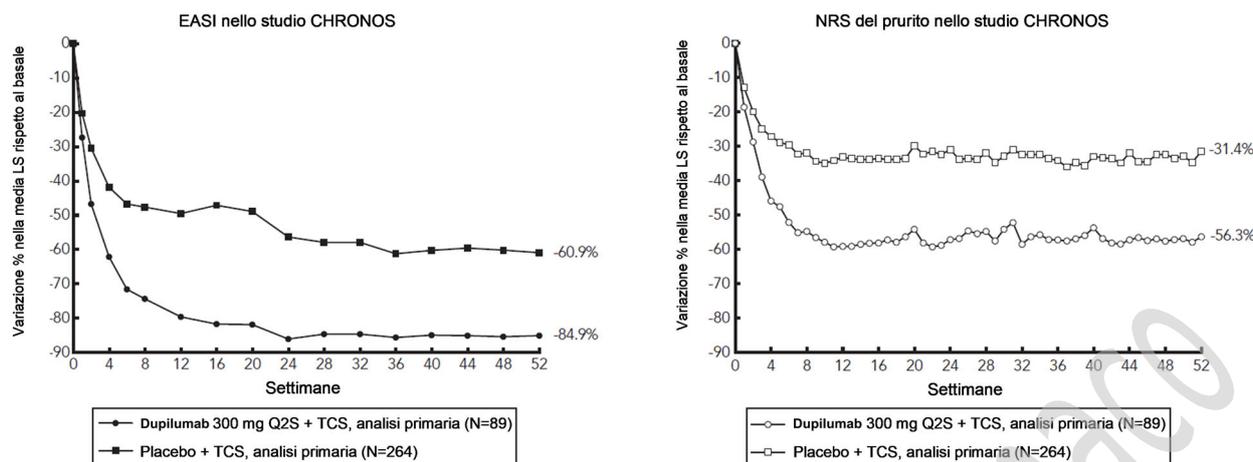


LS = minimi quadrati; Q2S = una volta ogni 2 settimane.

^a Nelle analisi primarie degli endpoint di efficacia, i pazienti che hanno ricevuto un "trattamento di salvataggio" o con dati mancanti sono stati considerati non responder.

^b Il set completo di analisi (FAS) include tutti i pazienti randomizzati.

Figura 2: Variazione percentuale media rispetto al basale dell'EASI e della scala NRS del prurito nello studio CHRONOS^a (Settimana 52 del FAS)^b



LS = minimi quadrati; Q2S = una volta ogni 2 settimane.

^a Nelle analisi primarie degli endpoint di efficacia, i pazienti che hanno ricevuto il “trattamento di salvataggio” o con dati mancanti sono stati considerati non responder.

^b Il set completo di analisi (FAS) include tutti i pazienti randomizzati almeno un anno prima della data limite dell'analisi primaria.

Gli effetti del trattamento nei sottogruppi (peso, età, sesso, razza e trattamento di base, inclusi gli immunosoppressori) negli studi SOLO 1, SOLO 2 e CHRONOS sono stati coerenti con i risultati nella popolazione complessiva dello studio all'interno di ciascuno di questi studi.

Risposta clinica in pazienti non adeguatamente controllati con, intolleranti a, o per cui il trattamento con ciclosporina non era indicato (studio CAFE)

Lo studio CAFE ha valutato l'efficacia di dupilumab rispetto al placebo per un periodo di trattamento di 16 settimane, somministrato con TCS concomitanti in pazienti adulti affetti da dermatite atopica che non sono adeguatamente controllati con ciclosporina orale, che sono intolleranti alla ciclosporina orale, oppure nei soggetti in cui la ciclosporina orale è attualmente controindicata o non consigliata dal punto di vista medico.

È stato arruolato un totale di 325 pazienti, di cui 210 erano stati precedentemente esposti alla ciclosporina e 115 non lo erano mai stati perché il trattamento con ciclosporina non era consigliato dal punto di vista medico. L'età media era pari a 38,4 anni, il 38,8 % erano donne, il punteggio EASI medio alla baseline era 33,1, il BSA medio era 55,7, la NRS di prurito settimanale medio al basale era 6,4 e il DLQI medio al basale era 13,8.

L'endpoint primario (la percentuale di pazienti con EASI-75) e gli endpoint secondari alla settimana 16 per lo studio CAFE sono riassunti nella Tabella 6.

Tabella 6: Risultati degli endpoint primari e secondari dello studio CAFE

	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS	Dupilumab 300 mg una volta a settimana + TCS
Pazienti randomizzati	108	107	110
EASI-75, % responder	29,6%	62,6%	59,1%
EASI, variazione % media dei LS rispetto al basale (+/-SE)	-46,6 (2,76)	-79,8 (2,59)	-78,2 (2,55)
Scala NRS del prurito, variazione % media dell'LS rispetto al basale (+/-SE)	-25,4% (3,39)	-53,9% (3,14)	-51,7% (3,09)
DLQI, variazione media dei LS rispetto al basale (SE)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

(tutti i valori p <0,0001, statisticamente significativi rispetto al placebo con aggiustamento per molteplicità.)

Nel sottogruppo di pazienti dello studio CHRONOS di 52 settimane somigliante alla popolazione dello studio CAFE, ha raggiunto l'EASI-75 alla settimana 16 il 69,6 % dei pazienti trattati con dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane rispetto al 18,0 % dei pazienti trattati con placebo, e alla settimana 52 il 52,4 % dei pazienti trattati con dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane, rispetto al 18,6 % dei pazienti trattati con placebo. In tale sottogruppo la variazione percentuale della scala NRS del prurito al basale è stata del -51,4 % rispetto al -30,2 % alla settimana 16 e del -54,8 % rispetto al -30,9 % alla settimana 52, per i gruppi trattati con dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane e con placebo, rispettivamente.

Mantenimento e durata della risposta (studio SOLO CONTINUE)

Per valutare il mantenimento e la durata della risposta, i soggetti trattati con dupilumab per 16 settimane negli studi SOLO 1 e SOLO 2, che hanno ottenuto un IGA 0 o 1 oppure EASI-75 sono stati ri-randomizzati nello studio SOLO CONTINUE per ulteriori 36 settimane di trattamento con dupilumab o placebo, per un periodo di trattamento cumulativo di 52 settimane. Gli endpoint sono stati valutati alle settimane 51 o 52.

Gli endpoint co-primari erano la differenza fra il basale (settimana 0) e la settimana 36 nella variazione percentuale della scala EASI dal basale degli studi SOLO 1 e SOLO 2 e la percentuale di pazienti con EASI-75 alla settimana 36 nei pazienti con EASI-75 al basale.

I pazienti che hanno continuato con lo stesso regime di dose che avevano ricevuto negli studi SOLO 1 e SOLO 2 (300 mg ogni due settimane o 300 mg ogni settimana) hanno mostrato un effetto ottimale nel mantenere la risposta clinica mentre l'efficacia per gli altri regimi di dose è diminuita in maniera dose-dipendente.

Gli endpoint primari e secondari per lo studio SOLO CONTINUE di 52 settimane sono riassunti nella Tabella 7.

Tabella 7: Risultati degli endpoint primari e secondari per lo studio SOLO CONTINUE

	Placebo	Dupilumab 300mg		
		Una volta ogni 8 settimane	Una volta ogni 4 settimane	Una volta ogni 2 settimane / ogni settimana
	N=83	N=84	N=86	N=169
Endpoint Primari				
Variazione media (SE) dei LS fra il basale e la settimana 36 nella percentuale di cambiamento del punteggio EASI dal basale dello studio parentale	21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)
Percentuale di pazienti con EASI-75 alla settimana 36 per i pazienti con EASI-75 al basale, n (%)	24/79 (30,4%)	45/82* (54,9%)	49/84** (58,3%)	116/162*** (71,6%)
Endpoint Secondari Principali				
Percentuale di pazienti la cui risposta IGA alla settimana 36 era mantenuta entro 1 punto dal basale nel sottogruppo di pazienti con IGA (0,1) al basale, n (%)	18/63 (28,6)	32/64† (50,0)	41/66** (62,1)	89/126*** (70,6)
Percentuale di pazienti con IGA (0,1) alla settimana 36 nel sottogruppo di pazienti con IGA (0,1) al basale, n (%)	9/63 (14,3)	21/64† (32,8)	29/66** (43,9)	68/126*** (54,0)
Percentuale di pazienti il cui picco di prurito NRS è aumentato di ≥3 punti dal basale alla settimana 35 nel sottogruppo di pazienti con picco di prurito NRS ≤7 al basale, n (%)	56/80 (70,0)	45/81 (55,6)	41/83† (49,4)	57/168*** (33,9)

† valore p <0,05, * valore p <0,01, ** valore p <0,001, *** valore p ≤0,0001 (tutti statisticamente significativi rispetto al placebo con aggiustamento per molteplicità.)

Nello studio SOLO CONTINUE è stato osservato un trend: la positività agli ADA relativi al trattamento aumentava all'aumentare dell'intervallo di dose. Gli ADA emergenti dal trattamento: una volta ogni settimana: 1,2%; una volta ogni 2 settimane: 4,3%; una volta ogni 4 settimane: 6,0%; una volta ogni 8 settimane: 11,7%. Risposte ADA con durata superiore alle 12 settimane: una volta ogni settimana: 0,0%; una volta ogni 2 settimane: 1,4%; una volta ogni 4 settimane: 0,0%; una volta ogni 8 settimane: 2,6%.

Qualità della vita/Esiti riferiti dal paziente nella dermatite atopica

In entrambi gli studi in monoterapia (SOLO 1 e SOLO 2), sia il gruppo trattato con dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane che quello trattato con 300 mg una volta a settimana hanno registrato un significativo miglioramento dei sintomi riferiti dal paziente e dell'impatto della dermatite atopica sul sonno, ansia e depressione misurati con il punteggio HADS e sulla qualità della vita relativa alla salute come misurato dai punteggi totali POEM e DLQI, rispettivamente, alla settimana 16 rispetto al placebo (vedere Tabella 8).

Allo stesso modo, nello studio con TCS concomitanti (CHRONOS), dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS e dupilumab 300 mg una volta a settimana + TCS hanno migliorato i sintomi riferiti dal paziente e l'impatto della dermatite atopica sul sonno e sulla qualità della vita relativa alla salute come misurato dai punteggi totali POEM e DLQI, rispettivamente, alla settimana 52 rispetto a placebo + TCS (vedere Tabella 8).

Tabella 8: Ulteriori risultati dell'endpoint secondario di dupilumab in monoterapia alla settimana 16 e uso concomitante di TCS alla settimana 16 e alla settimana 52

	SOLO 1 Settimana 16 (FAS)		SOLO 2 Settimana 16 (FAS)		CHRONOS Settimana 16 (FAS)		CHRONOS Settimana 52 (Settimana 52 del FAS)	
	Placebo	Dupilumab 300 mg 1 volta ogni 2 settimane	Placebo	Dupilumab 300 mg 1 volta ogni 2 settimane	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg 1 volta ogni 2 settimane + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg 1 volta ogni 2 settimane + TCS
Pazienti randomizzati	224	224	236	233	315	106	264	89
DLQI, variazione media dei LS rispetto al basale (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, variazione media dei LS rispetto al basale (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, variazione media dei LS rispetto al basale (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 ^c (0,58)	-3,8 (0,47)	-5,5 ^c (0,71)
DLQI (miglioramento ≥ 4 punti), % responder ^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 miglioramento ≥ 4 punti), % responder ^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)
Pazienti che hanno ottenuto un punteggio di ansia HADS e di depressione HADS < 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 = minimi quadrati; SE = errore standard

^a Valore p < 0,0001, ^b Valore p < 0,001, ^c Valore p < 0,05 (tutti statisticamente significativi rispetto al placebo con aggiustamento per molteplicità).^d Il numero di pazienti con prurito al basale DLQI, POEM e HADS come denominatore.

^evalore p nominale < 0,05, ^fvalore p nominale < 0,0001, ^gvalore p nominale < 0,001

Negli studi SOLO1, SOLO2 e CHRONOS sono stati osservati risultati simili in pazienti che ricevevano dupilumab 300 mg una volta a settimana.

Adolescenti con dermatite atopica (età compresa tra 12 e 17 anni)

L'efficacia e la sicurezza di dupilumab in monoterapia nei pazienti adolescenti sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (AD-1526) in 251 pazienti

adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con dermatite atopica (AD) da moderata a severa, definita dalla valutazione generale dello sperimentatore (Investigator's Global Assessment, IGA) con un punteggio ≥ 3 nella valutazione complessiva delle lesioni da AD su una scala di gravità da 0 a 4, dall'indice di gravità dell'eczema (Eczema Area and Severity Index, EASI) con un punteggio ≥ 16 su una scala da 0 a 72 e da un coinvolgimento minimo della superficie corporea (Body Surface Area, BSA) $\geq 10\%$. I pazienti eleggibili arruolati in questo studio avevano dimostrato una risposta inadeguata alla terapia topica.

I pazienti hanno ricevuto dupilumab somministrato mediante iniezioni sottocutanee (SC) come: 1) una dose iniziale di 400 mg di dupilumab (due iniezioni da 200 mg) il giorno 1, seguita da 200 mg una volta ogni due settimane per i pazienti con peso al basale < 60 kg o una dose iniziale di 600 mg di dupilumab (due iniezioni da 300 mg) il giorno 1, seguita da 300 mg una volta ogni due settimane per i pazienti con peso al basale ≥ 60 kg; o 2) una dose iniziale di 600 mg di dupilumab (due iniezioni da 300 mg) il giorno 1, seguita da 300 mg ogni 4 settimane indipendentemente dal peso corporeo al basale; o 3) placebo corrispondente. Ai pazienti che avevano necessità di controllare sintomi intollerabili era consentito far uso di un "trattamento di salvataggio" a discrezione dello sperimentatore. I pazienti che hanno ricevuto il "trattamento di salvataggio" sono stati considerati non responder.

In questo studio, l'età media era pari a 14,5 anni, il peso medio era di 59,4 kg, il 41,0 % erano di sesso femminile, il 62,5 % erano bianchi, il 15,1 % erano asiatici e il 12,0 % erano neri. Al basale, il 46,2 % dei pazienti aveva un punteggio IGA basale di 3 (AD moderata), il 53,8 % dei pazienti aveva un punteggio IGA basale di 4 (AD severa), il coinvolgimento BSA medio era 56,5 % e il 42,4 % dei pazienti avevano ricevuto immunosoppressori sistemici in precedenza. Inoltre, al basale, l'indice di gravità dell'eczema (Eczema Area and Severity Index, EASI) era 35,5, la media settimanale al basale della scala numerica di valutazione (Numerical Rating Scale, NRS) del prurito era 7,6, il punteggio medio al basale della valutazione dell'eczema orientata al paziente (Patient Oriented Eczema Measure, POEM) era 21,0 e il punteggio medio al basale dell'indice della qualità della vita nella dermatologia infantile (Children Dermatology Life Quality Index, CDLQI) era 13,6. Globalmente, il 92,0 % di pazienti aveva almeno una comorbilità allergica; il 65,6 % aveva rinite allergica, il 53,6 % aveva asma e il 60,8 % aveva allergie alimentari.

Gli endpoint co-primari sono stati la percentuale di pazienti con IGA 0 o 1 ("guarito" o "quasi guarito") con un miglioramento di almeno 2 punti e la percentuale di pazienti con un miglioramento di EASI-75 (almeno il 75 % nell'EASI) alla settimana 16 rispetto al basale.

Risposta clinica

I risultati di efficacia alla settimana 16 per lo studio sulla dermatite atopica negli adolescenti sono presentati nella Tabella 9.

Tabella 9: Risultati di efficacia di dupilumab nello studio sulla dermatite atopica negli adolescenti alla settimana 16 (FAS)

	AD-1526(FAS) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (<60 kg) e 300 mg (≥ 60 kg) una volta ogni due settimane
Pazienti randomizzati	85^a	82^a
IGA 0 o 1 ^b , % responder ^c	2,4%	24,4% ^d
EASI-50, % responder ^c	12,9%	61,0% ^d
EASI-75, % responder ^c	8,2%	41,5% ^d
EASI-90, % responder ^c	2,4%	23,2% ^d
EASI, variazione % media dei LS rispetto al basale, (+/-SE)	-23,6% (5,49)	-65,9% ^d (3,99)

	AD-1526(FAS) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (<60 kg) e 300 mg (≥60 kg) una volta ogni due settimane
Scala NRS del prurito: variazione % media dei LS rispetto al basale (+/-SE)	-19,0% (4,09)	-47,9% ^d (3,43)
Scala NRS del prurito (miglioramento ≥ 4 punti), % responder ^c	4,8%	36,6% ^d
CDLQI, variazione media dei LS rispetto al basale, (+/-SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 ^d (0,50)
CDLQI (miglioramento ≥ 6 punti), % di responder	19,7%	60,6% ^e
POEM, variazione media dei LS rispetto al basale, (+/-SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 ^d (0,76)
POEM (miglioramento ≥ 6 punti), % di responder	9,5%	63,4% ^e

^a il set completo dell'analisi (full analysis set, FAS) comprende tutti i pazienti randomizzati.

^b il soggetto responder è stato definito come un paziente con IGA 0 o 1 ("guarito" o "quasi guarito") con una riduzione ≥ 2 punti su una scala IGA 0-4.

^c i pazienti che hanno ricevuto un "trattamento di salvataggio" o con dati mancanti sono stati considerati non responder (58,8 % e 20,7 % nel braccio placebo e nel braccio dupilumab, rispettivamente).

^d valore p < 0,0001 (statisticamente significativo rispetto al placebo con aggiustamento per molteplicità)

^e valore p nominale < 0,0001

Una percentuale maggiore di pazienti randomizzati con placebo ha ricevuto un trattamento di salvataggio (corticosteroidi topici, corticosteroidi sistemici o immunosoppressori sistemici non steroidei) rispetto al gruppo trattato con dupilumab (58,8 % e 20,7 %, rispettivamente).

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti randomizzati a dupilumab ha ottenuto un rapido miglioramento nella scala NRS del prurito rispetto a placebo (definito come miglioramento ≥ 4 punti sin dalla settimana 4; p < 0,001 nominale) e la percentuale di pazienti responder sulla scala NRS del prurito ha continuato ad aumentare durante tutto il periodo di trattamento.

Il gruppo trattato con dupilumab ha registrato un significativo miglioramento dei sintomi riferiti dal paziente, dell'impatto della dermatite atopica sul sonno e sulla qualità della vita correlata alla salute come misurato dai punteggi POEM e CDLQI alla settimana 16 rispetto al placebo.

L'efficacia a lungo termine di dupilumab in pazienti adolescenti con AD da moderata a severa che avevano partecipato a sperimentazioni cliniche precedenti di dupilumab è stata valutata in uno studio di estensione in aperto (AD-1434). I dati di efficacia scaturiti da questo studio suggeriscono che il beneficio clinico ottenuto alla settimana 16 è stato mantenuto fino alla settimana 52.

Pazienti pediatrici (da 6 a 11 anni di età)

L'efficacia e la sicurezza di dupilumab in pazienti pediatrici in concomitanza con TCS sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (AD-1652) in 367 soggetti di età compresa tra 6 e 11 anni, con AD severa definita mediante un punteggio IGA di 4 (scala da 0 a 4), un punteggio EASI ≥ 21 (scala da 0 a 72), e un coinvolgimento minimo BSA ≥ 15%. I pazienti eleggibili arruolati in questo studio avevano dimostrato una precedente risposta inadeguata alla terapia topica. L'arruolamento è stato stratificato mediante il peso al basale (<30 kg; ≥30 kg).

I pazienti nel gruppo dupilumab Q2S + TCS con peso al basale <30 kg hanno ricevuto una dose iniziale di 200 mg il giorno 1, seguita da 100 mg Q2S dalla settimana 2 alla settimana 14, e i pazienti con peso al basale ≥30 kg hanno ricevuto una dose iniziale di 400 mg il giorno 1, seguita da 200 mg Q2S dalla settimana 2 alla settimana 14. I pazienti nel gruppo dupilumab Q4S + TCS hanno ricevuto una dose iniziale di 600 mg il giorno 1, seguita da 300 mg Q4S dalla settimana 4 alla settimana 12, indipendentemente dal peso.

In questo studio, l'età media era pari a 8,5 anni, il peso mediano era di 29,8 kg, il 50,1 % dei pazienti erano di sesso femminile, il 69,2 % erano bianchi, il 16,9 % erano neri e il 7,6 % erano asiatici. Al basale, il coinvolgimento BSA medio era 57,6 % e il 16,9 % aveva ricevuto immunosoppressori sistemici in precedenza. Inoltre, al basale il punteggio EASI medio era 37,9, e la media settimanale del punteggio del peggior prurito giornaliero era 7,8 su una scala da 0 a 10, il punteggio SCORAD medio al basale era 73,6, il punteggio POEM al basale era 20,9, e il CDLQI medio al basale era 15,1. Globalmente, il 91,7 % dei soggetti aveva almeno una comorbilità allergica; il 64,4 % aveva allergie alimentari, il 62,7 % aveva altre allergie, il 60,2 % aveva rinite allergica e il 46,7 % aveva asma.

L'endpoint co-primario era la percentuale di pazienti con IGA 0 o 1 ("guarito" o "quasi guarito") un miglioramento di almeno 2 punti e la percentuale di pazienti con EASI-75 (miglioramento di almeno il 75 % in EASI), dal basale alla settimana 16.

Risposta clinica

La Tabella 10 presenta i risultati per stratificazione di peso al basale per i regimi di dose approvati.

TABELLA 10: Risultati di efficacia di dupilumab con TCS concomitanti nello studio AD-1652 alla settimana 16 (FAS)^a

	Dupilumab 300 mg Q4S^d + TCS	Placebo +TCS	Dupilumab 200 mg Q2S^e + TCS	Placebo + TCS
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
	≥ 15kg	≥ 15kg	≥30 kg	≥30 kg
IGA 0 or 1 ^b , % responder ^c	32,8% ^f	11,4%	39,0% ^h	9,7%
EASI-50, % responder ^c	91,0% ^f	43,1%	86,4% ^g	43,5%
EASI-75, % responder ^c	69,7% ^f	26,8%	74,6% ^g	25,8%
EASI-90, % responder ^c	41,8% ^f	7,3%	35,6% ^h	8,1%
EASI, variazione % media dei LS rispetto al basale (+/-SE)	-82,1% ^f (2,37)	-48,6% (2,46)	-80,4% ^g (3,61)	-48,3% (3,63)
Scala NRS del prurito: variazione % media dei LS rispetto al basale (+/- SE)	-54,6% ^f (2,89)	-25,9% (2,90)	-58,2% ^g (4,01)	-25,0% (3,95)
Scala NRS del prurito (miglioramento ≥4 punti), % responder ^c	50,8% ^f	12,3%	61,4% ^g	12,9%
CDLQI, variazione media dei LS rispetto al basale (+/-SE)	-10,6 ^f (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 ^g (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (miglioramento ≥6 punti), % responder	77,3% ^g	38,8%	80,8% ^g	35,8%
POEM, variazione media dei LS rispetto al basale (+/- SE)	-13,6 ^f (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 ^g (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, (miglioramento ≥6 punti), % di responder	81,7 % ^g	32,0 %	79,3% ^g	31,1%

^a il set completo dell'analisi (full analysis set, FAS) comprende tutti i pazienti randomizzati.

^b il soggetto responder è stato definito come un paziente con IGA 0 o 1 ("guarito" o "quasi guarito").

^c I pazienti che hanno ricevuto un "trattamento di salvataggio" o con dati mancanti sono stati considerati non responder.

^d al giorno 1, i pazienti hanno ricevuto 600 mg di dupilumab (vedere paragrafo 5.2).

^e al giorno 1, i pazienti hanno ricevuto 400 mg (peso al basale ≥30 kg) di dupilumab.

^f valore p < 0,0001 (statisticamente significativo rispetto al placebo con aggiustamento per molteplicità)

^g valori p nominali < 0,0001

^h valore p nominale = 0,0002

Una percentuale maggiore di pazienti randomizzati a dupilumab + TCS ha ottenuto un miglioramento nella NRS del massimo prurito rispetto a placebo + TCS (definito come miglioramento ≥ 4 punti alla settimana 4).

I gruppi trattati con dupilumab hanno registrato un significativo miglioramento dei sintomi riferiti dal paziente, dell'impatto dell'AD sul sonno e sulla qualità della vita correlata alla salute come misurato dai punteggi POEM e CDLQI alla settimana 16 rispetto al placebo.

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine di dupilumab + TCS in pazienti pediatriche con dermatite atopica da moderata a severa che avevano partecipato a sperimentazioni cliniche precedenti di dupilumab + TCS sono state valutate in uno studio di estensione in aperto (AD-1434). I dati di efficacia scaturiti da questa sperimentazione suggeriscono che il beneficio clinico ottenuto alla settimana 16 è stato mantenuto fino alla settimana 52. Alcuni pazienti che hanno ricevuto dupilumab 300 mg una volta ogni 4 settimane + TCS hanno mostrato un ulteriore beneficio clinico quando sono passati a dupilumab 200 mg una volta ogni 2 settimane + TCS. Il profilo di sicurezza di dupilumab nei pazienti seguiti fino alla settimana 52 è stato simile al profilo di sicurezza osservato alla settimana 16 negli studi AD-1526 e AD-1652.

Efficacia e sicurezza clinica nell'asma

Il programma di sviluppo per l'asma includeva tre studi multicentrici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, a gruppi paralleli (DRI12544, QUEST e VENTURE) di durata compresa tra 24 e 52 settimane, che ha coinvolto un totale di 2.888 pazienti di età pari o superiore ai 12 anni. I pazienti sono stati arruolati senza un livello minimo necessario al basale di eosinofili ematici o di altri biomarcatori infiammatori di tipo 2 (ad es. FeNO o IgE). Le linee guida di trattamento dell'asma definiscono l'infiammazione di tipo 2 come eosinofilia ≥ 150 cellule/mcL e/o FeNO ≥ 20 ppb. In DRI12544 e QUEST, le analisi di sottogruppi prespecificati includeva eosinofili ematici ≥ 150 e ≥ 300 cellule/mcL, FeNO ≥ 25 e ≥ 50 ppb.

DRI12544 era uno studio di determinazione della dose di 24 settimane che includeva 776 pazienti di età pari o superiore ai 18 anni. Dupilumab è stato valutato rispetto al placebo in pazienti adulti con asma da moderato a severo che assumevano un corticosteroide per via inalatoria a un dosaggio da medio ad alto e un beta-agonista ad azione prolungata. L'endpoint primario era la variazione del FEV₁ (L) rispetto al basale alla settimana 12. È stato anche determinato il tasso annualizzato di eventi di esacerbazione asmatica severa durante il periodo di trattamento controllato con placebo di 24 settimane. I risultati sono stati valutati nella popolazione complessiva (indipendentemente da un livello minimo basale di eosinofili o di altri biomarcatori infiammatori di tipo 2) e nei sottogruppi in base alla conta degli eosinofili ematici al basale.

QUEST era uno studio di conferma di 52 settimane che includeva 1.902 pazienti di età pari o superiore ai 12 anni. Dupilumab rispetto al placebo è stato valutato in 107 pazienti adolescenti e 1.795 adulti con asma persistente che assumevano corticosteroidi per via inalatoria (ICS) a un dosaggio da medio ad alto e un secondo farmaco di controllo. I pazienti che necessitavano di un terzo farmaco di controllo sono stati ammessi a questo studio. Gli endpoint primari erano il tasso annualizzato di eventi di esacerbazione severa durante il periodo controllato con placebo di 52 settimane e la variazione rispetto al basale del FEV₁ pre-broncodilatatore alla settimana 12 nella popolazione complessiva (indipendentemente da un livello basale minimo di eosinofili o di altri biomarcatori infiammatori di tipo 2) e nei sottogruppi in base alla conta degli eosinofili ematici e al FeNO al basale.

VENTURE era uno studio di riduzione dei corticosteroidi orali (OCS) di 24 settimane su 210 pazienti con asma, indipendentemente da un livello basale minimo di eosinofili o di altri biomarcatori di tipo 2, che richiedevano corticosteroidi per via orale una volta al giorno in aggiunta all'uso regolare di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, insieme a un farmaco di controllo aggiuntivo. La dose di OCS è stata ottimizzata durante il periodo di screening. I pazienti hanno continuato a ricevere il loro attuale medicinale per l'asma durante lo studio; tuttavia la dose di OCS è stata ridotta ogni 4 settimane durante la fase di riduzione dei OCS (settimana 4-20), pur mantenendo il controllo dell'asma. L'endpoint primario era la riduzione percentuale della dose di corticosteroidi orali valutata nella popolazione complessiva, basata su un

confronto tra la dose di corticosteroidi orali dalla settimana 20 alla 24, che ha consentito un mantenimento del controllo dell'asma, e la dose ottimizzata in precedenza (al basale) di corticosteroidi orali.

I dati demografici e le caratteristiche al basale di questi 3 studi sono forniti nella Tabella 11 di seguito.

Tabella 11: Dati demografici e caratteristiche al basale degli studi sull'asma

Parametro	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n=210)
Età media (anni) (DS)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% femmine	63,1	62,9	60,5
% bianchi	78,2	82,9	93,8
Durata dell'asma (anni), media \pm DS	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Mai stati fumatori, (%)	77,4	80,7	80,5
Media delle esacerbazioni nell'anno precedente \pm DS	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Uso di ICS ad alto dosaggio (%) ^a	49,5	51,5	88,6
FEV ₁ (L) pre-dose al basale \pm DS	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Percentuale media prevista del FEV ₁ al basale (%) (\pm DS)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% di reversibilità (\pm DS)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Punteggio medio ACQ-5 (\pm DS)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Punteggio medio AQLQ (\pm DS)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Percentuale globale di dermatite atopica nell'anamnesi medica (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)
FeNO media ppb (\pm DS)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% di pazienti con FeNO ppb \geq 25	49,9	49,6	54,3
\geq 50	21,6	20,5	25,2
IgE medie totali UI/mL (\pm DS)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Conta eosinofila basale media (\pm DS) cellule/mcL	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% di pazienti con EOS \geq 150 cellule/mcL	77,8	71,4	71,4
\geq 300 cellule/mcL	41,9	43,7	42,4

ICS = corticosteroide per via inalatoria; FEV₁ = Volume espiratorio forzato in 1 secondo; ACQ-5 = Questionario di controllo dell'asma, versione a 5 elementi; AQLQ = Questionario sulla qualità della vita con l'asma; AD = dermatite atopica; NP = poliposi nasale; AR = rinite allergica; FeNO = frazione espiratoria dell'ossido nitrico; EOS = eosinofili ematici

^ala popolazione per gli studi clinici sull'asma con dupilumab includeva dosaggi medi e alti di ICS. La dose media di ICS è stata definita come pari a 500 mcg di fluticasone o equivalente al giorno.

Esacerbazioni

Nella popolazione complessiva di DRI12544 e QUEST, i soggetti che hanno ricevuto dupilumab 200 mg o 300 mg a settimane alterne hanno registrato riduzioni significative nel tasso di esacerbazioni asmatiche gravi rispetto al placebo. Si sono verificate riduzioni maggiori delle esacerbazioni nei soggetti con livelli più alti di biomarcatori infiammatori di tipo 2 al basale, come gli eosinofili ematici o il FeNO (Tabelle 12 e 13).

Tabella 12: Tasso di esacerbazioni gravi in DRI12544 e QUEST (livelli degli eosinofili ematici al basale ≥ 150 e ≥ 300 cellule/mcL)

Trattamento	Conta eosinofila al basale							
	≥ 150 cellule/mcL				≥ 300 cellule/mcL			
	Esacerbazioni per anno			Riduzione in %	Esacerbazioni per anno			Riduzione in %
N	Tasso (IC al 95%)	Rapporto tra tassi (IC al 95%)	N		Tasso (IC al 95%)	Rapporto tra tassi (IC al 95%)		
Tutte le esacerbazioni gravi								
Studio DRI12544								
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	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 una volta ogni due settimane	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)		
Studio QUEST								
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	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 una volta ogni due settimane	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 valore p = 0,0003, ^bvalore p = 0,0001, ^cvalore p = 0,0116, ^dvalore p = 0,0024, ^evalore p < 0,0001 (tutti statisticamente significativi rispetto al placebo con aggiustamento per molteplicità); ^fvalore p nominale < 0,0001

Tabella 13: Tasso di esacerbazioni gravi in QUEST definito dai sottogruppi FeNO al basale

Trattamento	Esacerbazioni per anno			Percentuale di riduzione
	N	Tasso (IC al 95%)	Rapporto tra tassi (IC al 95%)	
FeNO \geq25 ppb				
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	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 una volta ogni due settimane	310	0,43 (0,35; 0,54)	0,39 (0,28; 0,54) ^a	61%
Placebo	172	1,12 (0,88; 1,43)		
FeNO \geq50 ppb				
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	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 una volta ogni due settimane	124	0,39 (0,27; 0,558)	0,31 (0,19; 0,49) ^a	69%
Placebo	75	1,27 (0,90; 1,80)		

^a valore p nominale <0,0001

In un'analisi raggruppata di DRI12544 e QUEST, i ricoveri in ospedale e/o le visite di pronto soccorso dovute a esacerbazioni gravi sono diminuite rispettivamente del 25,5 % e del 46,9 % con dupilumab 200 mg o 300 mg a settimane alterne.

Funzionalità polmonare

Sono stati osservati incrementi clinicamente significativi nel FEV₁ pre-broncodilatatore alla settimana 12 in DRI12544 e QUEST. Si sono verificati miglioramenti del FEV₁ maggiori nei soggetti con livelli più alti di biomarcatori infiammatori di tipo 2 al basale, come gli eosinofili ematici e il FeNO (Tabelle 14 e 15).

Sono stati osservati miglioramenti significativi nel FEV₁ dalla settimana 2 dopo la prima dose di dupilumab per entrambi i dosaggi da 200 mg e 300 mg e sono stati mantenuti fino alla settimana 24 in DRI12544 e alla settimana 52 in QUEST (vedere la Figura 3).

Figura 3: Variazione media dal basale nel FEV₁ (L) pre-broncodilatatore nel tempo (eosinofili al basale ≥150 e ≥300 cellule/mcL e FeNO ≥25 ppb) in QUEST

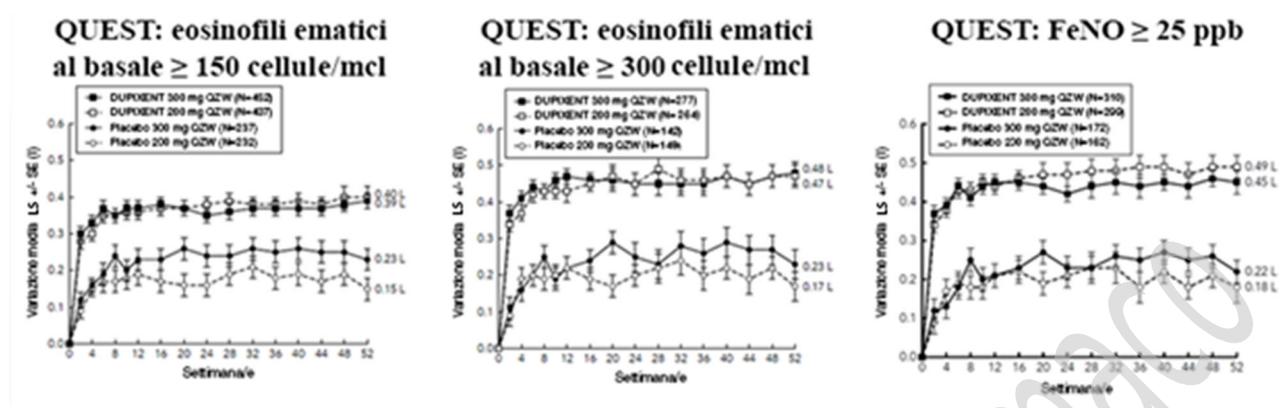


Tabella 14: Variazione media dal basale nel FEV₁ pre-broncodilatatore alla settimana 12 in DRI12544 e QUEST (livelli degli eosinofili ematici al basale ≥150 e ≥300 cellule/mcL)

Trattamento	Eosinofili ematici al basale					
	≥150 cellule/mcL			≥300 cellule/mcL		
	N	Δ medio dei LS dal basale L (%)	Media LS Differenza verso placebo (IC al 95%)	N	Δ medio dei LS dal basale L (%)	Media LS Differenza verso placebo (IC al 95%)
Studio DRI12544						
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	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 una volta ogni due settimane	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)	
Studio QUEST						

Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	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 una volta ogni due settimane	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 valore p < 0,0001, ^b valore p = 0,0004, ^c valore p = 0,0008, ^d valore p = 0,0063, ^e valore p < 0,0001 (tutti statisticamente significativi rispetto al placebo con aggiustamento per molteplicità); ^f valore p nominale < 0,0001

Tabella 15: Variazione media dal basale nel pre-broncodilatatore FEV₁ alle settimane 12 e 52 in QUEST per sottogruppi FeNO al basale

Trattamento	N	Alla settimana 12		Alla settimana 52	
		Δ medio dei LS dal basale L (%)	Media LS Differenza verso placebo (IC al 95%)	Δ medio dei LS dal basale L (%)	Media LS Differenza verso placebo (IC al 95%)
FeNO ≥25 ppb					
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	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 una volta ogni due settimane	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 una volta ogni due settimane	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 una volta ogni due settimane	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 valore p nominale <0,0001

Qualità della vita/Esiti riferiti dal paziente nell'asma

Sono stati analizzati gli endpoint secondari pre-specificati dei tassi di responder a ACQ-5 e AQLQ (S) a 24 settimane (DRI12544 e VENTURE) e a 52 settimane (QUEST, Tabella 16). Il tasso di *responder* è stato definito come un miglioramento nel punteggio di almeno 0,5 (scala di intervallo 0-6 per ACQ-5 e 1-7 per AQLQ (S)). Sono stati osservati miglioramenti di ACQ-5 e AQLQ (S) a partire dalla settimana 2 e si sono mantenuti per 24 settimane nello studio DRI12544 e per 52 settimane nello studio QUEST. Risultati simili sono stati osservati in VENTURE.

Tabella 16: Tassi di responder a ACQ-5 e AQLQ(S) alla Settimana 52 in QUEST

PRO	Trattamento	EOS ≥150 cellule/mcL		EOS ≥300 cellule/mcL		FeNO ≥25 ppb	
		N	Tasso di responder (%)	N	Tasso di responder (%)	N	Tasso di responder (%)
ACQ-5	Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	395	72,9	239	74,5	262	74,4

	Placebo	20 1	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane	40 8	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	21 7	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S))	Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	39 5	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	20 1	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane	40 8	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	21 7	53,9	129	55,0	159	58,5

Studio di riduzione dei corticosteroidi orali (VENTURE)

VENTURE ha valutato l'effetto di dupilumab sulla riduzione dell'uso di corticosteroidi orali (OCS) di mantenimento. Le caratteristiche al basale sono presentate nella Tabella 11. Tutti i pazienti erano in trattamento con corticosteroidi orali da almeno 6 mesi prima dell'inizio dello studio. L'uso medio al basale di corticosteroidi orali era di 11,75 mg nel gruppo placebo e di 10,75 mg nel gruppo che ha ricevuto dupilumab.

In questo studio di 24 settimane, le esacerbazioni dell'asma (definite come aumento temporaneo della dose di corticosteroidi orali per almeno 3 giorni) sono diminuite del 59 % nei soggetti che ricevevano dupilumab rispetto a quelli trattati con placebo (tasso annualizzato 0,65 e 1,60 rispettivamente per i gruppi dupilumab e placebo; rapporto dei tassi 0,41 [IC al 95 % 0,26, 0,63]) e il miglioramento del FEV₁ pre-broncodilatatore dal basale alla settimana 24 è risultato maggiore nei soggetti che ricevevano dupilumab rispetto a quelli trattati con placebo (differenza della media dei LS per dupilumab rispetto al placebo pari a 0,22 l [IC al 95 %: da 0,09 a 0,34 l]). Gli effetti sulla funzionalità polmonare e sulla riduzione degli steroidi orali e la riduzione delle esacerbazioni erano simili, indipendentemente dai livelli basali dei biomarcatori infiammatori di tipo 2 (ad es. eosinofili ematici, FeNO). Inoltre, in VENTURE sono stati valutati anche ACQ-5 e AQLQ (S), che hanno evidenziato miglioramenti simili a quelli dello studio QUEST.

I risultati per VENTURE in base ai biomarcatori al basale sono presentati nella Tabella 17.

Tabella 17: Effetto di dupilumab sulla riduzione della dose dei OCS, VENTURE (livelli degli eosinofili ematici al basale ≥ 150 e ≥ 300 cellule/mcL e FeNO ≥ 25 ppb)

	EOS ematici al basale ≥ 150 cellule/mcL		EOS ematici al basale ≥ 300 cellule/mcL		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane N=81	Placebo N=69	Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane N=48	Placebo N=41	Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane N=57	Placebo N=57
Endpoint primario (settimana 24)						
Riduzione percentuale dei OCS rispetto al basale						
Riduzione percentuale media complessiva rispetto al basale (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Differenza (% [IC al 95%]) (Dupilumab rispetto a placebo)	29,39 ^b (15,67; 43,12)		36,83 ^b (18,94; 54,71)		34,53 ^b (19,08; 49,97)	
Riduzione percentuale mediana nella dose giornaliera di OCS rispetto al basale	100	50	100	50	100	50
Riduzione percentuale rispetto al basale						
100%	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
$\geq 90\%$	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
$\geq 75\%$	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
$\geq 50\%$	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
Nessuna riduzione o qualsiasi aumento della dose di OCS o uscita dallo studio	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Endpoint secondario (settimana 24)^a						
Percentuale di pazienti che raggiunge una riduzione della dose di OCS fino a <5 mg/die	77	44	84	40	79	34
Odds ratio (IC al 95%)	4,29 ^c (2,04; 9,04)		8,04 ^d (2,71; 23,82)		7,21 ^b (2,69; 19,28)	

^a stime del modello per regressione logistica

^b valore p $<0,0001$

^c valore p =0,0001

^d valore p =0,0002

Studio di estensione a lungo termine (TRAVERSE)

La sicurezza a lungo termine di dupilumab in 2.193 adulti e 89 adolescenti con asma da moderato a severo, inclusi 185 adulti con asma dipendente da corticosteroidi orali, che avevano partecipato a precedenti studi clinici su dupilumab (DRI12544, QUEST e VENTURE), è stata valutata nello studio di estensione in aperto (TRAVERSE) (vedere paragrafo 4.8). L'efficacia è stata misurata come endpoint secondario, era simile ai risultati osservati negli studi clinici registrativi ed è stata mantenuta fino a 96 settimane. Negli adulti con

asma dipendente da corticosteroidi orali, è stata osservata una riduzione sostenuta delle esacerbazioni e un miglioramento della funzione polmonare fino a 96 settimane, nonostante la diminuzione o l'interruzione della dose di corticosteroidi orali.

Studio su pazienti pediatriche (da 6 a 11 anni di età; VOYAGE)

L'efficacia e la sicurezza di dupilumab nei pazienti pediatriche sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (VOYAGE) di 52 settimane condotto su 408 pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni, affetti da asma da moderato a severo trattati con ICS a dose media o alta e un farmaco di controllo o ICS ad alta dose in monoterapia. I pazienti sono stati randomizzati a dupilumab (N=273) o al placebo corrispondente (N=135) a settimane alterne in base al peso corporeo ≤ 30 kg o >30 kg, rispettivamente. L'efficacia è stata valutata in popolazioni con infiammazione di tipo 2, definita come livelli di eosinofili ematici ≥ 150 cellule/mcL o FeNO ≥ 20 ppb.

L'endpoint primario era il tasso annualizzato di eventi di esacerbazione severa durante il periodo controllato con placebo di 52 settimane e l'endpoint secondario principale era la variazione rispetto al basale della percentuale del FEV₁ pre-broncodilatatore previsto alla settimana 12. Ulteriori endpoint secondari includevano la variazione media rispetto al basale e i tassi di risposta nei punteggi ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA.

I dati demografici e le caratteristiche al basale di VOYAGE sono forniti nella Tabella 18 di seguito.

Tabella 18. Caratteristiche demografiche e basali per VOYAGE

Parametro	EOS ≥ 150 cellule/mcL o FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOS ≥ 300 cellule/mcL (N = 259)
Età media (anni) (DS)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% femmine	34,3	32,8
% bianchi	88,6	87,3
Peso corporeo medio (kg)	36,09	35,94
Media delle esacerbazioni nell'anno precedente (\pm DS)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
Dose di ICS (%)		
Media	55,7	54,4
Alta	43,4	44,4
FEV ₁ (L) pre-dose al basale (\pm DS)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Percentuale media del FEV ₁ (%) previsto (\pm DS)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
% media di reversibilità (\pm DS)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Punteggio medio ACQ-7-IA (\pm DS)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Punteggio PAQLQ(S)-IA medio (\pm DS)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Percentuale globale di dermatite atopica nell'anamnesi medica (AD %; AR %)	94 (38,9; 8,6)	96,5 (44,4; 85,7)
IgE mediane totali UI/mL (\pm DS)	905,52 (1.140,41)	1.077,00 (1.230,83)

FeNO media ppb (\pm DS)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% di pazienti con FeNO \geq 20 ppb	58	64,1
Conta eosinofila basale media (\pm DS) cellule/mcL	570 (380)	710 (360)
% di pazienti con EOS \geq 150 cellule/mcL	94,6	0
\geq 300 cellule/mcL	74	100

ICS = corticosteroide per via inalatoria (Inhaled Corticosteroid); FEV₁ = volume espiratorio forzato (Forced Expiratory Volume) in 1 secondo; ACQ-7-IA = Questionario a 7 item sul controllo dell'asma somministrato dall'intervistatore (Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered); PAQLQ(S)-IA = Questionario sulla qualità della vita nell'asma pediatrica con attività standardizzate somministrato dall'intervistatore (Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities—Interviewer Administered); AD = dermatite atopica; RA = rinite allergica; EOS = eosinofili ematici; FeNO = frazione esalata di ossido nitrico (Fraction of exhaled Nitric Oxide)

Dupilumab ha ridotto significativamente il tasso annualizzato di eventi di grave esacerbazione dell'asma durante il periodo di trattamento di 52 settimane rispetto al placebo nella popolazione con infiammazione di tipo 2 e nella popolazione definita da eosinofili ematici al basale \geq 300 cellule/mcL o FeNO al basale \geq 20 ppb. Alla settimana 12 sono stati osservati miglioramenti clinicamente significativi nella percentuale prevista di FEV₁ pre-broncodilatatore. Sono stati osservati miglioramenti anche per ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA alla settimana 24 ed erano mantenuti alla settimana 52. Sono stati osservati tassi maggiori di responder per ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA rispetto al placebo alla settimana 24. I risultati di efficacia per VOYAGE sono presentati nella Tabella 19.

Nella popolazione con infiammazione di tipo 2, la variazione della media dei LS rispetto al basale nel FEV₁ pre-broncodilatatore alla settimana 12 era pari a 0,22 L nel gruppo con dupilumab e 0,12 L nel gruppo con placebo, con una differenza della media dei LS rispetto al placebo pari a 0,10 L (intervallo di confidenza [IC] al 95%: 0,04, 0,16). L'effetto del trattamento è stato mantenuto nel periodo di trattamento di 52 settimane, con una differenza della media dei LS rispetto al placebo alla settimana 52 pari a 0,17 L (IC al 95%: 0,09, 0,24).

Nella popolazione definita come eosinofili ematici al basale \geq 300 cellule/mcL, la variazione della media dei LS rispetto al basale nel FEV₁ pre-broncodilatatore alla settimana 12 era pari a 0,22 L nel gruppo con dupilumab e 0,12 L nel gruppo con placebo, con una differenza della media dei LS rispetto al placebo pari a 0,10 L (IC al 95%: 0,03, 0,17). L'effetto del trattamento è stato mantenuto nel periodo di trattamento di 52 settimane, con una differenza della media dei LS rispetto al placebo alla settimana 52 pari a 0,17 L (IC al 95%: 0,09, 0,26).

In entrambe le popolazioni di efficacia primaria, è stato osservato un rapido miglioramento di FEF_{25-75%} e FEV₁/FVC (l'insorgenza di una differenza è stata osservata già alla settimana 2) e si è mantenuto nel periodo di trattamento di 52 settimane, vedere Tabella 19.

Tabella 19: Tasso di esacerbazioni gravi, variazione media rispetto al basale dei tassi di responder in FEV₁, ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA in VOYAGE

Trattamento	EOS ≥ 150 cellule/mcL o FeNO ≥ 20 ppb			EOS ≥ 300 cellule/mcL			FeNO ≥ 20 ppb		
Tasso annualizzato di esacerbazioni gravi nell'arco di 52 settimane									
	N	Rapporto (IC al 95%)	Rapporto tra tassi (IC al 95%)	N	Rapporto (IC al 95%)	Rapporto tra tassi (IC al 95%)	N	Rapporto (IC al 95%)	Rapporto tra tassi (IC al 95%)
Dupilumab 100 mg Q2S (<30 kg)/ 200 mg una volta ogni due settimane (≥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)	
Variazione media rispetto al basale della percentuale del FEV₁ previsto alla settimana 12									
	N	Δ media dei LS dal basale	Differenza della media dei LS rispetto al placebo (IC al 95%)	N	Δ media dei LS dal basale	Differenza della media dei LS rispetto al placebo (IC al 95%)	N	Δ media dei LS dal basale i	Differenza della media dei LS rispetto al placebo (IC al 95%)
Dupilumab 100 mg Q2S (<30 kg)/ 200 mg una volta ogni due settimane (≥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	
Variazione media rispetto al basale della percentuale del FEV₁ del 25-75% previsto alla settimana 12									
	N	Δ media dei LS dal basale	Differenza della media dei LS rispetto al placebo (IC al 95%)	N	Δ media dei LS dal basale	Differenza della media dei LS rispetto al placebo (IC al 95%)	N	Δ media dei LS dal basale	Differenza della media dei LS rispetto al placebo (IC al 95%)
Dupilumab 100 mg Q2S (<30 kg)/ 200 mg una volta ogni due settimane (≥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	
Variazione media rispetto al basale della % del FEV₁/CVF alla settimana 12									
	N	Δ media dei LS dal basale	Differenza della media dei LS rispetto al placebo (IC al 95%)	N	Δ media dei LS dal basale	Differenza della media dei LS rispetto al placebo (IC al 95%)	N	Δ media dei LS dal basale	Differenza della media dei LS rispetto al placebo (IC al 95%)

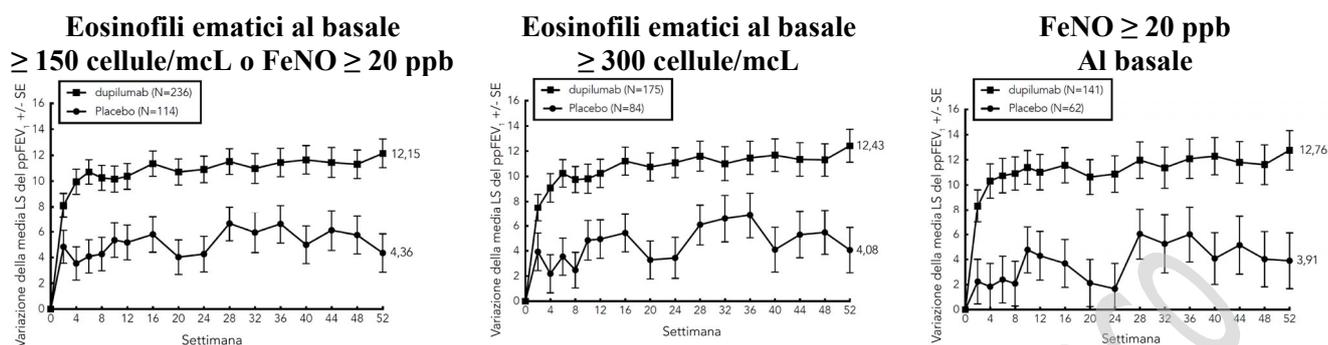
Dupilumab 100 mg Q2S (<30 kg)/ 200 mg una volta ogni due settimane (≥30 kg)	229	5,67	3,73 ^e (2,25; 5,21)	168	6,10	4,63 ^e (2,97; 6,29)	141	6,84	4,95 ^e (3,08; 6,81)
Placebo	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
ACQ-7-IA alla settimana 24a									
	N	Tasso di risponde r (%)	OR rispetto a placebo (IC al 95%)	N	Tasso di risponde r (%)	OR rispetto a placebo (IC al 95%)	N	Tasso di risponde r (%)	OR rispetto al placebo (IC al 95%)
Dupilumab 100 mg Q2S (<30 kg)/ 200 mg una volta ogni due settimane (≥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 alla settimana 24a									
	N	Tasso di responder %	OR rispetto al placebo (IC al 95%)	N	Tasso di risponde r (%)	OR rispetto al placebo (IC al 95%)	N	Tasso di risponde r (%)	OR rispetto al placebo (IC al 95%)
Dupilumab 100 mg Q2S (<30 kg)/ 200 mg una volta ogni due settimane (≥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	

^ail tasso di responder è stato definito come un miglioramento nel punteggio di almeno 0,5 (scala di intervallo 0-6 per ACQ-7-IA e 1-7 per PAQLQ(S))^bvalore p < 0,0001; ^cvalore p < 0,001, ^dvalore p < 0,01 (tutti statisticamente significativi rispetto al placebo con aggiustamento per molteplicità); ^evalore p nominale < 0,0001, ^fvalore p nominale < 0,01, ^gvalore p nominale < 0,05

Miglioramenti significativi della percentuale prevista di FEV₁ sono stati osservati già alla settimana 2 e sono stati mantenuti fino alla settimana 52 nello studio VOYAGE.

I miglioramenti della percentuale prevista di FEV₁ nel tempo in VOYAGE sono mostrati nella Figura 4.

Figura 4: Variazione media rispetto al basale della percentuale del FEV₁ (L) pre-broncodilatatore previsto nel tempo in VOYAGE (eosinofili ematici al basale ≥ 150 cellule/mcL o FeNO ≥ 20 ppb, eosinofili al basale ≥ 300 cellule/mcL e FeNO al basale ≥ 20 ppb)



In VOYAGE, nella popolazione con infiammazione di tipo 2, il numero totale medio annualizzato di cicli di corticosteroidi sistemici dovuti all'asma è stato ridotto del 59,3% rispetto al placebo (0,350 [IC al 95%: 0,256, 0,477] rispetto a 0,860 [IC al 95%: 0,616, 1,200]). Nella popolazione definita in base agli eosinofili ematici al basale ≥ 300 cellule/mcL, il numero totale medio annualizzato di cicli di corticosteroidi sistemici dovuti all'asma è stato ridotto del 66,0% rispetto al placebo (0,274 [IC al 95%: 0,188, 0,399] rispetto a 0,806 [IC al 95%: 0,563, 1,154]).

Dupilumab ha migliorato lo stato di salute generale misurato mediante la Scala europea analogica visiva per giovani per misurare la qualità della vita a 5 dimensioni (European Quality of Life Visual Analog Scale, EQ-VAS) sia nell'infiammazione di tipo 2 sia nella conta degli eosinofili ematici al basale di ≥ 300 cellule/mcL alla settimana 52; la differenza della media dei LS rispetto al placebo era rispettivamente pari a 4,73 (IC al 95%: 1,18, 8,28) e 3,38 (IC al 95%: -0,66, 7,43).

Dupilumab ha ridotto l'impatto dell'asma del paziente pediatrico sulla qualità della vita del caregiver, misurata mediante il Questionario per misurare la qualità della vita nell'asma pediatrica (Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire, PACQLQ) sia nell'infiammazione di tipo 2 che nella conta degli eosinofili ematici al basale della popolazione ≥ 300 cellule/mcL alla settimana 52; la differenza della media dei LS rispetto al placebo era rispettivamente di 0,47 (IC al 95%: 0,22, 0,72) e 0,50 (IC al 95%: 0,21, 0,79).

Efficacia clinica nella rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP)

Il programma di sviluppo per la rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) ha incluso due studi randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, multicentrici, controllati con placebo (SINUS-24 e SINUS-52) in 724 pazienti di età pari o superiore a 18 anni in trattamento con corticosteroidi intranasali di base (INCS). Questi studi hanno incluso pazienti con CRSwNP severa nonostante precedente intervento chirurgico seno nasale o trattamento a base di corticosteroidi sistemici negli ultimi 2 anni oppure pazienti non idonei a ricevere tale trattamento. Durante gli studi, a discrezione dello sperimentatore, è stato consentito il trattamento di salvataggio/al bisogno con corticosteroidi sistemici o intervento chirurgico. Tutti i pazienti presentavano evidenza di opacizzazione sinusale sulla scansione TC dei seni paranasali Lund MacKay (LMK) e il 73-90 % dei pazienti presentava opacizzazione di tutti i seni paranasali. I pazienti sono stati stratificati in base alle anamnesi di precedente intervento chirurgico e co-morbilità di asma/malattia respiratoria esacerbata dai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS-ERD).

Gli endpoint di efficacia co-primari erano la variazione dal basale alla settimana 24 nel punteggio endoscopico bilaterale dei polipi nasali (NPS), secondo la classificazione effettuata da lettori centrali in cieco, e la variazione dal basale alla settimana 24 nel punteggio di congestione/ostruzione nasale media nell'arco di 28 giorni (NC), come determinato dai pazienti utilizzando un diario giornaliero. Per l'NPS, i polipi su ciascun lato del naso sono stati classificati su una scala categorica (0 = nessun polipo; 1 = polipi piccoli nel meato medio che non raggiungono il bordo inferiore del turbinato medio; 2 = polipi che raggiungono il bordo inferiore del turbinato medio; 3 = polipi grandi che raggiungono il bordo inferiore del turbinato inferiore o polipi mediali rispetto al turbinato medio; 4 = polipi grandi che causano la completa ostruzione della cavità nasale inferiore). Il punteggio totale era la somma dei punteggi destro e sinistro. La

congestione nasale è stata valutata quotidianamente dai soggetti su una scala di gravità categorica da 0 a 3 (0 = nessun sintomo; 1 = sintomi lievi; 2 = sintomi moderati; 3 = sintomi gravi).

I dati demografici e le caratteristiche al basale di questi 2 studi sono forniti nella Tabella 20 di seguito.

Tabella 20: Dati demografici e caratteristiche al basale degli studi sulla CRSwNP

Parametro	SINUS-24 (N=276)	SINUS-52 (N=448)
Età media (anni) (DS)	50,49 (13,39)	51,95 (12,45)
% maschi	57,2	62,3
Durata media della CRSwNP (anni) (DS)	11,11 (9,16)	10,94 (9,63)
Pazienti con ≥1 intervento chirurgico precedente (%)	71,7	58,3
Pazienti con uso sistemico di corticosteroidi nei 2 anni precedenti (%)	64,9	80,1
NPS ^a endoscopico bilaterale medio (DS), intervallo 0-8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Punteggio ^a medio di congestione nasale (NC)(DS), intervallo 0-3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Punteggio ^a medio totale della scansione TC del seno LMK (DS), intervallo 0-24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Punteggio ^a medio del test dell'olfatto (UPSIT) (DS), intervallo 0-40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Punteggio ^a medio di perdita dell'olfatto (AM), (DS) intervallo 0-3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Punteggio ^a medio totale SNOT-22(DS), intervallo 0-110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Media della scala ^a di gravità della rinosinusite (VAS), (DS) 0-10 cm	7,68 (2,05)	8,00 (2,08)
Conta eosinofila media (cellule/mcL) (DS)	437 (333)	431 (353)
IgE medie totali UI/mL (DS)	211,97 (275,73)	239,84 (341,53)
Anamnesi di patologia atopica (malattia infiammatoria di tipo 2) % complessiva	75,4%	82,4%
Asma (%)	58,3	59,6
FEV medio ₁ (L) (DS)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
Percentuale media prevista del FEV ₁ (%) (DS)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Punteggio medio ACQ-6 ^a (DS)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
FANS-ERD (%)	30,4	26,8

^apunteggi più alti indicano una maggiore gravità della malattia a eccezione di UPSIT dove punteggi più alti indicano una minore gravità della malattia; DS = deviazione standard; AM = mattino; NPS = punteggio dei polipi nasali; UPSIT = test di identificazione dell'olfatto della University of Pennsylvania; SNOT-22 = test dell'esito seno nasale a 22 voci; VAS = scala analogica visiva; FEV₁ = volume espiratorio forzato in 1 secondo; ACQ-6 = questionario sul controllo dell'asma-6; FANS-ERD = malattia respiratoria esacerbata da aspirina / da farmaci antinfiammatori non steroidei

Risposta clinica (SINUS-24 e SINUS-52)

I risultati per gli endpoint primario e secondario negli studi sulla CRSwNP sono presentati nella Tabella 21.

Tabella 21: Risultati degli endpoint primario e secondario nelle sperimentazioni sulla CRSwNP

Una riduzione del punteggio indica un miglioramento, a eccezione di UPSIT, dove un aumento indica un miglioramento.

	SINUS -24					SINUS -52				
	Placebo (N=133)		Dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane (N=143)		Media LS Differenza verso placebo (IC al 95%)	Placebo (N=153)		Dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane (N=295)		Media LS Differenza verso placebo (IC al 95%)
Endpoint primari alla settimana 24										
Punteggi	Media al basale	Variazione media dei LS	Media al basale	Variazione media dei LS		Media al basale	Variazione media dei LS	Media al basale	Variazione media dei LS	
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)
Endpoint chiave secondari alla settimana 24										
Punteggi	Media al basale	Variazione media dei LS	Media al basale	Variazione media dei LS		Media al basale	Variazione media dei LS	Media al basale	Variazione media dei LS	
Punteggio della scansione TC del seno 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)
Punteggio totale dei sintomi	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)
Perdita dell'olfatto	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)

Il punteggio totale dei sintomi è un punteggio composto di gravità costituito dalla somma dei punteggi dei sintomi quotidiani della NC, della perdita dell'olfatto e della rinorrea anteriore/posteriore. NC = congestione nasale, NPS = punteggio poliposico nasale; LMK = punteggio totale della scansione TC Lund-Mackay; UPSIT = test di identificazione dell'olfatto della University of Pennsylvania; SNOT-22 = test dell'esito seno nasale a 22 voci; TSS = punteggio totale dei sintomi; VAS = scala analogica visiva per la rinosinusite (tutti i valori p <0,0001 (tutti statisticamente significativi rispetto al placebo con aggiustamento per molteplicità); nominali per VAS)

I risultati dello studio SINUS-52 alla settimana 52 sono presentati nella Tabella 22.

Tabella 22: Risultati dell'efficacia alla settimana 52 nello studio SINUS-52

	Placebo (N=153)		Dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane (n=150)		Media LS Differenza verso placebo (IC al 95%)	Dupilumab 300 mg una volta ogni 2-4 settimane (N=145)		Media LS Differenza verso placebo (IC al 95%)
	Media al basale	Variation e media dei LS	Media al basale	Variation e media dei LS		Media al basale	Variation e media dei LS	
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)
Punteggio della scansione TC del seno 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)
Punteggio totale dei sintomi	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)
Perdita dell'olfatto	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)

Una riduzione del punteggio indica un miglioramento, a eccezione di UPSIT, dove un aumento indica un miglioramento.

Il punteggio totale dei sintomi è un punteggio composito di gravità costituito dalla somma dei punteggi dei sintomi quotidiani della NC, della perdita dell'olfatto e della rinoressa anteriore/posteriore.

NC = congestione nasale, NPS = punteggio poliposico nasale; LMK = punteggio totale della scansione TC Lund-Mackay; UPSIT = test di identificazione dell'olfatto della University of Pennsylvania; SNOT-22 = test dell'esito seno nasale a 22 voci; TSS = punteggio totale dei sintomi; VAS = scala analogica visiva per la rinosinusite

^avalore p <0,0001 (tutti statisticamente significativi rispetto al placebo con aggiustamento per molteplicità); ^bvalore p nominale <0,0001

È stata osservata efficacia statisticamente e clinicamente significativa in SINUS-24 per quanto riguarda il miglioramento del punteggio NPS endoscopico bilaterale alla settimana 24. Nel periodo post-trattamento, quando i pazienti non assumevano dupilumab, l'effetto del trattamento diminuiva nel tempo (vedere Figura 5a). Risultati simili sono stati osservati anche in SINUS-52 alla settimana 24 e alla settimana 52 con un miglioramento progressivo nel tempo (vedere Figura 5b).

Figura 5. Variazione media dei LS dal basale nel punteggio bilaterale dei polipi nasali (NPS) in SINUS-24 e SINUS-52 - popolazione ITT.

Figura 5a. SINUS-24

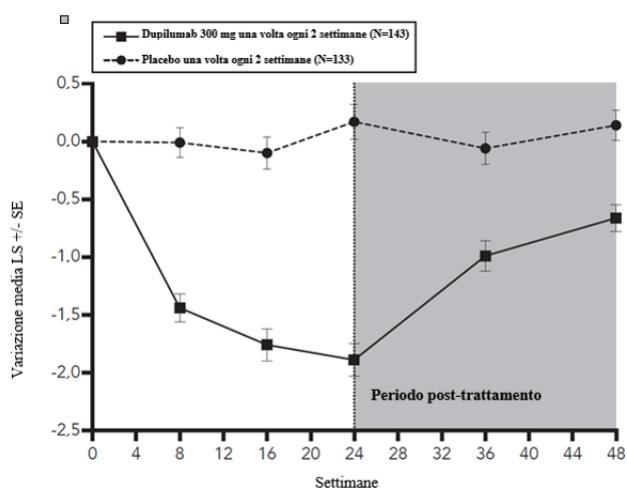
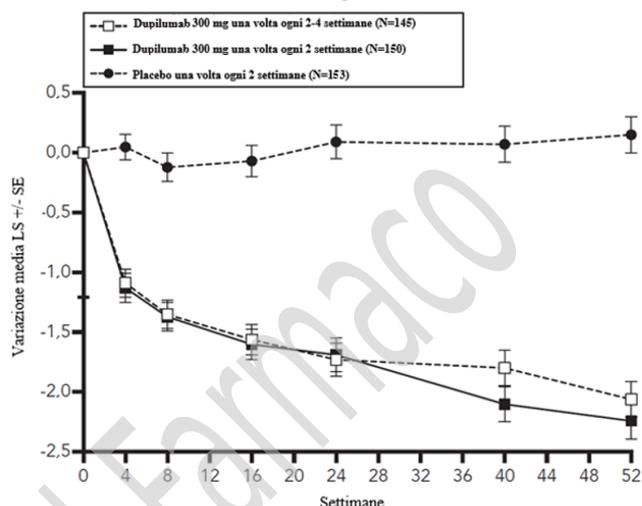


Figura 5b. SINUS-52



In entrambi gli studi, sono stati osservati miglioramenti significativi della gravità della NC e della perdita giornaliera dell'olfatto già alla prima valutazione alla settimana 4. La differenza media dei LS per NC alla settimana 4 nel gruppo dupilumab rispetto al placebo era di -0,41 (IC al 95 %: -0,52, -0,30) in SINUS-24 e -0,37 (IC al 95 %: -0,46, -0,27) in SINUS-52. La differenza media dei LS per la perdita dell'olfatto alla settimana 4 nel gruppo dupilumab rispetto al placebo era di -0,34 (IC al 95 %: -0,44, -0,25) in SINUS-24 e -0,31 (IC al 95 %: -0,41, -0,22) in SINUS-52.

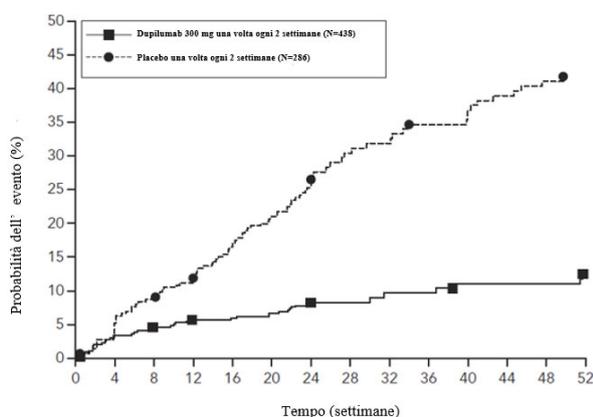
È stata osservata una riduzione della percentuale di pazienti con anosmia in SINUS-24 e SINUS-52. Al basale, il 74 %-79 % dei pazienti presentava anosmia, che si è ridotta al 24 % in SINUS-24 e al 30 % in SINUS-52 alla settimana 24, rispetto a nessuna variazione nel gruppo placebo.

È stato osservato un miglioramento del flusso inspiratorio nasale di picco (NPIF) in SINUS-24 e SINUS-52 alla settimana 24. La differenza media dei LS nel gruppo dupilumab rispetto al placebo era rispettivamente di 40,4 l/min (IC al 95 %: 30,4, 50,4) e 36,6 l/min (IC al 95 %: 28,0; 45,3).

Tra i pazienti con punteggio VAS della rinosinusite >7 al basale, una percentuale più elevata di pazienti ha raggiunto una VAS ≤7 nel gruppo dupilumab rispetto al gruppo placebo (83,3 % rispetto al 39,4 % in SINUS-24 e 75,0 % rispetto al 39,3 % in SINUS-52) alla settimana 24.

Nell'analisi aggregata prespecificata dei due studi, regolata in base alla molteplicità, il trattamento con dupilumab ha determinato una significativa riduzione dell'uso sistemico di corticosteroidi e della necessità di chirurgia seno nasale rispetto al placebo (HR di 0,24; IC al 95 %: 0,17, 0,35) (vedere Figura 6). La percentuale di pazienti che hanno avuto necessità di corticosteroidi sistemici si è ridotta del 74 % (HR di 0,26; IC al 95 %: 0,18, 0,38). Il numero totale di cicli di corticosteroidi sistemici all'anno si è ridotto del 75 % (RR di 0,25; IC al 95 %: 0,17, 0,37). La dose totale media prescritta annualizzata individuale di corticosteroidi sistemici (in mg) durante il periodo di trattamento era del 71 % in meno nel gruppo dupilumab aggregato rispetto al gruppo placebo aggregato (rispettivamente 60,5 [531,3] mg rispetto a 209,5 [497,2] mg). La percentuale di pazienti che hanno dovuto sottoporsi a intervento chirurgico si è ridotta dell'83 % (HR di 0,17; IC al 95%: 0,07, 0,46).

Figura 6. Curva di Kaplan Meier per il tempo al primo uso di corticosteroidi sistemici e/o chirurgia seno nasale durante il periodo di trattamento - popolazione ITT [SINUS-24 e SINUS-52 aggregati]



	Numero a rischio					
Dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane	438	416	411	376	129	100
Placebo una volta ogni 2 settimane	286	260	253	187	93	61

Gli effetti di dupilumab sugli endpoint primari di NPS e di congestione nasale e l'endpoint chiave secondario del punteggio della scansione TC del seno LMK erano coerenti nei pazienti con precedente intervento chirurgico e senza precedente intervento chirurgico.

Nei pazienti con asma concomitante, sono stati osservati miglioramenti significativi dei valori FEV₁ e ACQ-6 alla settimana 24 indipendentemente dai livelli di eosinofili ematici al basale. La variazione media dei LS aggregata dal basale nel FEV₁ alla settimana 24 per dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane era 0,14 rispetto a -0,07 l del placebo, per una differenza di 0,21 l (IC al 95%: 0,13, 0,29). Inoltre, sono stati osservati miglioramenti nel FEV₁ dalla prima valutazione post-basale, alla settimana 8 in SINUS-24 e alla settimana 4 in SINUS-52. In entrambi gli studi sono stati osservati miglioramenti dell'ACQ-6 nei pazienti con asma concomitante. Una risposta è stata definita come un miglioramento del punteggio pari o superiore a 0,5. La differenza media dei LS nel gruppo dupilumab rispetto al placebo alla settimana 24 era di -0,76 (IC al 95 %: da -1,00 a -0,51) in SINUS-24 e di -0,94 (IC al 95 %: -1,19, -0,69) in SINUS-52.

Il tasso di rispondenti in termini di ACQ-6 per dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane per SINUS-24 alla settimana 24 era del 56 % rispetto al 28 % nel gruppo placebo (odds ratio 3,17; IC al 95 %: 1,65, 6,09). Il tasso di responder in termini di ACQ-6 per dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane per SINUS-52 era del 46 % rispetto al 14 % del gruppo placebo alla settimana 52 (odds ratio 7,02; IC al 95 %: 3,10, 15,90).

Nei pazienti con FANS-ERD, gli effetti di dupilumab sugli endpoint primari di NPS e NC e sull'endpoint chiave secondario del punteggio della scansione TC del seno LMK erano coerenti con quanto osservato nella popolazione CRSwNP complessiva.

Efficacia clinica nella prurigo nodulare (PN)

Il programma di sviluppo per la prurigo nodulare (PN) ha incluso due studi di 24 settimane, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, multicentrici, a gruppi paralleli (PRIME e PRIME2), condotti in 311 pazienti di età pari o superiore a 18 anni con PN da moderata a severa, definita come prurito severo (Worst-Itch Numeric Rating Scale [WI-NRS], scala di valutazione numerica del peggior prurito ≥ 7 su una scala da 0 a 10) e presenza di almeno 20 lesioni nodulari, la cui malattia non era adeguatamente controllata con terapie topiche su prescrizione o laddove tali terapie non fossero consigliabili. PRIME e PRIME2 hanno valutato l'effetto di dupilumab sul miglioramento del prurito, nonché il suo effetto sulle lesioni PN, sull'Indice di qualità della vita in dermatologia (DLQI), sulla Scala ospedaliera per la valutazione di ansia e depressione (HADS) e sul dolore cutaneo.

In questi due studi, i pazienti hanno ricevuto dupilumab 600 mg per via sottocutanea (due iniezioni da 300 mg) il giorno 1, seguito da 300 mg a settimane alterne (Q2S) per 24 settimane, oppure il placebo corrispondente.

In questi studi, l'età media era 49,5 anni, il peso mediano era 71,3 kg, il 65,3 % dei pazienti era di sesso femminile, il 56,6 % era di etnia bianca, il 6,1 % di etnia nera e il 34,1 % di etnia asiatica. Al basale, il punteggio WI-NRS medio era pari a 8,5, il 66,3 % presentava da 20 a 100 noduli (moderato), il 33,7 % ne presentava oltre 100 (severo), il 99,7 % aveva già ricevuto terapie topiche, il 12,5 % corticosteroidi sistemici, il 20,6 % immunosoppressori sistemici non steroidei e il 4,5 % gabapentinoidi. L'undici per cento dei pazienti stava assumendo dosi stabili di antidepressivi al basale ed è stato invitato a proseguire l'assunzione di tali farmaci durante lo studio. Il 43,4 % presentava un'anamnesi di atopia (definita come anamnesi medica di AD, rinite allergica/rinocongiuntivite, asma o allergia alimentare).

Il punteggio WI-NRS comprende un'unica voce, valutata su una scala da 0 ("nessun prurito") a 10 ("peggior prurito immaginabile"). Ai partecipanti è stato chiesto di valutare l'intensità del loro peggior prurito nell'arco delle ultime 24 ore utilizzando questa scala. La IGA PN-S (Investigator's Global Assessment PN-Stage) è una scala che misura il numero approssimativo di noduli utilizzando una scala a 5 punti, da 0 (cute libera da noduli) a 4 (malattia severa).

L'endpoint di efficacia primario era la percentuale di pazienti con miglioramento (riduzione) del WI-NRS ≥ 4 . Gli endpoint secondari principali includevano la percentuale di partecipanti con IGA PN-S pari a 0 o 1 (l'equivalente di 0-5 noduli).

I risultati di efficacia di PRIME e PRIME2 sono presentati nella Tabella 23 e nelle Figure 7 e 8.

Tabella 23: Risultati relativi agli endpoint primari e secondari di PRIME e PRIME2

	PRIME			PRIME2		
	Placebo (N=76)	Dupilumab 300 mg Q2S (N=75)	Differenza (IC al 95 %) per dupilumab rispetto a placebo	Placebo (N=82)	Dupilumab 300 mg Q2S (N=78)	Differenza (IC al 95 %) per dupilumab rispetto a placebo
Percentuale di pazienti con miglioramento (riduzione) del punteggio WI-NRS ≥ 4 punti rispetto al basale alla settimana 24 (endpoint primario di PRIME) ^b	18,4 %	60,0 %	42,7 % (27,76; 57,72)	19,5 %	57,7 %	42,6 % (29,06; 56,08)
Percentuale di pazienti con miglioramento (riduzione) del punteggio WI-NRS ≥ 4 punti rispetto al basale alla settimana 12 (endpoint primario di 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)
Percentuale di pazienti con IGA PN-S pari a 0 o 1 alla settimana 24 ^b	18,4 %	48,0 %	28,3 % (13,41; 43,16)	15,9 %	44,9 %	30,8 % (16,37; 45,22)
Percentuale di pazienti con miglioramento (riduzione) del punteggio WI-NRS ≥ 4 punti rispetto al basale alla settimana 24 e IGA PN-S pari a 0 o 1 alla settimana 24 ^b	9,2 %	38,7 %	29,6 % (16,42; 42,81)	8,5 %	32,1 %	25,5 % (13,09; 37,86)
Variazione % rispetto al basale nel punteggio WI-NRS alla settimana 24 (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)
Variazione rispetto al basale nel DLQI alla settimana 24 (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)
Variazione rispetto al basale nel punteggio NRS del dolore cutaneo alla settimana 24 (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)
Variazione rispetto al basale nella HADS alla settimana 24 (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)

^aSenza correzione per la molteplicità in PRIME.

^bI soggetti che hanno ricevuto un trattamento di salvataggio precoce o con dati mancanti sono stati considerati non responder.

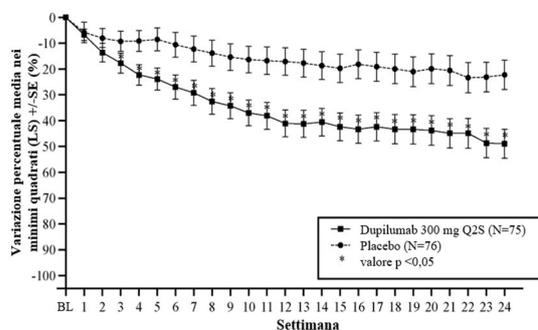
^cI soggetti che hanno ricevuto un trattamento di salvataggio precoce o hanno interrotto la terapia a causa di una mancanza di efficacia sono stati imputati utilizzando il metodo della peggior osservazione riportata; altri dati mancanti sono stati imputati con il metodo di imputazione multipla.

SE = endpoint secondario

L'insorgenza dell'effetto in relazione alla variazione rispetto al basale nel punteggio WI-NRS, definita come il primo punto temporale in cui la differenza rispetto al placebo in termini di media settimanale del punteggio WI-NRS giornaliero era e rimaneva significativa (p nominale $< 0,05$), è stata osservata a partire dalla settimana 3 in PRIME (Figura 7a) e dalla settimana 4 in PRIME2 (Figura 7b).

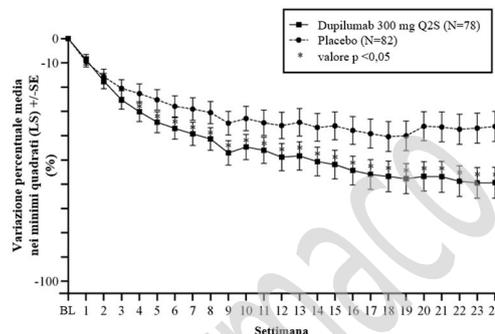
Figura 7. Variazione percentuale media LS rispetto al basale nel punteggio WI-NRS in PRIME e PRIME2 fino alla settimana 24

Fig 7a. PRIME



Numero di soggetti	
Dupilumab 300 mg Q2S	75 75
Placebo	76 76

Fig 7b. PRIME2

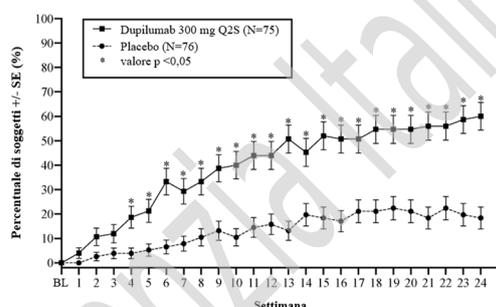


Numero di soggetti	
Dupilumab 300 mg Q2S	78 78
Placebo	82 82

Una percentuale maggiore di pazienti ha presentato miglioramenti del punteggio WI-NRS ≥ 4 punti rispetto al basale entro le settimane 4 e 11 nel gruppo dupilumab rispetto al gruppo placebo in PRIME (Figura 8a, p nominale $< 0,007$) e PRIME2 (Figura 8b, p nominale $< 0,013$), rispettivamente, e tale differenza si è mantenuta significativa per tutta la durata del periodo di trattamento.

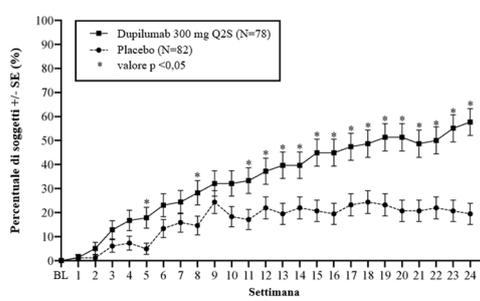
Figura 8. Percentuale di pazienti con miglioramento del punteggio WI-NRS ≥ 4 nel tempo in PRIME e PRIME2

Fig 8a. PRIME



Numero di soggetti	
Dupilumab 300 mg Q2S	75 75
Placebo	76 76

Fig 8b. PRIME2



Numero di soggetti	
Dupilumab 300 mg Q2S	78 78
Placebo	82 82

Gli effetti del trattamento nei sottogruppi (età, sesso, con o senza anamnesi medica di atopica e trattamento di base, inclusi gli immunosoppressori) in PRIME e PRIME2 sono stati coerenti con i risultati nella popolazione complessiva dello studio.

Una volta interrotto il trattamento, dopo 24 settimane, si è osservata una tendenza verso la ricorrenza dei segni e sintomi entro il periodo di follow-up di 12 settimane.

Efficacia clinica nell'esofagite eosinofila (EoE)

Il programma di sviluppo dell'esofagite eosinofila (EoE) ha incluso un protocollo in tre parti (TREET) costituito da due studi di trattamento, randomizzati separatamente, in doppio cieco, a gruppi paralleli, multicentrici, controllati con placebo, della durata di 24 settimane (TREET Parte A e TREET Parte B) in pazienti adulti e pediatrici di età compresa tra 12 e 17 anni, esclusi i pazienti di peso < 40 kg. Nelle Parti A e

B del TREET, tutti i pazienti coinvolti dovevano aver avuto un fallimento con la terapia farmacologica convenzionale (inibitori della pompa protonica), il 74% era stato trattato con un'altra terapia medicinale convenzionale (corticosteroidi topici per ingestione) prima dell'inclusione. Nella Parte B del TREET, il 49% dei pazienti era inadeguatamente controllato, intollerante o aveva ricevuto una controindicazione al trattamento con corticosteroidi topici per ingestione. In entrambe le parti, i pazienti dovevano presentare ≥ 15 eosinofili intraepiteliali per campo ad alta potenza (eos/hpf) dopo un ciclo di almeno 8 settimane di un inibitore della pompa protonica (IPP) ad alto dosaggio, prima o durante il periodo di screening, e un punteggio ≥ 10 nel Questionario sui sintomi della disfagia (DSQ) su una scala da 0 a 84. I pazienti sono stati stratificati in base all'età al momento della visita di screening (età compresa tra 12 a 17 anni rispetto a 18 anni o più) e all'uso di IPP alla randomizzazione. La Parte A del TREET è stata condotta per prima. La Parte B del TREET è stata aperta dopo il completamento del coinvolgimento dei pazienti nella Parte A del TREET. I pazienti che hanno completato le 24 settimane del periodo di trattamento in doppio cieco nelle Parti A o B hanno avuto la possibilità di rientrare in uno studio di estensione del trattamento attivo di 28 settimane (Parte C del TREET).

Nella Parte A, un totale di 81 pazienti, di cui 61 adulti e 20 pediatrici di età compresa tra 12 e 17 anni, sono stati randomizzati a ricevere 300 mg di dupilumab ogni settimana (N = 42) o placebo (N = 39). Nella Parte B, un totale di 240 pazienti, di cui 161 adulti e 79 pediatrici di età compresa tra 12 e 17 anni, sono stati randomizzati a ricevere 300 mg di dupilumab ogni settimana (N = 80), 300 mg di dupilumab a settimane alterne (N = 81; il regime di dosaggio di 300 mg a settimane alterne non è approvato per l'EoE) o placebo (N = 79). Nella Parte C, tutti i pazienti che avevano precedentemente partecipato alla Parte A hanno ricevuto 300 mg di dupilumab (N = 77) ogni settimana. Dei pazienti che hanno precedentemente partecipato alla Parte B, 111 hanno ricevuto dupilumab 300 mg ogni settimana nella Parte C. Durante lo studio è stato consentito il salvataggio con corticosteroidi topici sistemici e/o per ingestione o dilatazione esofagea di emergenza, a discrezione dello sperimentatore.

Nella Parte A, il 74,1% dei pazienti coinvolti presentava un'anamnesi di precedente uso di corticosteroidi topici per ingestione per il trattamento dell'EoE e il 43,2% presentava un'anamnesi di precedente dilatazione esofagea. Nella Parte B, il 73,3% dei pazienti coinvolti presentava un'anamnesi di precedente uso di corticosteroidi topici per ingestione per il trattamento dell'EoE e il 35,4% presentava un'anamnesi di precedente dilatazione esofagea.

Gli endpoint di efficacia co-primari in entrambe le sperimentazioni erano la percentuale di pazienti che raggiungevano la remissione istologica definita come picco della conta degli eosinofili intraepiteliali esofagei ≤ 6 eos/hpf alla settimana 24, e la variazione assoluta del punteggio DSQ riferito dal paziente dal basale alla settimana 24. Gli endpoint secondari includevano la variazione rispetto al basale in termini di: variazione percentuale del picco della conta degli eosinofili esofagei intraepiteliali (eos/hpf), variazione assoluta del punteggio medio del grado del sistema di punteggio dell'istologia (EoEHSS – EoE Histology Scoring System), variazione assoluta del punteggio medio dello stadio dell'EoEHSS, variazione assoluta del punteggio di riferimento endoscopico dell'EoE (EoE-EREFS – EoE-Endoscopic Reference Score), e percentuale di pazienti che ha raggiunto il picco della conta degli eosinofili esofagei intraepiteliali di < 15 eos/hpf.

I dati demografici e le caratteristiche al basale delle Parti A e B del TREET sono forniti nella Tabella 24.

Tabella 24: Dati demografici e caratteristiche al basale (Parti A e B del TREET)

Parametro	Parte A del TREET (N = 81)	Parte B del TREET (N = 240)
Età (anni), media (DS)	31,5 (14,3)	28,1 (13,1)
% maschi	60,5	63,8
% bianchi	96,3	90,4
Peso (kg), media (DS)	77,8 (21,0)	76,2 (20,6)
IMC (kg/m ²), media (DS)	26,1 (6,3)	25,7 (6,2)
Durata dell'EoE (anno), media (DS)	5,01 (4,3)	5,57 (4,8)
Precedente uso di steroidi topici per ingestione (%)	74,1	73,3
Dilatazioni esofagee precedenti (%)	43,2	35,4
Uso di IPP alla randomizzazione (%)	67,9	72,5
Dieta per l'eliminazione degli alimenti allo screening (%)	40,7	37,1
DSQ (0-84 ^a), media (DS)	33,6 (12,4)	36,7 (11,2)
Picco del conteggio di EOS intraepiteliali esofagei di 3 regioni, media (DS)	89,3 (48,3)	87,1 (45,8)
Media del conteggio di EOS intraepiteliali esofagei di 3 regioni, media (DS)	64,3 (37,6)	60,5 (32,9)
Punteggio del grado dell'EoEHSS [0-3 ^a], media (DS)	1,3 (0,4)	1,3 (0,4)
Punteggio dello stadio dell'EoEHSS [0-3 ^a], media (DS)	1,3 (0,4)	1,3 (0,3)
Punteggio totale EREFS [0-18 ^a], media (DS)	6,3 (2,8)	7,2 (3,2)

^aPunteggi più alti indicano una maggiore gravità della malattia
DS = deviazione standard

I risultati delle Parti A e B del TREET sono presentati nella Tabella 25.

Tabella 25: Risultati dell'efficacia di dupilumab alla settimana 24 in pazienti di età pari o superiore a 12 anni con EoE (Parti A e B del TREET)

	Parte A del TREET			Parte B del TREET		
	Dupilumab 300 mg una volta a settimana N = 42	Placebo N = 39	Differenza rispetto al placebo (IC al 95%) ^d	Dupilumab 300 mg una volta a settimana N = 80	Placebo N = 79	Differenza rispetto al placebo (IC al 95%) ^d
Endpoint co-primari						
Percentuale di pazienti che raggiunge la remissione istologica (picco del conteggio degli eosinofili esofagei intraepiteliali ≤ 6 eos/hpf), 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)
Variazione assoluta rispetto al basale del punteggio DSQ (0-84 ^a), media dei LS (ES)	-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)
Endpoint secondari						
Variazione percentuale rispetto al basale nel picco del conteggio degli eosinofili intraepiteliali esofagei, media dei LS (ES)	-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)
Variazione assoluta rispetto al basale nel punteggio EoEHSS medio (0-3 ^b), media dei LS (ES)	-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)

Variazione assoluta rispetto al basale nel punteggio dello stadio EoEHSS medio (0-3 ^b), media dei LS (ES)	-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)
Variazione assoluta rispetto al basale di EoE-EREFS (0-18 ^c), media dei LS (ES)	-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)
Percentuale di pazienti che raggiunge il picco del conteggio degli eosinofili esofagei intraepiteliali < 15 eos/hpf, n (%)	27 (64,3)	3 (7,7)	57 (41,69, 73,33)	66 (82,5)	6 (7,6)	74,9 (64,25, 85,5)

^aI punteggi DSQ totali bisettimanali variano da 0 a 84; i punteggi più alti indicano una maggiore frequenza e gravità della disfagia

^bI punteggi EoEHSS variano da 0 a 3; i punteggi più alti indicano una maggiore gravità ed estensione delle anomalie istologiche

^cI punteggi complessivi EoE-EREFS variano da 0 a 18; i punteggi più alti indicano risultati infiammatori e rimodellanti endoscopici peggiori

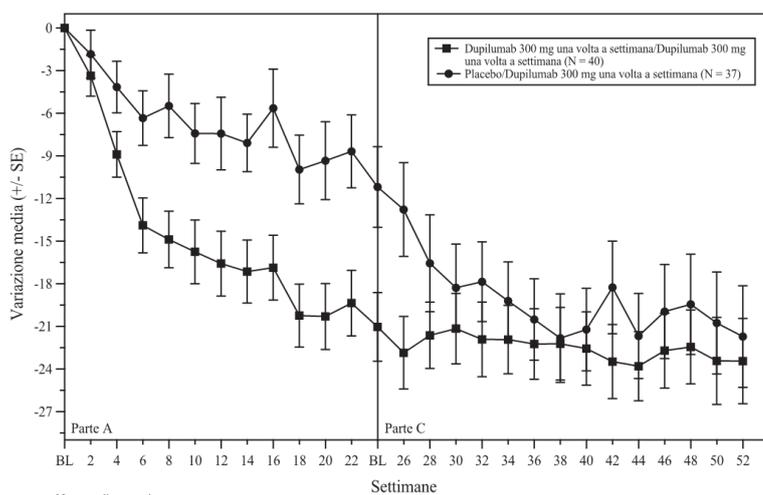
^dDifferenza media LS per gli endpoint continui e differenza assoluta nelle percentuali per gli endpoint categorici

I risultati di efficacia per gli endpoint co-primari e secondari principali nel precedente sottogruppo di corticosteroidi topici per ingestione e nei pazienti che erano inadeguatamente controllati, intolleranti o che avevano ricevuto una controindicazione al trattamento con corticosteroidi topici per ingestione erano coerenti con la popolazione complessiva.

Nelle Parti A e B, una percentuale maggiore di pazienti randomizzati a dupilumab ha ottenuto una remissione istologica (picco del conteggio degli eosinofili intraepiteliali esofagei ≤ 6 eos/hpf) rispetto al placebo. La percentuale di pazienti con remissione istologica osservata dopo 24 settimane di trattamento nelle Parti A e B è stata mantenuta per 52 settimane nella Parte C. Allo stesso modo, altri miglioramenti istologici ed endoscopici sono stati mantenuti per 52 settimane.

Il trattamento con dupilumab ha inoltre determinato un miglioramento significativo della variazione media dei LS nel punteggio DSQ rispetto al placebo già alla settimana 4 e sono stati mantenuti fino alla settimana 24. L'efficacia nella Parte C è stata simile ai risultati osservati nelle Parti A e B, con un miglioramento continuo del DSQ fino a 52 settimane (Parte A e C del TREET Figura 9 e Parte B e C del TREET Figura 10).

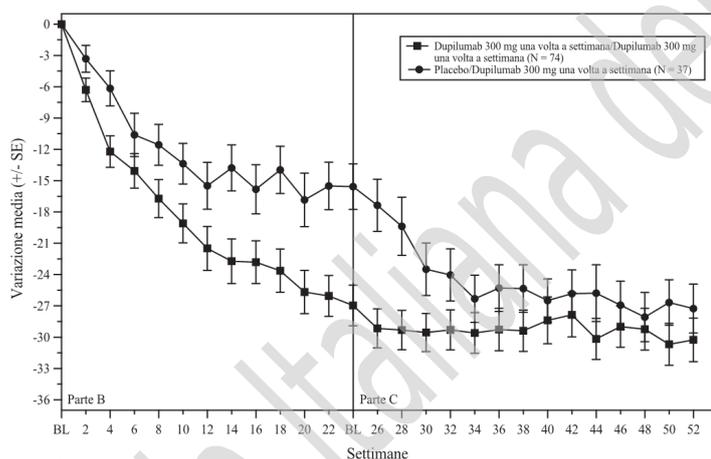
Figura 9: Variazione della media dei LS rispetto al basale nel punteggio del DSQ nel tempo nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni con EoE (Parte A e C del TREET)



	Numero di soggetti													
Dupilumab 300 mg una volta a settimana/Dupilumab 300 mg una volta a settimana (N = 40)	40	40	39	38	36	38	40	32	34	36	33	35	32	29
Placebo/Dupilumab 300 mg una volta a settimana (N = 37)	37	34	34	33	28	30	37	26	32	29	25	25	26	23

Tutti i valori osservati sono stati utilizzati indipendentemente dal tempo del "trattamento di salvataggio"

Figura 10: Variazione media rispetto al basale nel punteggio del DSQ nel tempo nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni con EoE (Parti B e C del TREET)



	Numero di soggetti													
Dupilumab 300 mg una volta a settimana/Dupilumab 300 mg una volta a settimana (N = 74)	74	71	69	69	68	60	74	58	61	57	54	55	51	54
Placebo/Dupilumab 300 mg una volta a settimana (N = 37)	37	35	35	32	33	31	37	26	29	29	28	26	26	24

Tutti i valori osservati sono stati utilizzati indipendentemente dal tempo del "trattamento di salvataggio"

Coerentemente con il miglioramento del punteggio totale del DSQ nelle Parti A e B del TREET, sono stati osservati miglioramenti nominalmente significativi alla settimana 24 rispetto al placebo nel dolore correlato alla disfagia (punteggio del dolore del DSQ), nella QoL correlata alla salute (EoE-IQ) e nella frequenza di altri sintomi non correlati alla disfagia (EoE-SQ).

Popolazione pediatrica

Dermatite atopica

La sicurezza e l'efficacia di dupilumab sono state stabilite nello studio AD-1526 che ha incluso 251 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con dermatite atopica da moderata a severa. La sicurezza e l'efficacia di dupilumab sono state stabilite nello studio AD-1652 che ha incluso 367 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 11 anni con dermatite atopica severa. L'uso è supportato dallo studio AD-1434 che ha arruolato pazienti che avevano completato lo studio AD-1526 (136 moderati e 64 gravi al momento dell'arruolamento nello studio AD-1434) e pazienti che avevano completato lo studio AD-1652 (110 moderati e 72 gravi al momento dell'arruolamento nello studio AD-1434). La sicurezza e l'efficacia erano generalmente coerenti tra bambini di età compresa fra 6 e 11 anni, adolescenti e adulti affetti da dermatite

atopica (vedere paragrafo 4.8). La sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici <6 anni di età con dermatite atopica non sono state stabilite.

Asma

Un totale di 107 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con asma da moderato a severo è stato arruolato nello studio QUEST e ha ricevuto 200 mg (N=21) o 300 mg (N=18) di dupilumab (o placebo corrispondente a 200 mg [N=34] o 300 mg [N=34]) a settimane alterne. L'efficacia rispetto alle esacerbazioni asmatiche gravi e alla funzionalità polmonare è stata osservata in adolescenti e adulti. Sono stati osservati miglioramenti significativi nel FEV₁ (variazione media dei LS dal basale alla Settimana 12) per entrambe le dosi da 200 mg e 300 mg a settimane alterne (0,36 l e 0,27 l, rispettivamente). Nei pazienti in cura con la dose da 200 mg a settimane alterne si è registrata una riduzione del tasso di esacerbazioni gravi in linea con quella degli adulti. Il profilo di sicurezza negli adolescenti è stato generalmente simile a quello degli adulti.

Un totale di 89 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con asma da moderato a severo è stato arruolato nello studio in aperto a lungo termine (TRAVERSE). In questo studio, l'efficacia di dupilumab era misurata come endpoint secondario, era simile ai risultati osservati negli studi clinici registrativi, ed è stata mantenuta fino a 96 settimane.

Nello studio VOYAGE è stato arruolato un totale di 408 bambini di età compresa tra 6 e 11 anni affetti da asma da moderato a severo; sono state valutate dosi di 100 mg Q2S e 200 mg Q2S. L'efficacia di dupilumab 300 mg Q4S nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni è estrapolata dall'efficacia di 100 mg e 200 mg Q2S in VOYAGE e 200 mg e 300 mg Q2S negli adulti e negli adolescenti (QUEST). I pazienti che hanno completato il periodo di trattamento dello studio VOYAGE potevano partecipare allo studio di estensione in aperto (EXCURSION). In questo studio diciotto pazienti (da ≥15 kg a <30 kg) su 365 pazienti sono stati esposti a 300 mg Q4S e il profilo di sicurezza era simile a quello osservato in VOYAGE. Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia sui pazienti pediatrici di età < 6 anni con asma.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con dupilumab nel trattamento dell'asma e dell'EoE in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con dupilumab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della poliposi nasale e della prurigo nodulare (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di dupilumab è simile nei pazienti con dermatite atopica, asma, CRSwNP, PN ed EoE.

Assorbimento

Dopo una singola dose sottocutanea (s.c.) di 75-600 mg di dupilumab negli adulti, il tempo medio per raggiungere la concentrazione massima nel siero (t_{max}) era 3-7 giorni. La biodisponibilità assoluta di dupilumab a seguito di una dose s.c. è simile tra i pazienti con AD, con asma, con CRSwNP e con EoE, e varia tra il 61 % e il 64 %, come stabilito da un'analisi farmacocinetica (PK) di popolazione.

Le concentrazioni allo stato stazionario sono state raggiunte alla Settimana 16 dopo la somministrazione di una dose iniziale di 600 mg seguita da 300 mg a settimane alterne o di una dose di 300 mg a settimane alterne senza una dose di carico. Negli studi clinici le concentrazioni minime medie ± DS (deviazione standard) allo stato stazionario sono comprese in un intervallo da 60,3 ± 35,1 mcg/ml a 81,5 ± 43,9 mcg/ml per la dose di 300 mg somministrata ogni due settimane, da 172 ± 76,6 mcg/ml a 195 ± 71,7 mcg/ml per 300 mg somministrati settimanalmente, e da 29,2 ± 18,7 a 36,5 ± 22,2 mcg/ml per 200 mg somministrati ogni due settimane.

Distribuzione

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione è stato stimato un volume di distribuzione per dupilumab di circa 4,6 L che indica che dupilumab è distribuito principalmente nel sistema vascolare.

Biotrasformazione

Non sono stati condotti studi specifici sul metabolismo perché dupilumab è una proteina. Si prevede che dupilumab venga degradato in piccoli peptidi e singoli aminoacidi.

Eliminazione

L'eliminazione di dupilumab è mediata da vie parallele lineari e non lineari. A concentrazioni più elevate l'eliminazione di dupilumab avviene principalmente attraverso una via proteolitica non saturabile, mentre a concentrazioni più basse predomina l'eliminazione non lineare saturabile mediata dal bersaglio IL-4R α . Dopo l'ultima dose allo stato stazionario, il tempo medio della diminuzione delle concentrazioni di dupilumab al di sotto del limite minimo di rilevazione, stimato attraverso l'analisi farmacocinetica di popolazione, è stato 6-7 settimane per il regime di 300 mg una volta ogni 4 settimane, 9 settimane per il regime di 200 mg una volta ogni due settimane, 10-11 settimane per il regime di 300 mg una volta ogni 2 settimane e 13 settimane per il regime di 300 mg una volta a settimana.

Linearità/Non linearità

A causa di una clearance non lineare, l'esposizione a dupilumab, misurata come area sotto la curva concentrazione-tempo, aumenta in maniera più che proporzionale alla dose in seguito ad una singola dose s.c. da 75-600 mg.

Popolazioni speciali

Sesso

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, non è stato osservato alcun impatto clinicamente significativo del sesso del paziente sull'esposizione sistemica a dupilumab.

Anziani

Dei 1.472 pazienti affetti da dermatite atopica esposti a dupilumab in uno studio di fase II di determinazione della dose o in studi di fase III controllati con placebo, in tutto 67 persone erano di età pari o superiore a 65 anni. Sebbene non siano state osservate differenze nella sicurezza o nell'efficacia tra i pazienti adulti più giovani e quelli più anziani con dermatite atopica, il numero di pazienti con età pari o superiore a 65 anni non è sufficiente per stabilire se gli anziani rispondono in maniera diversa rispetto ai pazienti più giovani.

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, non è stato osservato alcun impatto clinicamente significativo dell'età del paziente sull'esposizione sistemica a dupilumab. Tuttavia, questa analisi ha considerato solo 61 pazienti con più di 65 anni di età.

Dei 1.977 pazienti con asma esposti a dupilumab, un totale di 240 pazienti era di età pari o superiore a 65 anni e 39 di età pari o superiore a 75 anni. L'efficacia e la sicurezza in questo gruppo d'età erano simili a quelle della popolazione complessiva dello studio.

Sono stati arruolati solo 79 pazienti di età superiore a 65 anni con CRSwNP esposti a dupilumab; tra questi 11 pazienti erano di età pari o superiore a 75 anni.

Dei 152 pazienti con PN esposti a dupilumab, un totale di 37 era di età pari o superiore a 65 anni. Un totale di 8 pazienti era di età pari o superiore a 75 anni. L'efficacia e la sicurezza in questi gruppi d'età sono risultate simili a quelle della popolazione complessiva dello studio.

Vi erano solo 2 pazienti di età superiore a 65 anni con EoE esposti a dupilumab.

Razza

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, non è stato osservato alcun impatto clinicamente significativo della razza sull'esposizione sistemica a dupilumab.

Compromissione epatica

Trattandosi di un anticorpo monoclonale, non si prevede che dupilumab sia eliminato in modo importante per via epatica. Non è stato condotto alcuno studio per valutare gli effetti della compromissione epatica sulla farmacocinetica di dupilumab.

Compromissione renale

Trattandosi di un anticorpo monoclonale, non si prevede che dupilumab sia eliminato in modo importante per via renale. Non è stato condotto alcuno studio per valutare gli effetti della compromissione renale sulla farmacocinetica di dupilumab. Nell'analisi di farmacocinetica di popolazione non è stato osservato alcun impatto clinicamente significativo della compromissione renale lieve o moderata sull'esposizione sistemica di dupilumab. Sono disponibili dati molto limitati su pazienti con compromissione renale severa.

Peso corporeo

Tutte le concentrazioni minime di dupilumab erano più basse nei soggetti con un peso corporeo più elevato senza avere però alcun impatto significativo sull'efficacia. Sono stati trattati con dupilumab solo 6 pazienti con peso corporeo ≥ 130 kg negli studi clinici sulla CRSwNP.

Popolazione pediatrica

Dermatite atopica

La farmacocinetica di dupilumab nei bambini (età inferiore ai 6 anni) o peso corporeo < 15 kg con dermatite atopica non è stata studiata.

Per gli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con dermatite atopica trattati con un dosaggio di 200 mg (< 60 kg) o 300 mg (≥ 60 kg) a settimane alterne, la concentrazione minima media \pm DS (deviazione standard) allo stato stazionario di dupilumab è stata $54,5 \pm 27,0$ mcg/mL.

Per i bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con dermatite atopica trattati con un dosaggio di 300 mg (≥ 15 kg) ogni quattro settimane (Q4S) in AD-1652, la concentrazione minima media \pm DS allo stato stazionario è stata $76,3 \pm 37,2$ mcg/mL. Alla settimana 16 in AD-1434 nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni che hanno iniziato la somministrazione ogni quattro settimane (Q4S) con 300 mg (≥ 15 kg) e la cui dose è stata aumentata a dosi a settimane alterne (Q2S) con 200 mg (≥ 15 a < 60 kg) o 300 mg (≥ 60 kg), la concentrazione minima media \pm DS allo stato stazionario era di $108 \pm 53,8$ mcg/mL. Per i bambini di età compresa tra 6 e 11 anni che hanno ricevuto 300 mg ogni 4 settimane, le dosi iniziali di 300 mg nei giorni 1 e 15 hanno prodotto un'esposizione allo stato stazionario simile a una dose iniziale di 600 mg il giorno 1, sulla base delle simulazioni di PK.

Asma

La farmacocinetica di dupilumab sui pazienti pediatrici (età < 6 anni) con asma non è stata studiata.

Un totale di 107 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con asma è stato arruolato nello studio QUEST. Le concentrazioni minima media \pm DS allo stato stazionario di dupilumab sono state rispettivamente di $107 \pm 51,6$ mcg/mL e $46,7 \pm 26,9$ mcg/mL per le dosi da 300 mg o 200 mg somministrate a settimane alterne. Non sono state osservate differenze nella farmacocinetica legate all'età nei pazienti adolescenti dopo la correzione in base al peso corporeo.

Nello studio VOYAGE, la farmacocinetica di dupilumab è stata studiata in 270 pazienti con asma da moderato a severo dopo somministrazione sottocutanea di 100 mg Q2S (per 91 bambini di peso < 30 kg) o 200 mg Q2S (per 179 bambini di peso ≥ 30 kg). Il volume di distribuzione per dupilumab di circa 3,7 L è stato stimato mediante analisi PK di popolazione. Le concentrazioni allo stato stazionario sono state raggiunte entro la settimana 12. La concentrazione minima media \pm DS allo stato stazionario era

rispettivamente di 58,4±28,0 mcg/mL e 85,1±44,9 mcg/mL. La simulazione di una dose sottocutanea di 300 mg Q4S in bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con peso corporeo compreso tra ≥ 15 kg e < 30 kg e tra ≥ 30 kg e < 60 kg ha determinato concentrazioni minime allo stato stazionario previste simili alle concentrazioni minime osservate di 200 mg Q2S (≥ 30 kg) e 100 mg Q2S (< 30 kg), rispettivamente. Inoltre, la simulazione di una dose sottocutanea di 300 mg Q4S in bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con peso corporeo compreso tra ≥ 15 kg e < 60 kg ha determinato concentrazioni minime allo stato stazionario previste simili a quelle dimostrate efficaci in adulti e adolescenti. Dopo l'ultima dose allo stato stazionario, il tempo mediano per ridurre le concentrazioni di dupilumab al di sotto del limite inferiore di rilevabilità, stimato mediante l'analisi PK della popolazione, è risultato da 14 to 18 settimane per 100 mg Q2S, 200 mg Q2S o 300 mg Q4S.

CRSwNP

La CRSwNP non si manifesta normalmente nei bambini. La farmacocinetica di dupilumab nei pazienti pediatrici (età < 18 anni) con CRSwNP non è stata studiata.

PN

La farmacocinetica di dupilumab nei pazienti pediatrici (età < 18 anni) con PN non è stata studiata.

Esofagite eosinofila

Un totale di 35 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con esofagite eosinofila di peso ≥ 40 kg è stato arruolato nelle Parti A e B del TREET, ricevendo 300 mg ogni settimana (QW). La concentrazione media di valle allo stato stazionario \pm DS di dupilumab era di $227 \pm 95,3$ mcg/ml.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute (inclusi gli endpoint farmacologici di sicurezza) e in base a studi di tossicità sulla funzione riproduttiva e sullo sviluppo.

Il potenziale mutageno di dupilumab non è stato valutato; tuttavia non si prevede che gli anticorpi monoclonali alterino il DNA o i cromosomi.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con dupilumab. La valutazione delle evidenze disponibili relative all'inibizione di IL-4R α e dei dati tossicologici sugli animali con anticorpi surrogati non suggeriscono un aumento del potenziale di cancerogenicità per dupilumab.

In uno studio di tossicità riproduttiva condotto sulle scimmie utilizzando un anticorpo surrogato specifico per IL-4R α delle scimmie, non sono state osservate anomalie fetali a dosi che saturavano la IL-4R α .

Uno studio prolungato sullo sviluppo pre- e post-natale non ha rivelato eventi avversi nelle madri o nella loro prole fino a 6 mesi post-parto/post-nascita.

Gli studi sulla fertilità condotti su topi maschi e femmine utilizzando un anticorpo surrogato contro il recettore della IL-4R α non hanno rivelato alcuna compromissione della fertilità (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-arginina monocloridrato
L-istidina
L-istidina monocloridrato monoidrato
Polisorbato 80 (E 433)
Sodio acetato triidrato
Acido acetico, glaciale (E 260)

Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Se necessario, la siringa preriempita o la penna preriempita possono essere estratte dal frigorifero e conservate nella confezione per un massimo di 14 giorni a temperatura ambiente fino a 25°C, al riparo dalla luce. La data di estrazione dal frigorifero va annotata nell'apposito spazio sul confezionamento esterno. La confezione deve essere eliminata se lasciata fuori dal frigorifero per più di 14 giorni o se la data di scadenza è superata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Dupixent 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2 mL di soluzione in una siringa preriempita di vetro trasparente di tipo 1 siliconata con o senza protetti-ago, con un ago presaldato gauge 27 fisso da 12,7 mm (½ pollici), a pareti sottili, in acciaio inossidabile.

Dimensioni della confezione:

- 1 siringa preriempita
- 2 siringhe preriempite
- Confezione multipla da 6 (3 confezioni da 2) siringhe preriempite

Dupixent 300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2 mL di soluzione in una siringa di vetro trasparente di tipo 1 siliconata in una penna preriempita, con un ago presaldato gauge 27 fisso da 12,7 mm (½ pollici), a pareti sottili, in acciaio inossidabile.

La penna preriempita è disponibile con cappuccio rotondo e finestra di visualizzazione ovale circondata da una freccia o con cappuccio quadrato con creste e finestra di visualizzazione ovale senza freccia.

Dimensioni della confezione:

- 1 penna preriempita
- 2 penne preriempite
- 6 penne preriempite
- Confezione multipla da 6 (2 confezioni da 3) penne preriempite

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni complete per la somministrazione di Dupixent in una siringa preriempita o in una penna preriempita sono fornite alla fine del foglio illustrativo.

La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido. Se la soluzione è torbida, ha cambiato colore o contiene particolato visibile, la soluzione non deve essere utilizzata.

Dopo aver prelevato la siringa preriempita o la penna preriempita di 300 mg dal frigorifero, aspettare 45 minuti prima di iniettare Dupixent per permettere al preparato di raggiungere la temperatura ambiente fino a 25 °C.

Non esporre la siringa o penna preriempita al calore o alla luce solare diretta né agitarla.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Dopo l'uso, collocare la siringa o penna preriempita in un contenitore resistente alla perforazione e smaltirla come richiesto dalla normativa locale. Non riciclare il contenitore.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1229/001
EU/1/17/1229/002
EU/1/17/1229/004
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 DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 settembre 2017
Data dell'ultimo rinnovo: 02 settembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dupixent 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Dupixent 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dupilumab 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita monouso contiene 200 mg di dupilumab in 1,14 mL di soluzione (175 mg/mL).

Dupilumab 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita monouso contiene 200 mg di dupilumab in 1,14 mL di soluzione (175 mg/mL).

Dupilumab è un anticorpo monoclonale interamente umano prodotto nelle cellule ovariche di criceto cinese (CHO) mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione)

Soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro, sterile, priva di particolati visibili, con un pH di circa 5,9.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dermatite atopica

Adulti e adolescenti

Dupixent è indicato per il trattamento della dermatite atopica da moderata a severa, negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni eleggibili per la terapia sistemica.

Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni

Dupixent è indicato per il trattamento della dermatite atopica severa nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni eleggibili per la terapia sistemica.

Asma

Adulti e adolescenti

Dupixent è indicato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni come trattamento aggiuntivo di mantenimento per l'asma severo con infiammazione di tipo 2, caratterizzato da un aumento degli eosinofili ematici e/o della frazione di ossido nitrico esalato (FeNO) - vedere paragrafo 5.1, non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria (ICS) a dosaggio alto e un altro prodotto medicinale per il trattamento di mantenimento.

Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni

Dupixent è indicato nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni come trattamento di mantenimento aggiuntivo per asma severo con infiammazione di tipo 2 caratterizzato da aumento degli eosinofili ematici

e/o aumento della frazione di ossido nitrico esalato (FeNO), vedere paragrafo 5.1, non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria (ICS) a dose da media ad alta più un altro medicinale per il trattamento di mantenimento.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da operatori sanitari esperti nella diagnosi e nel trattamento delle condizioni per cui dupilumab è indicato (vedere paragrafo 4.1).

Posologia

Dermatite atopica

Adulti

La dose iniziale raccomandata di dupilumab per i pazienti adulti è di 600 mg (due iniezioni da 300 mg), seguita da una dose di 300 mg somministrata a settimane alterne sotto forma di iniezione sottocutanea.

Adolescenti (da 12 a 17 anni di età)

La dose raccomandata di dupilumab per pazienti adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni è specificata nella Tabella 1.

Tabella 1: Dose di dupilumab per somministrazione sottocutanea in pazienti adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con dermatite atopica

Peso corporeo del paziente	Dose iniziale	Dosi successive (settimane alterne)
Meno di 60 kg	400 mg (due iniezioni da 200 mg)	200 mg
60 kg o più	600 mg (due iniezioni da 300 mg)	300 mg

Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni

La dose raccomandata di dupilumab per bambini di età compresa tra 6 e 11 anni è specificata nella Tabella 2.

Tabella 2: Dose di dupilumab per somministrazione sottocutanea in bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con dermatite atopica

Peso corporeo del paziente	Dose iniziale	Dosi successive
Da 15 a meno di 60 kg	300 mg (una iniezione da 300 mg) il giorno 1, seguita da 300 mg il giorno 15	300 mg ogni 4 settimane (Q4S) *, iniziando 4 settimane dopo la dose del giorno 15
60 kg o più	600 mg (due iniezioni da 300 mg)	300 mg a settimane alterne (Q2S)

*la dose può essere aumentata a 200 mg ogni 2 settimane in pazienti con peso corporeo da 15 kg a meno di 60 kg in base alla valutazione del medico.

Dupilumab può essere utilizzato con o senza corticosteroidi topici. È consentito l'uso di inibitori topici della calcineurina, ma deve essere limitato solo alle aree problematiche come viso, collo e zone intertriginose e genitali.

È necessario valutare l'eventualità di interrompere il trattamento in pazienti che non hanno mostrato alcuna risposta dopo 16 settimane di trattamento della dermatite atopica. Alcuni pazienti con risposta iniziale parziale possono migliorare successivamente continuando il trattamento oltre le 16 settimane. Qualora

dovesse rendersi necessaria l'interruzione del trattamento con dupilumab, i pazienti possono comunque essere ritrattati con successo.

Asma

Adulti e adolescenti

La dose raccomandata di dupilumab per adulti e adolescenti (di età pari o superiore ai 12 anni) è:

- una dose iniziale di 400 mg (due iniezioni da 200 mg), seguita da 200 mg somministrati a settimane alterne come iniezione sottocutanea
- per pazienti con asma severo e in trattamento con corticosteroidi orali o per pazienti con asma grave e comorbidità di dermatite atopica da moderata a severa o per adulti con comorbidità di rinosinusite cronica severa con poliposi nasale una dose iniziale di 600 mg (due iniezioni da 300 mg), seguita da 300 mg somministrati a settimane alterne come iniezione sottocutanea.

Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni

La dose raccomandata di dupilumab per i pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 11 anni è specificata nella Tabella 3.

Tabella 3: Dose di dupilumab per somministrazione sottocutanea in bambini di età compresa tra 6 e 11 anni affetti da asma

Peso corporeo	Dosi iniziali e successive
da 15 a meno di 30 kg	100 mg a settimane alterne (Q2S) oppure 300 mg una volta ogni quattro settimane (Q4S)
Da 30 kg a meno di 60 kg	200 mg a settimane alterne (Q2S) oppure 300 mg una volta ogni quattro settimane (Q4S)
60 kg o più	200 mg a settimane alterne (Q2S)

Per i pazienti pediatrici (da 6 a 11 anni di età) con asma e dermatite atopica severa in comorbidità, secondo l'indicazione approvata, deve essere seguita la dose raccomandata nella Tabella 2.

I pazienti che assumono corticosteroidi orali concomitanti possono ridurre la dose di steroidi quando si verificano miglioramenti clinici con dupilumab (vedere paragrafo 5.1). Gli steroidi devono essere ridotti gradualmente (vedere paragrafo 4.4).

Dupilumab è indicato per il trattamento a lungo termine. Il bisogno di proseguire la terapia dovrebbe essere riconsiderato almeno annualmente, sulla base della valutazione del livello di controllo dell'asma nel paziente, condotta dal medico.

Dose dimenticata

Se viene dimenticata una dose settimanale, somministrare la dose il prima possibile, iniziando un nuovo programma in base a questa data.

Se viene dimenticata una dose con somministrazione a settimane alterne, l'iniezione deve essere somministrata entro 7 giorni dalla dose dimenticata, dopodiché va ripreso il programma originale del paziente. Se la dose dimenticata non viene somministrata entro 7 giorni, è necessario attendere fino alla dose successiva prevista dal programma originale.

Se viene dimenticata una dose con somministrazione ogni 4 settimane, l'iniezione deve essere somministrata entro 7 giorni dalla dose dimenticata, dopodiché va ripreso il programma originale del paziente. Se la dose dimenticata non viene somministrata entro 7 giorni, è necessario procedere alla sua somministrazione, iniziando un nuovo programma in base a questa data.

Popolazioni speciali

Anziani (≥65 anni)

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Sono disponibili dati molto limitati sui pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono disponibili dati nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Peso corporeo

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose in base al peso corporeo per i pazienti di età pari o superiore a 12 anni con asma o adulti con dermatite atopica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di dupilumab nei bambini di età inferiore ai 6 anni con dermatite atopica non sono state stabilite.

La sicurezza e l'efficacia di dupilumab nei bambini con un peso corporeo <15 kg non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

La sicurezza e l'efficacia di dupilumab nei bambini con asma severo di età inferiore a 6 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo

La penna preriempita di dupilumab non è destinata all'uso nei bambini di età inferiore a 12 anni. Per i bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con dermatite atopica e asma, la siringa preriempita di dupilumab è la presentazione appropriata per la somministrazione a questa popolazione.

Dupilumab è somministrato tramite iniezione sottocutanea nella coscia o nell'addome, fatta eccezione per i 5 cm attorno all'ombelico. Se praticata da altri, è possibile fare l'iniezione anche nella parte superiore del braccio.

Ciascuna siringa o penna preriempita è esclusivamente monouso.

Per la dose iniziale di 400 mg, somministrare due iniezioni da 200 mg di dupilumab consecutivamente in diverse sedi di iniezione.

Per ogni iniezione si raccomanda di utilizzare una sede diversa, a rotazione. Dupilumab non deve essere iniettato in aree della pelle che risultano sensibili, danneggiate o che riportano ematomi e cicatrici.

Il paziente può auto-somministrarsi da solo l'iniezione di dupilumab oppure, se l'operatore sanitario lo ritiene appropriato, dupilumab può essere somministrato da chi assiste il paziente. È necessario fornire adeguata formazione ai pazienti e/o a chi li assiste riguardo alla preparazione e alla somministrazione di dupilumab prima del suo impiego come riportato alla fine del foglio illustrativo al paragrafo Istruzioni per l'uso.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Esacerbazioni acute dell'asma

Dupilumab non deve essere usato per trattare i sintomi acuti dell'asma o le esacerbazioni acute. Dupilumab non deve essere usato per trattare broncospasmo acuto o stato asmatico.

Corticosteroidi

I corticosteroidi sistemici, topici o per via inalatoria non devono essere interrotti improvvisamente dopo aver iniziato la terapia con dupilumab. Se appropriata, la riduzione della dose di corticosteroidi deve essere graduale ed eseguita sotto la diretta supervisione di un medico. La riduzione della dose di corticosteroidi può essere associata a sintomi sistemici da astinenza e/o può rivelare condizioni precedentemente sopresse dalla terapia sistemica con corticosteroidi.

L'uso di corticosteroidi sistemici può indurre la soppressione dei biomarcatori dell'infiammazione di tipo 2. Ciò andrebbe tenuto in considerazione per determinare lo stato di tipo 2 dei pazienti che assumono corticosteroidi orali (vedere paragrafo 5.1).

Ipersensibilità

Se si verifica una reazione di ipersensibilità sistemica (immediata o tardiva), la somministrazione di dupilumab deve essere interrotta immediatamente e deve essere avviata una terapia appropriata. Sono stati segnalati casi di reazioni anafilattiche, malattia da siero/reazioni simili alla malattia da siero e angioedema. Reazioni anafilattiche e angioedema sono comparsi da minuti e fino a 7 giorni dopo l'iniezione di dupilumab (vedere paragrafo 4.8).

Condizioni di eosinofilia

Sono stati riportati casi di polmonite eosinofila e casi di vasculite compatibili con la granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA) con dupilumab nei pazienti adulti che hanno partecipato al programma di sviluppo per l'asma. Casi di vasculite coerente con EGPA sono stati segnalati con dupilumab e placebo in pazienti adulti con asma concomitante nel programma di sviluppo per la CRSwNP. I medici devono prestare attenzione alla presenza di eruzione vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia nei pazienti con eosinofilia. I pazienti in trattamento per l'asma possono presentare grave eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della polmonite eosinofila o della vasculite compatibile con granulomatosi eosinofila con poliangioite, condizioni che sono spesso trattate con terapia sistemica corticosteroidica. Solitamente, ma non sempre, questi eventi possono essere associati alla riduzione della terapia con corticosteroidi orali.

Infezione da elminti

I pazienti con nota infezione da elminti sono stati esclusi dagli studi clinici. Dupilumab può influenzare la risposta immunitaria contro le infezioni da elminti inibendo la trasduzione del segnale di IL-4/IL-13. I pazienti con preesistente infezione da elminti devono essere trattati prima di iniziare dupilumab. Se i pazienti contraggono l'infezione durante il trattamento con dupilumab e non rispondono alla terapia anti-elminti, il trattamento con dupilumab deve essere sospeso fino alla risoluzione dell'infezione. Sono stati segnalati casi di enterobiasi nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni che hanno partecipato al programma di sviluppo pediatrico sull'asma (vedere paragrafo 4.8).

Eventi correlati alla congiuntivite e alla cheratite

Con dupilumab sono stati segnalati eventi correlati alla congiuntivite e alla cheratite, prevalentemente in pazienti con dermatite atopica. Alcuni pazienti hanno riportato disturbi visivi (ad es. visione offuscata) associati a congiuntivite o cheratite (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere avvisati di segnalare la nuova insorgenza o il peggioramento dei sintomi oculari al proprio medico.

I pazienti trattati con dupilumab che sviluppano una congiuntivite che non si risolve con un trattamento standard o segni e sintomi suggestivi di cheratite devono sottoporsi a un esame oftalmologico, come appropriato (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti con asma concomitante

I pazienti in trattamento con dupilumab che presentano anche asma concomitante non devono adeguare né interrompere i trattamenti per l'asma senza consultare il medico. I pazienti affetti da asma concomitante devono essere monitorati attentamente dopo l'interruzione di dupilumab.

Vaccinazioni

I vaccini vivi e vivi attenuati non devono essere somministrati in concomitanza con dupilumab poiché la sicurezza e l'efficacia clinica non sono state stabilite. Sono state valutate le risposte immunitarie al vaccino DTPA e al vaccino polisaccaride meningococcico (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda che i pazienti ripetano le immunizzazioni con vaccini vivi e vivi attenuati, in conformità alle vigenti linee guida sulle immunizzazioni prima del trattamento con dupilumab.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose da 200 mg, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Le risposte immunitarie alla vaccinazione sono state valutate nell'ambito di uno studio in cui i pazienti affetti da dermatite atopica sono stati trattati una volta a settimana per 16 settimane con 300 mg di dupilumab. Dopo 12 settimane di somministrazione di dupilumab, i pazienti sono stati vaccinati con un vaccino DTPa (cellule T-dipendente) e un vaccino meningococcico polisaccaridico (cellule T-indipendente); le risposte immunitarie sono state valutate 4 settimane più tardi. Le risposte anticorpali sia al vaccino antitetano sia a quello meningococcico polisaccaridico sono risultate simili nei pazienti trattati con dupilumab e in quelli trattati con placebo. Nello studio non sono state rilevate interazioni avverse tra uno dei vaccini non vivi e dupilumab.

Pertanto i pazienti che assumono dupilumab possono ricevere in concomitanza vaccini inattivati o non vivi. Per informazioni sui vaccini vivi vedere paragrafo 4.4.

In uno studio clinico su pazienti affetti da dermatite atopica, sono stati valutati gli effetti di dupilumab sulla farmacocinetica (PK) dei substrati del citocromo (CYP). I dati raccolti da questo studio non hanno indicato effetti clinicamente rilevanti di dupilumab sull'attività di CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9.

Non sono previsti effetti di dupilumab sulla farmacocinetica (PK) dei prodotti medicinali co-somministrati. Sulla base dell'analisi della popolazione, i prodotti medicinali comunemente co-somministrati non hanno avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di dupilumab nei pazienti con asma da moderato a severo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di dupilumab in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Dupilumab deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se dupilumab sia escreto nel latte materno o assorbito sistemicamente dopo l'ingestione. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con dupilumab tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Gli studi condotti sugli animali non hanno mostrato alcuna compromissione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dupilumab non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni in dermatite atopica, asma e CRSwNP sono reazioni al sito di iniezione (inclusi eritema, edema, prurito, dolore e gonfiore), congiuntivite, congiuntivite allergica, artralgia, herpes orale ed eosinofilia. Un'ulteriore reazione avversa di lividura in sede di iniezione è stata segnalata nell'EoE. Sono stati segnalati casi rari di malattia da siero/reazione simile alla malattia da siero, reazione anafilattica e cheratite ulcerosa (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

I dati sulla sicurezza di Dupilumab presentati nella Tabella 4 sono stati derivati principalmente da 12 studi randomizzati, controllati con placebo, che hanno incluso pazienti con dermatite atopica, asma e CRSwNP. Questi studi hanno coinvolto 4.206 pazienti che hanno ricevuto dupilumab e 2.326 pazienti che hanno ricevuto placebo durante il periodo controllato e sono rappresentativi del profilo di sicurezza complessiva di dupilumab.

Nella Tabella 4 sono elencate le reazioni avverse osservate negli studi clinici e/o dopo l'immissione in commercio riportate in base alla classificazione per sistemi e organi e in base alla relativa frequenza, utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 4: Elenco delle reazioni avverse

Classificazione MedDRA per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Comune	Congiuntivite* Herpes orale*
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Comune	Eosinofilia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Non comune Raro	Angioedema# Reazione anafilattica Malattia da siero Reazione simile alla malattia da siero
<i>Patologie dell'occhio</i>	Comune Non comune Raro	Congiuntivite allergica* Cheratite*# Blefarite*† Prurito oculare*† Occhio secco*† Cheratite ulcerosa*†#
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Non comune	Eruzione cutanea della faccia#
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Comune	Artralgia#
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Comune	Reazioni in sede di iniezione (inclusi eritema, edema, prurito, dolore, gonfiore e lividura)

* disturbi oculari e herpes orale si sono verificati prevalentemente negli studi nella dermatite atopica.

† le frequenze per prurito oculare, blefarite e occhio secco erano comuni e la cheratite ulcerosa era non comune negli studi sulla dermatite atopica.

#dalla segnalazione post-immissione in commercio.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità

A seguito della somministrazione di dupilumab sono stati riportati casi di malattia da siero/reazione simile alla malattia da siero e reazione anafilattica (vedere paragrafo 4.4).

Eventi correlati a congiuntivite e cheratite

La congiuntivite e la cheratite si sono verificate più frequentemente in pazienti con dermatite atopica che hanno ricevuto dupilumab rispetto a quelli che hanno assunto il placebo negli studi sulla dermatite atopica. La maggior parte dei pazienti con congiuntivite o cheratite era migliorata o stava migliorando durante il periodo di trattamento. Nello studio di estensione in aperto (Open-label Extension, OLE) a lungo termine a 3 anni sulla dermatite atopica (AD-1225), i tassi di congiuntivite e cheratite si sono mantenuti simili a quelli rilevati nel braccio con dupilumab negli studi sulla dermatite atopica controllati con placebo. Tra i pazienti con asma, la frequenza di congiuntivite e cheratite è stata bassa e simile tra dupilumab e placebo. Tra i pazienti con CRSwNP e Prurigo Nodulare (PN), la frequenza della congiuntivite era maggiore con dupilumab che con il placebo, anche se minore rispetto a quanto osservato nei pazienti con dermatite atopica. Non sono stati riportati casi di cheratite nei programmi di sviluppo nella CRSwNP o nella PN. Tra i pazienti con EoE, la frequenza di congiuntivite era bassa e simile tra i gruppi trattati con dupilumab e placebo. Non vi sono stati casi di cheratite nel programma di sviluppo dell'EoE (vedere paragrafo 4.4).

Eczema erpetico

L'eczema erpetico è stato riportato in <1 % dei gruppi trattati con dupilumab e in <1 % del gruppo con placebo negli studi in monoterapia sulla dermatite atopica negli adulti di 16 settimane. Nello studio a 52 settimane sulla dermatite atopica negli adulti trattati con dupilumab + TCS, l'eczema erpetico è stato riportato nello 0,2 % del gruppo trattato con dupilumab + TCS e nell'1,9 % del gruppo placebo + TCS. Tali tassi si sono mantenuti stabili a 3 anni nello studio OLE a lungo termine (AD-1225).

Eosinofilia

I pazienti trattati con dupilumab nelle indicazioni dermatite atopica, asma e CRSwNP presentavano un maggiore incremento medio iniziale della conta eosinofila dal basale rispetto ai pazienti trattati con placebo. Le conte eosinofile sono diminuite a livelli vicino al basale durante il trattamento dello studio e sono tornate al basale durante lo studio di estensione in aperto sulla sicurezza nell'asma (TRAVERSE). Alla settimana 20, i livelli medi di eosinofili nel sangue sono diminuiti al di sotto di quelli al basale e si sono mantenuti stabili nei 3 anni dello studio OLE a lungo termine (AD-1225). Nella PN, non è stato osservato alcun incremento nei valori medi di conta degli eosinofili nel sangue rispetto al placebo (PRIME e PRIME2). La conta media e mediana degli eosinofili ematici è scesa quasi al basale o è rimasta al di sotto dei livelli basali nell'EoE (Parti A e B del TREET) durante il trattamento dello studio.

L'eosinofilia emergente dal trattamento (≥ 5000 cellule/mcL) è stata riportata in <3 % dei pazienti trattati con dupilumab e <0,5 % nei pazienti trattati con placebo (studi SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST, VOYAGE, SINUS-24 e SINUS-52, PRIME e PRIME2, Parti A e B del TREET).

Infezioni

Negli studi clinici in monoterapia sulla dermatite atopica negli adulti di 16 settimane, sono state riportate infezioni gravi nell'1,0 % dei pazienti trattati con placebo e nello 0,5 % dei pazienti trattati con dupilumab. Nello studio CHRONOS a 52 settimane sulla dermatite atopica negli adulti, sono state riportate infezioni gravi nello 0,6 % dei pazienti trattati con placebo e nello 0,2 % dei pazienti trattati con dupilumab. I tassi delle infezioni gravi si sono mantenuti stabili a 3 anni nello studio OLE a lungo termine (AD-1225).

Non è stato osservato alcun aumento nell'incidenza complessiva di infezioni con dupilumab rispetto al placebo nel pool di sicurezza per gli studi clinici sull'asma. Nel pool di sicurezza di 24 settimane, sono state riportate infezioni gravi nell'1,0% dei pazienti trattati con dupilumab e nell'1,1% dei pazienti trattati con placebo. Nello studio QUEST di 52 settimane, sono state riportate infezioni gravi nell'1,3% dei pazienti trattati con dupilumab e nell'1,4% dei pazienti trattati con placebo.

Non è stato osservato alcun aumento di incidenza complessiva di infezioni con dupilumab rispetto al placebo nel pool di sicurezza per gli studi clinici nella CRSwNP. Nello studio SINUS-52 di 52 settimane, sono state segnalate infezioni gravi nell'1,3 % dei pazienti trattati con dupilumab e nell'1,3 % dei pazienti trattati con placebo.

Non è stato osservato alcun aumento nell'incidenza complessiva di infezioni con dupilumab rispetto al placebo nel pool di sicurezza per gli studi clinici nella PN. Nel pool di sicurezza, sono state segnalate infezioni gravi nell'1,3 % dei pazienti trattati con dupilumab e nell'1,3 % dei pazienti trattati con placebo.

L'incidenza complessiva di infezioni è stata numericamente maggiore con dupilumab (32,0%) rispetto al placebo (24,8%) nel pool di sicurezza per gli studi TREET EoE (Parti A e B). Nel pool di sicurezza di 24 settimane, sono state segnalate infezioni gravi nello 0,5% dei pazienti trattati con dupilumab e nello 0% dei pazienti trattati con placebo.

Immunogenicità

Come con tutte le proteine terapeutiche, anche con dupilumab esiste un potenziale di immunogenicità.

Le risposte anticorpali anti-farmaco (ADA) non hanno avuto in genere un impatto sull'esposizione, sulla sicurezza o sull'efficacia di dupilumab.

Circa il 5 % dei pazienti con dermatite atopica, asma o CRSwNP che hanno ricevuto dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane per 52 settimane ha sviluppato ADA a dupilumab; circa il 2 % ha mostrato risposte

ADA persistenti e circa il 2 % presentava anticorpi neutralizzanti. Risultati simili sono stati osservati in pazienti adulti con PN che hanno ricevuto dupilumab 300 mg Q2S per 24 settimane, nella popolazione pediatrica (da 6 a 11 anni di età) con dermatite atopica che ha ricevuto dupilumab 200 mg Q2S o 300 mg Q4S per 16 settimane e pazienti (da 6 a 11 anni di età) con asma che hanno ricevuto dupilumab 100 mg Q2S o 200 mg Q2S per 52 settimane. Sono state osservate analoghe risposte ADA nei pazienti adulti con dermatite atopica trattati con dupilumab nei 3 anni dello studio OLE a lungo termine (AD-1225).

Circa il 16 % dei pazienti adolescenti con dermatite atopica che hanno ricevuto dupilumab 300 mg o 200 mg Q2S per 16 settimane ha sviluppato anticorpi verso dupilumab; circa il 3 % ha mostrato risposte ADA persistenti e circa il 5 % presentava anticorpi neutralizzanti.

Circa il 9 % dei pazienti con asma che hanno ricevuto dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane per 52 settimane ha sviluppato anticorpi a dupilumab; circa il 4 % ha mostrato risposte ADA persistenti e circa il 4 % presentava anticorpi neutralizzanti.

Circa l'1% dei pazienti con EoE che ha ricevuto dupilumab 300 mg una volta a settimana o 300 mg una volta ogni due settimane per 24 settimane ha sviluppato anticorpi contro dupilumab; lo 0% ha mostrato risposte ADA persistenti e circa lo 0,5% aveva anticorpi neutralizzanti.

Indipendentemente dall'età o dalla popolazione, fino al 4 % dei pazienti nei gruppi placebo è risultato positivo agli anticorpi verso dupilumab; circa il 2 % ha mostrato risposte ADA persistenti e circa l'1 % presentava anticorpi neutralizzanti.

Meno dell'1 % di pazienti che hanno ricevuto dupilumab a regimi di dosaggio approvati ha mostrato risposte ADA ad alto titolo associate a ridotta esposizione ed efficacia. Inoltre c'è stato un paziente con malattia da siero e uno con reazione simile alla malattia da siero (<0,1 %) associata con ADA ad alto titolo (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Dermatite atopica

La sicurezza di dupilumab è stata valutata in uno studio in 250 pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni con dermatite atopica da moderata a severa (AD-1526). Il profilo di sicurezza di dupilumab in questi pazienti seguiti fino alla settimana 16 è stato simile al profilo di sicurezza degli studi negli adulti con dermatite atopica.

Asma

Un totale di 107 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con asma sono stati arruolati nello studio QUEST di 52 settimane. Il profilo di sicurezza osservato è stato simile a quello osservato negli adulti.

La sicurezza a lungo termine di dupilumab è stata valutata in 89 pazienti adolescenti arruolati in uno studio di estensione in aperto nell'asma da moderato a severo (TRAVERSE). In questo studio, i pazienti sono stati seguiti per un massimo di 96 settimane. Il profilo di sicurezza di dupilumab in TRAVERSE era coerente con il profilo di sicurezza osservato negli studi clinici registrativi nell'asma fino a 52 settimane di trattamento.

Nei bambini da 6 a 11 anni di età affetti da asma da moderato a severo (VOYAGE), la reazione indesiderata aggiuntiva di enterobiasi è stata segnalata nell'1,8% (5 pazienti) dei gruppi trattati con dupilumab e in nessuno del gruppo trattato con placebo. Tutti i casi di enterobiasi sono stati da lievi a moderati e i pazienti si sono ripresi con un trattamento antielmintico senza interruzione del trattamento con dupilumab.

Nei bambini da 6 a 11 anni di età con asma da moderato a severo, è stata riportata eosinofilia (eosinofili ematici ≥ 3.000 cellule/mcL o ritenuta dallo sperimentatore un evento avverso) nel 6,6% dei gruppi trattati con dupilumab e nello 0,7% del gruppo trattato con placebo. La maggior parte dei casi di eosinofilia era di entità da lieve a moderata e non associata a sintomi clinici. Questi casi sono stati transitori, sono diminuiti nel tempo e non hanno portato all'interruzione del trattamento con dupilumab.

EoE

Negli studi del TREET (Parti A e B) è stato coinvolto un totale di 99 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con EoE. Il profilo di sicurezza osservato era simile a quello degli adulti.

Sicurezza a lungo termine

Dermatite atopica

Il profilo di sicurezza di dupilumab + TCS (CHRONOS) in pazienti adulti con dermatite atopica fino alla settimana 52 è stato coerente con il profilo di sicurezza osservato alla settimana 16. La sicurezza a lungo termine di dupilumab è stata valutata in uno studio di estensione in aperto in pazienti da 6 a 17 anni di età con dermatite atopica da moderata a severa (AD-1434). Il profilo di sicurezza di dupilumab nei pazienti seguiti fino alla settimana 52 è stato simile al profilo di sicurezza osservato alla settimana 16 negli studi AD-1526 e AD-1652. Il profilo di sicurezza a lungo termine di dupilumab osservato nei bambini e negli adolescenti era coerente con quello osservato negli adulti con dermatite atopica.

Nello studio OLE di fase 3, multicentrico (AD-1225), è stata valutata la sicurezza a lungo termine di somministrazioni ripetute di dupilumab su 2.677 adulti con AD da moderata a severa esposti a un dosaggio settimanale di 300 mg (99,7 %), di cui 357 avevano completato almeno 148 settimane di studio. Il profilo di sicurezza a lungo termine osservato in questo studio nel corso dei 3 anni era in genere coerente con quello rilevato per dupilumab negli studi controllati.

Asma

Il profilo di sicurezza di dupilumab nello studio di sicurezza a lungo termine di 96 settimane (TRAVERSE) era coerente con il profilo di sicurezza osservato negli studi registrativi sull'asma fino a 52 settimane di trattamento.

CRSwNP

Il profilo di sicurezza di dupilumab negli adulti con CRSwNP fino alla settimana 52 era coerente con il profilo di sicurezza osservato alla settimana 24.

Esofagite eosinofila

Il profilo di sicurezza di dupilumab fino alla settimana 52 è stato generalmente sovrapponibile al profilo di sicurezza osservato alla settimana 24.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il **sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun trattamento specifico per il sovradosaggio di dupilumab. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e somministrare immediatamente l'appropriato trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri preparati dermatologici, preparati per dermatiti, escluso i corticosteroidi, Codice ATC: D11AH05

Meccanismo d'azione

Dupilumab è un anticorpo monoclonale IgG4 umano ricombinante che inibisce la trasduzione del segnale dell'interleuchina 4 e dell'interleuchina 13. Dupilumab inibisce la trasduzione del segnale IL-4 attraverso il recettore di tipo I (IL-4R α / γ c), ed entrambe le trasduzioni di segnale IL-4 e IL-13 attraverso il recettore di tipo II (IL-4R α /IL-13R α).

IL-4 e IL-13 sono fattori fondamentali di malattie infiammatorie umane di tipo 2 come la dermatite atopica e l'asma. Il blocco della via IL-4/IL-13 con dupilumab nei pazienti riduce molti dei mediatori dell'infiammazione di tipo 2.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici sulla dermatite atopica, il trattamento con dupilumab è stato associato a una diminuzione rispetto al basale delle concentrazioni dei biomarcatori immunitari di tipo 2, quali la *thymus and activation-regulated chemokine* (TARC/CCL17), le IgE totali sieriche e le IgE sieriche allergene specifiche. Durante il trattamento con dupilumab in adulti e adolescenti con dermatite atopica è stata osservata una riduzione della lattato deidrogenasi (LDH), un biomarcatore associato all'attività e alla gravità della dermatite atopica.

Nei pazienti adulti e adolescenti con asma, il trattamento con dupilumab rispetto al placebo ha ridotto marcatamente la FeNO e le concentrazioni circolanti di eotassina-3, IgE totali, IgE allergene-specifiche, TARC e periostina, i biomarcatori di tipo 2 valutati nelle sperimentazioni cliniche. Queste riduzioni nei biomarcatori infiammatori di tipo 2 erano paragonabili nei regimi da 200 mg una volta ogni due settimane e 300 mg una volta ogni due settimane. Nei pazienti pediatrici (di età compresa tra 6 e 11 anni) con asma, il trattamento con dupilumab rispetto al placebo ha ridotto marcatamente la FeNO e le concentrazioni circolanti di IgE totali, IgE allergene-specifiche e TARC, i biomarcatori di tipo 2 valutati nelle sperimentazioni cliniche. Questi marcatori risultavano vicini alla soppressione massima dopo 2 settimane di trattamento, fatta eccezione per le IgE, che sono scese più lentamente. Questi effetti sono stati costanti per l'intera durata del trattamento.

Efficacia e sicurezza clinica nella dermatite atopica

Adolescenti con dermatite atopica (età compresa tra 12 a 17 anni di età)

L'efficacia e la sicurezza di dupilumab in monoterapia nei pazienti adolescenti sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (AD-1526) in 251 pazienti adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con dermatite atopica (AD) da moderata a severa, definita dalla valutazione generale dello sperimentatore (Investigator's Global Assessment, IGA) con un punteggio ≥ 3 nella valutazione complessiva delle lesioni da AD su una scala di gravità da 0 a 4, dall'indice di gravità dell'eczema (Eczema Area and Severity Index, EASI) con un punteggio ≥ 16 su una scala da 0 a 72 e da un coinvolgimento minimo della superficie corporea (Body Surface Area, BSA) ≥ 10 %. I pazienti eleggibili arruolati in questo studio avevano dimostrato una risposta inadeguata alla terapia topica.

I pazienti hanno ricevuto dupilumab somministrato mediante iniezioni sottocutanee (SC) come: 1) una dose iniziale di 400 mg di dupilumab (due iniezioni da 200 mg) il giorno 1, seguita da 200 mg una volta ogni due settimane per i pazienti con peso al basale < 60 kg o una dose iniziale di 600 mg di dupilumab (due iniezioni da 300 mg) il giorno 1, seguita da 300 mg una volta ogni due settimane per i pazienti con peso al basale ≥ 60 kg; o 2) una dose iniziale di 600 mg di dupilumab (due iniezioni da 300 mg) il giorno 1, seguita da 300 mg ogni 4 settimane indipendentemente dal peso corporeo al basale; o 3) placebo corrispondente. Ai pazienti che avevano necessità di controllare sintomi intollerabili era consentito far uso di un "trattamento di salvataggio" a discrezione dello sperimentatore. I pazienti che hanno ricevuto il "trattamento di salvataggio" sono stati considerati non responder.

In questo studio, l'età media era pari a 14,5 anni, il peso medio era di 59,4 kg, il 41,0 % erano di sesso femminile, il 62,5 % erano bianchi, il 15,1 % erano asiatici e il 12,0 % erano neri. Al basale, il 46,2 % dei pazienti aveva un punteggio IGA basale di 3 (AD moderata), il 53,8 % dei pazienti aveva un punteggio

IGA basale di 4 (AD severa), il coinvolgimento BSA medio era 56,5 % e il 42,4 % dei pazienti avevano ricevuto immunosoppressori sistemici in precedenza. Inoltre, al basale, l'indice di gravità dell'eczema (Eczema Area and Severity Index, EASI) era 35,5, la media settimanale al basale della scala numerica di valutazione (Numerical Rating Scale, NRS) del prurito era 7,6, il punteggio medio al basale della valutazione dell'eczema orientata al paziente (Patient Oriented Eczema Measure, POEM) era 21,0 e il punteggio medio al basale dell'indice della qualità della vita nella dermatologia infantile (Children Dermatology Life Quality Index, CDLQI) era 13,6. Globalmente, il 92,0 % di pazienti aveva almeno una comorbilità allergica; il 65,6 % aveva rinite allergica, il 53,6 % aveva asma e il 60,8 % aveva allergie alimentari.

Gli endpoint co-primari sono stati la percentuale di pazienti con IGA 0 o 1 (“guarito” o “quasi guarito”) con un miglioramento di almeno 2 punti e la percentuale di pazienti con un miglioramento di EASI-75 (almeno il 75 % nell'EASI) alla settimana 16 rispetto al basale.

Risposta clinica

I risultati di efficacia alla settimana 16 per lo studio sulla dermatite atopica negli adolescenti sono presentati nella Tabella 5.

Tabella 5: Risultati di efficacia di dupilumab nello studio sulla dermatite atopica negli adolescenti alla settimana 16 (FAS)

	AD-1526(FAS) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (<60 kg) e 300 mg (≥60 kg) una volta ogni due settimane
Pazienti randomizzati	85^a	82^a
IGA 0 o 1 ^b , % responder ^c	2,4%	24,4% ^d
EASI-50, % responder ^c	12,9%	61,0% ^d
EASI-75, % responder ^c	8,2%	41,5% ^d
EASI-90, % responder ^c	2,4%	23,2% ^d
EASI, variazione % media dei LS rispetto al basale, (+/-SE)	-23,6% (5,49)	-65,9% ^d (3,99)
Scala NRS del prurito: variazione % media dei LS rispetto al basale (+/-SE)	-19,0% (4,09)	-47,9% ^d (3,43)
Scala NRS del prurito (miglioramento ≥ 4 punti), % responder ^c	4,8%	36,6% ^d
CDLQI, variazione media dei LS rispetto al basale (+/-SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 ^d (0,50)
CDLQI (miglioramento ≥ 6 punti), % di soggetti rispondenti	19,7%	60,6% ^e
POEM, variazione media dei LS rispetto al basale (+/-SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 ^d (0,76)
POEM (miglioramento ≥ 6 punti), % di responder	9,5%	63,4% ^e

^a il set completo dell'analisi (full analysis set, FAS) comprende tutti i pazienti randomizzati.

^b il soggetto responder è stato definito come un paziente con IGA 0 o 1 ("guarito" o "quasi guarito") con una riduzione ≥ 2 punti su una scala IGA 0-4.

^c i pazienti che hanno ricevuto un "trattamento di salvataggio" o con dati mancanti sono stati considerati non responder (58,8 % e 20,7 % nel braccio placebo e nel braccio dupilumab, rispettivamente).

^d valore $p < 0,0001$ (statisticamente significativo rispetto al placebo con aggiustamento per molteplicità)

^e valore p nominale $< 0,0001$

Una percentuale maggiore di pazienti randomizzati con placebo ha ricevuto un trattamento di salvataggio (corticosteroidi topici, corticosteroidi sistemici o immunosoppressori sistemici non steroidei) rispetto al gruppo trattato con dupilumab (58,8 % e 20,7 %, rispettivamente).

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti randomizzati a dupilumab ha ottenuto un rapido miglioramento nella scala NRS del prurito rispetto a placebo (definito come miglioramento ≥ 4 punti sin dalla settimana 4; $p < 0,001$ nominale) e la percentuale di pazienti responder sulla scala del prurito NRS ha continuato ad aumentare durante tutto il periodo di trattamento

Il gruppo trattato con dupilumab ha registrato un significativo miglioramento dei sintomi riferiti dal paziente e dell'impatto della dermatite atopica sul sonno e sulla qualità della vita correlata alla salute come misurato dai punteggi POEM e CDLQI alla settimana 16 rispetto al placebo.

L'efficacia a lungo termine di dupilumab in pazienti adolescenti con AD da moderata a severa che avevano partecipato a sperimentazioni cliniche precedenti di dupilumab è stata valutata in uno studio di estensione in aperto (AD-1434). I dati di efficacia scaturiti da questo studio suggeriscono che il beneficio clinico ottenuto alla settimana 16 è stato mantenuto fino alla settimana 52.

Pazienti pediatrici (da 6 a 11 anni di età)

L'efficacia e la sicurezza di dupilumab in pazienti pediatrici in concomitanza con TCS sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (AD-1652) in 367 soggetti di età compresa tra 6 e 11 anni, con AD severa definita mediante un punteggio IGA di 4 (scala da 0 a 4), un punteggio EASI ≥ 21 (scala da 0 a 72), e un coinvolgimento minimo BSA ≥ 15 %. I pazienti eleggibili arruolati in questo studio avevano dimostrato una precedente risposta inadeguata alla terapia topica. L'arruolamento è stato stratificato mediante il peso al basale (<30 kg; ≥ 30 kg).

I pazienti nel gruppo dupilumab Q2S + TCS con peso al basale <30 kg hanno ricevuto una dose iniziale di 200 mg il giorno 1, seguita da 100 mg Q2S dalla settimana 2 alla settimana 14, e i pazienti con peso al basale ≥ 30 kg hanno ricevuto una dose iniziale di 400 mg il giorno 1, seguita da 200 mg Q2S dalla settimana 2 alla settimana 14. I pazienti nel gruppo dupilumab Q4S + TCS hanno ricevuto una dose iniziale di 600 mg il giorno 1, seguita da 300 mg Q4S dalla settimana 4 alla settimana 12, indipendentemente dal peso.

In questo studio, l'età media era pari a 8,5 anni, il peso mediano era di 29,8 kg, il 50,1 % dei pazienti erano di sesso femminile, il 69,2 % erano bianchi, il 16,9 % erano neri e il 7,6 % erano asiatici. Al basale, il coinvolgimento BSA medio era 57,6 % e il 16,9 % aveva ricevuto immunosoppressori sistemici in precedenza. Inoltre, al basale il punteggio EASI medio era 37,9, e la media settimanale del punteggio del peggior prurito giornaliero era 7,8 su una scala da 0 a 10, il punteggio SCORAD medio al basale era 73,6, il punteggio POEM al basale era 20,9, e il CDLQI medio al basale era 15,1. Globalmente, il 91,7 % dei soggetti aveva almeno una comorbilità allergica; il 64,4 % aveva allergie alimentari, il 62,7 % aveva altre allergie, il 60,2 % aveva rinite allergica e il 46,7 % aveva asma.

L'endpoint co-primario era la percentuale di pazienti con IGA 0 o 1 ("guarito" o "quasi guarito") un miglioramento di almeno 2 punti e la percentuale di pazienti con EASI-75 (miglioramento di almeno il 75 % in EASI), dal basale alla settimana 16.

Risposta clinica

La Tabella 6 presenta i risultati per stratificazione di peso al basale per i regimi di dose approvati.

TABELLA 6: Risultati di efficacia di dupilumab con TCS concomitanti nello studio AD-1652 alla settimana 16 (FAS)^a

	Dupilumab 300 mg Q4S ^d + TCS	Placebo +TCS	Dupilumab 200 mg Q2S ^e + TCS	Placebo + TCS
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 or 1 ^b , % responder ^c	32,8% ^f	11,4%	39,0% ^h	9,7%
EASI-50, % responder ^c	91,0% ^f	43,1%	86,4% ^g	43,5%
EASI-75, % responder ^c	69,7% ^f	26,8%	74,6% ^g	25,8%
EASI-90, % responder ^c	41,8% ^f	7,3%	35,6% ^h	8,1%
EASI, variazione % media dei LS rispetto al basale (+/-SE)	-82,1% ^f (2,37)	-48,6% (2,46)	-80,4% ^g (3,61)	-48,3% (3,63)
Scala NRS prurito: variazione % media dei LS rispetto al basale (+/- SE)	-54,6% ^f (2,89)	-25,9% (2,90)	-58,2% ^g (4,01)	-25,0% (3,95)
Scala NRS del prurito (miglioramento ≥ 4 punti), % responder ^c	50,8% ^f	12,3%	61,4% ^g	12,9%
CDLQI, variazione media dei LS rispetto al basale (+/-SE)	-10,6 ^f (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 ^g (0,63)	-5,6 (0,66)

CDLQI, (miglioramento ≥ 6 punti), % responder	77,3% ^g	38,8%	80,8% ^g	35,8%
POEM, variazione media dei LS rispetto al basale (+/- SE)	-13,6 ^f (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 ^g (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, (miglioramento ≥ 6 punti), % di responder	81,7 % ^g	32,0 %	79,3% ^g	31,1%

^a il set completo dell'analisi (full analysis set, FAS) comprende tutti i pazienti randomizzati.

^b il soggetto responder è stato definito come un paziente con IGA 0 o 1 ("guarito" o "quasi guarito").

^c i pazienti che hanno ricevuto un "trattamento di salvataggio" o con dati mancanti sono stati considerati non responder.

^d al giorno 1, i pazienti hanno ricevuto 600 mg di dupilumab (vedere paragrafo 5.2).

^e al giorno 1, i pazienti hanno ricevuto 400 mg (peso al basale ≥ 30 kg) di dupilumab.

^fvalore $p < 0,0001$ (statisticamente significativo rispetto al placebo con aggiustamento per molteplicità)

^gvalori p nominali $< 0,0001$

^hvalore p nominale = 0,0002

Una percentuale maggiore di pazienti randomizzati a dupilumab + TCS ha ottenuto un miglioramento nella NRS del massimo prurito rispetto a placebo + TCS (definito come miglioramento ≥ 4 punti alla settimana 4).

I gruppi trattati con dupilumab hanno registrato un significativo miglioramento dei sintomi riferiti dal paziente, dell'impatto dell'AD sul sonno e sulla qualità della vita correlata alla salute come misurato dai punteggi POEM e CDLQI alla settimana 16 rispetto al placebo.

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine di dupilumab + TCS in pazienti pediatriche con dermatite atopica da moderata a severa che avevano partecipato a sperimentazioni cliniche precedenti di dupilumab + TCS sono state valutate in uno studio di estensione in aperto (AD-1434). I dati di efficacia scaturiti da questa sperimentazione suggeriscono che il beneficio clinico ottenuto alla settimana 16 è stato mantenuto fino alla settimana 52. Alcuni pazienti che hanno ricevuto dupilumab 300 mg una volta ogni 4 settimane + TCS hanno mostrato un ulteriore beneficio clinico quando sono passati a dupilumab 200 mg una volta ogni 2 settimane + TCS. Il profilo di sicurezza di dupilumab nei pazienti seguiti fino alla settimana 52 è stato simile al profilo di sicurezza osservato alla settimana 16 negli studi AD-1526 e AD-1652.

Adulti con dermatite atopica

Per dati clinici in pazienti adulti con dermatite atopica, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di dupilumab 300 mg.

Efficacia e sicurezza clinica nell'asma

Il programma di sviluppo per l'asma includeva tre studi multicentrici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, a gruppi paralleli (DRI12544, QUEST e VENTURE) di durata compresa tra 24 e 52 settimane, che ha coinvolto un totale di 2.888 pazienti di età pari o superiore ai 12 anni. I pazienti sono stati arruolati senza un livello minimo necessario al basale di eosinofili ematici o di altri biomarcatori infiammatori di tipo 2 (ad es. FeNO o IgE). Le linee guida di trattamento dell'asma definiscono l'infiammazione di tipo 2 come eosinofilia ≥ 150 cellule/mcL e/o FeNO ≥ 20 ppb. In DRI12544 e QUEST, le analisi di sottogruppi prespecificati includeva eosinofili ematici ≥ 150 e ≥ 300 cellule/mcL, FeNO ≥ 25 e ≥ 50 ppb.

DRI12544 era uno studio di determinazione della dose di 24 settimane che includeva 776 pazienti di età pari o superiore ai 18 anni. Dupilumab è stato valutato rispetto al placebo in pazienti adulti con asma da moderato a severo che assumevano un corticosteroide per via inalatoria a un dosaggio da medio ad alto e un beta-agonista ad azione prolungata. L'endpoint primario era la variazione del FEV₁ (L) rispetto al basale alla settimana 12. È stato anche determinato il tasso annualizzato di eventi di esacerbazione asmatica severa durante il periodo di trattamento controllato con placebo di 24 settimane. I risultati sono stati valutati nella popolazione complessiva (indipendentemente da un livello minimo basale di eosinofili o di altri biomarcatori infiammatori di tipo 2) e nei sottogruppi in base alla conta degli eosinofili ematici al basale.

QUEST era uno studio di conferma di 52 settimane che includeva 1.902 pazienti di età pari o superiore ai 12 anni. Dupilumab rispetto al placebo è stato valutato in 107 pazienti adolescenti e 1.795 adulti con asma persistente che assumevano corticosteroidi per via inalatoria (ICS) a un dosaggio da medio ad alto e un secondo farmaco di controllo. I pazienti che necessitavano di un terzo farmaco di controllo sono stati ammessi a questo studio. Gli endpoint primari erano il tasso annualizzato di eventi di esacerbazione severa durante il periodo controllato con placebo di 52 settimane e la variazione rispetto al basale del FEV₁ pre-broncodilatatore alla settimana 12 nella popolazione complessiva (indipendentemente da un livello basale minimo di eosinofili o di altri biomarcatori infiammatori di tipo 2) e nei sottogruppi in base alla conta degli eosinofili ematici e alla FeNO al basale.

VENTURE era uno studio di riduzione dei corticosteroidi orali (OCS) di 24 settimane su 210 pazienti con asma indipendentemente da un livello basale minimo di eosinofili o di altri biomarcatori di tipo 2 che richiedevano corticosteroidi per via orale una volta al giorno in aggiunta all'uso regolare di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, insieme a un farmaco di controllo aggiuntivo. La dose di OCS è stata ottimizzata durante il periodo di screening. I pazienti hanno continuato a ricevere il loro attuale medicinale per l'asma durante lo studio; tuttavia la dose di OCS è stata ridotta ogni 4 settimane durante la fase di riduzione dei OCS (settimana 4-20), pur mantenendo il controllo dell'asma. L'endpoint primario era la riduzione percentuale della dose di corticosteroidi orali valutata nella popolazione complessiva, basata su un confronto tra la dose di corticosteroidi orali dalla settimana 20 alla 24, che ha consentito un mantenimento del controllo dell'asma, e la dose ottimizzata in precedenza (al basale) di corticosteroidi orali.

I dati demografici e le caratteristiche al basale di questi 3 studi sono forniti nella Tabella 7 di seguito.

Tabella 7: Dati demografici e caratteristiche al basale degli studi sull'asma

Parametro	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n=210)
Età media (anni) (DS)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% femmine	63,1	62,9	60,5
% bianchi	78,2	82,9	93,8
Durata dell'asma (anni), media ± DS	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Mai stati fumatori, (%)	77,4	80,7	80,5
Media delle esacerbazioni nell'anno precedente ± DS	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Uso di ICS ad alto dosaggio (%) ^a	49,5	51,5	88,6
FEV ₁ (L) pre-dose al basale ± DS	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Percentuale media prevista del FEV ₁ al basale (%) (± DS)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% di reversibilità (± DS)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Punteggio medio ACQ-5 (± DS)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Punteggio medio AQLQ (± DS)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Percentuale globale di dermatite atopica nell'anamnesi medica (DA %; 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)
FeNO media ppb (± DS)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% di pazienti con FeNO ppb ≥25	49,9	49,6	54,3
≥50	21,6	20,5	25,2
IgE medie totali UI/mL (± DS)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Conta eosinofila basale media (± DS) cellule/mcL	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% di pazienti con EOS ≥150 cellule/mcL	77,8	71,4	71,4
≥300 cellule/mcL	41,9	43,7	42,4

ICS = corticosteroide per via inalatoria; FEV₁ = Volume espiratorio forzato in 1 secondo; ACQ-5 = Questionario di controllo dell'asma, versione a 5 elementi; AQLQ = Questionario sulla qualità della vita con l'asma; DA = dermatite atopica; NP = poliposi nasale; AR = rinite allergica; FeNO = frazione espiratoria dell'ossido nitrico; EOS = eosinofili ematici

^ala popolazione per gli studi clinici sull'asma con dupilumab includeva dosaggi medi e alti di ICS. La dose media di ICS è stata definita come pari a 500 mcg di fluticasone o equivalente al giorno.

Esacerbazioni

Nella popolazione complessiva di DRI12544 e QUEST, i soggetti che hanno ricevuto dupilumab 200 mg o 300 mg a settimane alterne hanno registrato riduzioni significative nel tasso di esacerbazioni asmatiche gravi rispetto al placebo. Si sono verificate riduzioni maggiori delle esacerbazioni nei soggetti con livelli più alti di biomarcatori infiammatori di tipo 2 al basale, come gli eosinofili ematici e il FeNO (Tabella 8 e 9).

Tabella 8: Tasso di esacerbazioni gravi in DRI12544 e QUEST (livelli degli eosinofili ematici al basale ≥ 150 e ≥ 300 cellule/mcL)

Trattamento	Conta eosinofila al basale							
	≥ 150 cellule/mcL				≥ 300 cellule/mcL			
	Esacerbazioni per anno			Riduzione in %	Esacerbazioni per anno			Riduzione in %
N	Tasso (IC al 95%)	Rapporto tra tassi (IC al 95%)	N		Tasso (IC al 95%)	Rapporto tra tassi (IC al 95%)		
Tutte le esacerbazioni gravi								
Studio DRI12544								
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	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 una volta ogni due settimane	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)		
Studio QUEST								
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	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 una volta ogni due settimane	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 valore p = 0,0003, ^bvalore p = 0,0001, ^cvalore p = 0,0116, ^dvalore p = 0,0024, ^evalore p <0,0001 (tutti statisticamente significativi rispetto al placebo con aggiustamento per molteplicità); ^fvalore p nominale < 0,0001

Tabella 9: Tasso di esacerbazioni gravi in QUEST definito dai sottogruppi FeNO al basale

Trattamento	Esacerbazioni per anno			Percentuale di riduzione
	N	Tasso (IC al 95%)	Rapporto tra tassi (IC al 95%)	
FeNO \geq25 ppb				
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	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 una volta ogni due settimane	310	0,43 (0,35; 0,54)	0,39 (0,28; 0,54) ^a	61%
Placebo	172	1,12 (0,88; 1,43)		
FeNO \geq50 ppb				
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	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 una volta ogni due settimane	124	0,39 (0,27; 0,558)	0,31 (0,19; 0,49) ^a	69%
Placebo	75	1,27 (0,90; 1,80)		

^a valore p nominale <0,0001

In un'analisi raggruppata di DRI12544 e QUEST, i ricoveri in ospedale e/o le visite di pronto soccorso dovute a esacerbazioni gravi sono diminuite rispettivamente del 25,5 % e del 46,9 % con dupilumab 200 mg e 300 mg a settimane alterne.

Funzionalità polmonare

Sono stati osservati incrementi clinicamente significativi nel FEV₁ pre-broncodilatatore alla settimana 12 in DRI12544 e QUEST. Si sono verificati miglioramenti del FEV₁ maggiori nei soggetti con livelli più alti di biomarcatori infiammatori di tipo 2 al basale, come gli eosinofili ematici e il FeNO (Tabella 10 e 11).

Sono stati osservati miglioramenti significativi nel FEV₁ dalla settimana 2 dopo la prima dose di dupilumab per entrambi i dosaggi da 200 mg e 300 mg e sono stati mantenuti fino alla settimana 24 in DRI12544 e alla settimana 52 in QUEST (vedere la Figura 1).

Figura 1: Variazione media dal basale nel FEV₁ (L) pre-broncodilatatore nel tempo (eosinofili al basale ≥ 150 e ≥ 300 cellule/mcL e FeNO ≥ 25 ppb) in QUEST

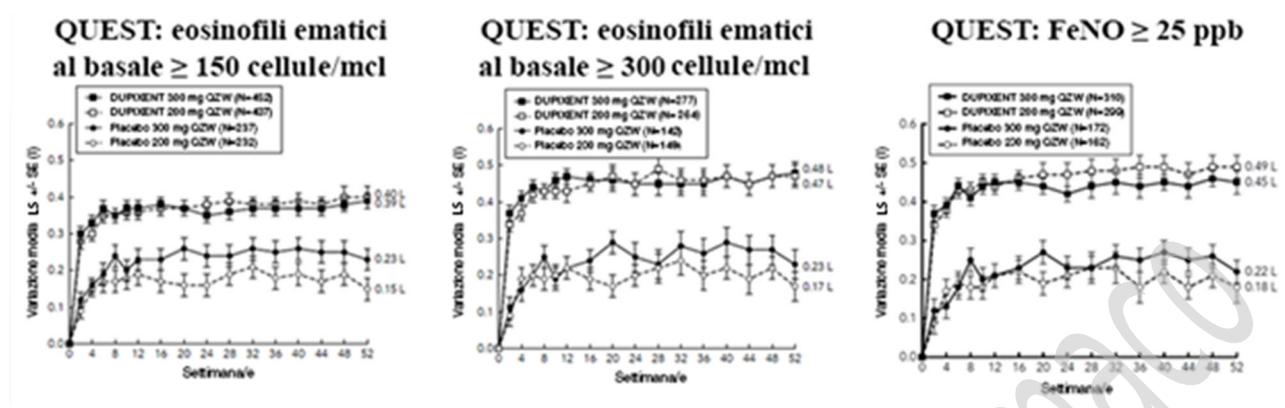


Tabella 10: Variazione media dal basale nel FEV₁ pre-broncodilatatore alla settimana 12 in DRI12544 e QUEST (livelli degli eosinofili ematici al basale ≥ 150 e ≥ 300 cellule/mcL)

Trattamento	Eosinofili ematici al basale					
	≥ 150 cellule/mcL			≥ 300 cellule/mcL		
	N	Δ medio dei LS dal basale L (%)	Media LS Differenza verso placebo (IC al 95%)	N	Δ medio dei LS dal basale L (%)	Media LS Differenza verso placebo (IC al 95%)
Studio DRI12544						
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	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 una volta ogni due settimane	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)	
Studio QUEST						
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	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 una volta ogni due settimane	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 valore p <0,0001, ^b valore p = 0,0004, ^c valore p = 0,0008, ^d valore p = 0,0063, ^e valore p <0,0001 (tutti statisticamente significativi rispetto al placebo con aggiustamento per molteplicità); ^f valore p nominale < 0,0001

Tabella 11: Variazione media dal basale nel pre-broncodilatatore FEV₁ alle Settimane 12 e 52 in QUEST per sottogruppi FeNO al basale

Trattamento	N	Alla settimana 12		Alla settimana 52	
		Δ medio dei LS dal basale L (%)	Media LS Differenza rispetto al placebo (IC al 95%)	Δ medio dei LS dal basale L (%)	Media LS Differenza verso placebo (IC al 95%)
FeNO ≥25 ppb					
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	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 una volta ogni due settimane	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 una volta ogni due settimane	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 una volta ogni due settimane	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 Valore p nominale <0,0001

Qualità della vita/Esiti riferiti dal paziente nell'asma

Sono stati analizzati gli endpoint secondari pre-specificati dei tassi di *responder* a ACQ-5 e AQLQ (S) a 24 settimane (DRI12544 e VENTURE) e a 52 settimane (QUEST, Tabella 12). Il tasso di *responder* è stato definito come un miglioramento nel punteggio di almeno 0,5 (scala di intervallo 0-6 per ACQ-5 e 1-7 per AQLQ (S)). Sono stati osservati miglioramenti di ACQ-5 e AQLQ (S) a partire dalla settimana 2 e si sono mantenuti per 24 settimane nello studio DRI12544 e per 52 settimane nello studio QUEST. Risultati simili sono stati osservati in VENTURE.

Tabella 12: Tassi di responder a ACQ-5 e AQLQ(S) alla Settimana 52 in QUEST

PRO	Trattamento	EOS ≥150 cellule/mcL		EOS ≥300 cellule/mcL		FeNO ≥25 ppb	
		N	Tasso di responder (%)	N	Tasso di responder (%)	N	Tasso di responder (%)
ACQ-5	Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

Studio di riduzione dei corticosteroidi orali (VENTURE)

VENTURE ha valutato l'effetto di dupilumab sulla riduzione dell'uso di corticosteroidi orali (OCS) di mantenimento. Le caratteristiche al basale sono presentate nella Tabella 7. Tutti i pazienti erano in trattamento con corticosteroidi orali da almeno 6 mesi prima dell'inizio dello studio. L'uso medio al basale di corticosteroidi orali era di 11,75 mg nel gruppo placebo e di 10,75 mg nel gruppo che ha ricevuto dupilumab.

In questo studio di 24 settimane, le esacerbazioni dell'asma (definite come aumento temporaneo della dose di corticosteroidi orali per almeno 3 giorni) sono diminuite del 59 % nei soggetti che ricevevano dupilumab rispetto a quelli trattati con placebo (tasso annualizzato 0,65 e 1,60 rispettivamente per i gruppi dupilumab e placebo; rapporto dei tassi 0,41 [IC al 95 % 0,26, 0,63]) e il miglioramento del FEV₁ pre-broncodilatatore dal basale alla settimana 24 è risultato maggiore nei soggetti che ricevevano dupilumab rispetto a quelli trattati con placebo (differenza della media dei LS per dupilumab rispetto al placebo pari a 0,22 l [IC al 95 %: da 0,09 a 0,34 l]). Gli effetti sulla funzionalità polmonare e sulla riduzione degli steroidi orali e la riduzione delle esacerbazioni erano simili, indipendentemente dai livelli basali dei biomarcatori infiammatori di tipo 2 (ad es. eosinofili ematici, FeNO). Inoltre, in VENTURE sono stati valutati anche ACQ-5 e AQLQ (S), che hanno evidenziato miglioramenti simili a quelli dello studio QUEST.

I risultati per VENTURE in base ai biomarcatori al basale sono presentati nella Tabella 13.

Tabella 13. Effetto di dupilumab sulla riduzione della dose dei OCS, VENTURE (livelli degli eosinofili ematici al basale ≥ 150 e ≥ 300 cellule/mcL e FeNO ≥ 25 ppb)

	EOS ematici al basale ≥ 150 cellule/mcL		EOS ematici al basale ≥ 300 cellule/mcL		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane N=81	Placebo N=69	Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane N=48	Placebo N=41	Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane N=57	Placebo N=57
Endpoint primario (settimana 24)						
Riduzione percentuale dei OCS rispetto al basale						
Riduzione percentuale media complessiva rispetto al basale (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Differenza (% [IC al 95%]) (Dupilumab rispetto a placebo)	29,39 ^b (15,67; 43,12)		36,83 ^b (18,94; 54,71)		34,53 ^b (19,08; 49,97)	
Riduzione percentuale mediana nella dose giornaliera di OCS rispetto al basale	100	50	100	50	100	50
Riduzione percentuale rispetto al basale						
100%	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
$\geq 90\%$	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
$\geq 75\%$	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
$\geq 50\%$	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
Nessuna riduzione o qualsiasi aumento della dose di OCS o uscita dallo studio	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Endpoint secondario (settimana 24)^a						
Percentuale di pazienti che raggiunge una riduzione della dose di OCS fino a <5 mg/die	77	44	84	40	79	34
Odds ratio (IC al 95%)	4,29 ^c (2,04; 9,04)		8,04 ^d (2,71; 23,82)		7,21 ^b (2,69; 19,28)	

^a stime del modello per regressione logistica

^b valore p nominale $<0,0001$

^c valore p nominale $=0,0001$

^d valore p nominale $=0,0002$

Studio di estensione a lungo termine (TRVERSE)

La sicurezza a lungo termine di dupilumab in 2.193 adulti e 89 adolescenti con asma da moderato a severo, inclusi 185 adulti con asma dipendente da corticosteroidi orali, che avevano partecipato a precedenti studi clinici su dupilumab (DRI12544, QUEST e VENTURE), è stata valutata nello studio di estensione in aperto (TRVERSE) (vedere paragrafo 4.8). L'efficacia è stata misurata come endpoint secondario, era simile ai

risultati osservati negli studi clinici registrativi ed è stata mantenuta fino a 96 settimane. Negli adulti con asma dipendente da corticosteroidi orali, è stata osservata una riduzione sostenuta delle esacerbazioni e un miglioramento della funzione polmonare fino a 96 settimane, nonostante la diminuzione o l'interruzione della dose di corticosteroidi orali.

Studio su pazienti pediatriche (da 6 a 11 anni di età; VOYAGE)

L'efficacia e la sicurezza di dupilumab nei pazienti pediatriche sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (VOYAGE) di 52 settimane condotto su 408 pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni, affetti da asma da moderato a severo trattati con ICS a dose media o alta e un farmaco di controllo o ICS ad alta dose in monoterapia. I pazienti sono stati randomizzati a dupilumab (N=273) o al placebo corrispondente (N=135) a settimane alterne in base al peso corporeo ≤ 30 kg o >30 kg, rispettivamente. L'efficacia è stata valutata in popolazioni con infiammazione di tipo 2, definita come livelli di eosinofili ematici ≥ 150 cellule/mcL o FeNO ≥ 20 ppb.

L'endpoint primario era il tasso annualizzato di eventi di esacerbazione grave durante il periodo controllato con placebo di 52 settimane e l'endpoint secondario principale era la variazione rispetto al basale della percentuale del FEV₁ pre-broncodilatatore previsto alla settimana 12. Ulteriori endpoint secondari includevano la variazione media rispetto al basale e i tassi di risposta nei punteggi ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA.

I dati demografici e le caratteristiche al basale per VOYAGE sono forniti nella Tabella 14 di seguito.

Tabella 14. Caratteristiche demografiche e basali per VOYAGE

Parametro	EOS ≥ 150 cellule/mcL o FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOS ≥ 300 cellule/mcL (N = 259)
Età media (anni) (DS)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% femmine	34,3	32,8
% bianchi	88,6	87,3
Peso corporeo medio (kg)	36,09	35,94
Media delle esacerbazioni nell'anno precedente (\pm DS)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
Dose di ICS (%)		
Media	55,7	54,4
Alta	43,4	44,4
FEV ₁ (L) pre-dose al basale (\pm DS)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Percentuale media del FEV1 (%) previsto (\pm DS)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
% media di reversibilità (\pm DS)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Punteggio medio ACQ-7-IA (\pm DS)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Punteggio PAQLQ(S)-IA medio (\pm DS)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Percentuale globale di dermatite atopica nell'anamnesi medica (AD %; AR %)	94 (38,9; 8,6)	96,5 (44,4; 85,7)

Tabella 14. Caratteristiche demografiche e basali per VOYAGE

Parametro	EOS ≥ 150 cellule/mcL o FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOS ≥ 300 cellule/mcL (N = 259)
IgE mediane totali UI/mL (± DS)	905,52 (1.140,41)	1.077,00 (1.230,83)
FeNO media ppb (± DS)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% di pazienti con FeNO ≥ 20 ppb	58	64,1
Conta eosinofila basale media (± DS) cellule/mcL	570 (380)	710 (360)
% di pazienti con EOS ≥ 150 cellule/mcL	94,6	0
≥ 300 cellule/mcL	74	100

ICS = corticosteroidi per via inalatoria (Inhaled Corticosteroid); FEV₁ = volume espiratorio forzato (Forced Expiratory Volume) in 1 secondo; ACQ-7-IA = Questionario a 7 item sul controllo dell'asma somministrato dall'intervistatore (Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered); PAQLQ(S)-IA = Questionario sulla qualità della vita nell'asma pediatrica con attività standardizzate somministrato dall'intervistatore (Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities- Interviewer Administered); AD = dermatite atopica; RA = rinite allergica; EOS = eosinofili ematici; FeNO = frazione esalata di ossido nitrico (Fraction of exhaled Nitric Oxide)

Dupilumab ha ridotto significativamente il tasso annualizzato di eventi di grave esacerbazione dell'asma durante il periodo di trattamento di 52 settimane rispetto al placebo nella popolazione con infiammazione di tipo 2 e nella popolazione definita da eosinofili ematici al basale ≥ 300 cellule/mcL o FeNO al basale ≥ 20 ppb. Alla settimana 12 sono stati osservati miglioramenti clinicamente significativi nella percentuale prevista di FEV₁ pre-broncodilatatore. Sono stati osservati miglioramenti anche per ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA alla settimana 24 ed erano mantenuti alla settimana 52. Sono stati osservati tassi maggiori di responder per ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA rispetto al placebo alla settimana 24. I risultati di efficacia per VOYAGE sono presentati nella Tabella 15.

Nella popolazione con infiammazione di tipo 2, la variazione della media dei LS rispetto al basale nel FEV₁ pre-broncodilatatore alla settimana 12 era pari a 0,22 L nel gruppo con dupilumab e 0,12 L nel gruppo con placebo, con una differenza della media dei LS rispetto al placebo pari a 0,10 L (intervallo di confidenza [IC] al 95%: 0,04, 0,16). L'effetto del trattamento è stato mantenuto nel periodo di trattamento di 52 settimane, con una differenza della media dei LS rispetto al placebo alla settimana 52 pari a 0,17 L (IC al 95%: 0,09, 0,24).

Nella popolazione definita come eosinofili ematici al basale ≥ 300 cellule/mcL, la variazione della media dei LS rispetto al basale nel FEV₁ pre-broncodilatatore alla settimana 12 era pari a 0,22 L nel gruppo con dupilumab e 0,12 L nel gruppo con placebo, con una differenza della media dei LS rispetto al placebo pari a 0,10 L (IC al 95%: 0,03, 0,17). L'effetto del trattamento è stato mantenuto nel periodo di trattamento di 52 settimane, con una differenza della media dei LS rispetto al placebo alla settimana 52 pari a 0,17 L (IC al 95%: 0,09, 0,26).

In entrambe le popolazioni di efficacia primaria, è stato osservato un rapido miglioramento di FEF_{25-75%} e FEV₁/FVC (l'insorgenza di una differenza è stata osservata già alla settimana 2) e si è mantenuto nel periodo di trattamento di 52 settimane, vedere Tabella 15.

Tabella 15: Tasso di esacerbazioni gravi, variazione media rispetto al basale dei tassi di responder in FEV₁, ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA in VOYAGE

Trattamento	EOS ≥ 150 cellule/mcL o FeNO ≥ 20 ppb			EOS ≥ 300 cellule/mcL			FeNO ≥20 ppb		
Tasso annualizzato di esacerbazioni gravi nell'arco di 52 settimane									
	N	Rapporto (IC al 95%)	Rapporto tra tassi (IC al 95%)	N	Rapporto (IC al 95%)	Rapporto tra tassi (IC al 95%)	N	Rapporto (IC al 95%)	Rapporto tra tassi (IC al 95%)
Dupilumab 100 mg Q2S (<30 kg)/ 200 mg una volta ogni due settimane (≥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)	
Variazione media rispetto al basale della percentuale del FEV₁ previsto alla settimana 12									
	N	Δ media dei LS dal basale	Differenza della media dei LS rispetto al placebo (IC al 95%)	N	Δ media dei LS dal basale	Differenza della media dei LS rispetto al placebo (IC al 95%)	N	Δ media dei LS dal basale	Differenza della media dei LS rispetto al placebo (IC al 95%)
Dupilumab 100 mg Q2S (<30 kg)/ 200 mg una volta ogni due settimane (≥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	
Variazione media rispetto al basale della percentuale del FEV₁ del 25-75% previsto alla settimana 12									
	N	Δ media dei LS dal basale	Differenza della media dei LS rispetto al placebo (IC al 95%)	N	Δ media dei LS dal basale	Differenza della media dei LS rispetto al placebo (IC al 95%)	N	Δ media dei LS dal basale	Differenza della media dei LS rispetto al placebo (IC al 95%)
Dupilumab 100 mg Q2S (<30 kg)/ 200 mg una volta ogni due settimane (≥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	
Variazione media rispetto al basale della % del FEV₁/FVC alla settimana 12									
	N	Δ media dei LS dal basale	Differenza della media dei LS rispetto al placebo (IC al 95%)	N	Δ media dei LS dal basale	Differenza della media dei LS rispetto al placebo (IC al 95%)	N	Δ media dei LS dal basale	Differenza della media dei LS rispetto al placebo (IC al 95%)
Dupilumab 100 mg Q2S	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)

(<30 kg)/ 200 mg una volta ogni due settimane (≥30 kg)									
Placebo	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
ACQ-7-IA alla settimana 24a									
	N	Tasso di risponde r (%)	OR rispetto a placebo (IC al 95%)	N	Tasso di risponde r (%)	OR rispetto a placebo (IC al 95%)	N	Tasso di responder (%)	OR rispetto a placebo (IC al 95%)
Dupilumab 100 mg Q2S (<30 kg)/ 200 mg una volta ogni due settimane (≥30 kg)	236	79,2	1,82 ^e (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 alla settimana 24a									
	N	Tasso di responder %	OR rispetto al placebo (IC al 95%)	N	Tasso di risponde r (%)	OR rispetto al placebo (IC al 95%)	N	Tasso di responder (%)	OR rispetto al placebo (IC al 95%)
Dupilumab 100 mg Q2S (<30 kg)/ 200 mg una volta ogni due settimane (≥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	

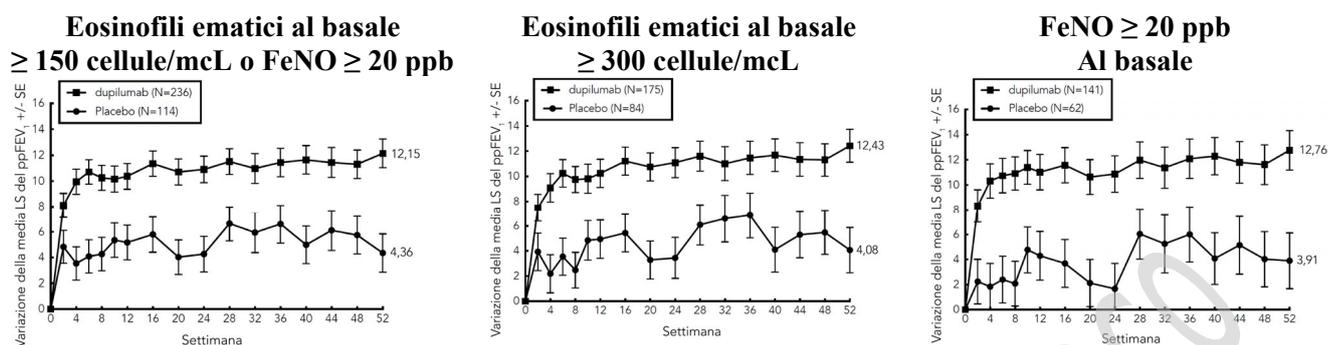
^ail tasso di responder è stato definito come un miglioramento nel punteggio di almeno 0,5 (scala di intervallo 0-6 per ACQ-7-IA e 1-7 per PAQLQ(S))

^bvalore p < 0,0001; ^cvalore p < 0,001, ^dvalore p < 0,01 (tutti statisticamente significativi rispetto al placebo con aggiustamento per molteplicità); ^evalore p nominale < 0,0001, ^fvalore p nominale < 0,01, ^gvalore p nominale < 0,05

Miglioramenti significativi della percentuale prevista di FEV1 sono stati osservati già alla settimana 2 e sono stati mantenuti fino alla settimana 52 nello studio VOYAGE.

I miglioramenti della percentuale del FEV₁ previsto nel tempo in VOYAGE sono mostrati nella Figura 2.

Figura 2: Variazione media rispetto al basale della percentuale del FEV₁ (L) pre-broncodilatatore previsto nel tempo in VOYAGE (eosinofili ematici al basale ≥ 150 cellule/mcL o FeNO ≥ 20 ppb, eosinofili al basale ≥ 300 cellule/mcL e FeNO al basale ≥ 20 ppb)



In VOYAGE, nella popolazione con infiammazione di tipo 2, il numero totale medio annualizzato di cicli di corticosteroidi sistemici dovuti all'asma è stato ridotto del 59,3% rispetto al placebo (0,350 [IC al 95%: 0,256, 0,477] rispetto a 0,860 [IC al 95%: 0,616, 1,200]). Nella popolazione definita in base agli eosinofili ematici al basale ≥ 300 cellule/mcL, il numero totale medio annualizzato di cicli di corticosteroidi sistemici dovuti all'asma è stato ridotto del 66,0% rispetto al placebo (0,274 [IC al 95%: 0,188, 0,399] rispetto a 0,806 [IC al 95%: 0,563, 1,154]).

Dupilumab ha migliorato lo stato di salute generale misurato mediante la Scala europea analogica visiva per giovani per misurare la qualità della vita a 5 dimensioni (European Quality of Life Visual Analog Scale, EQ-VAS) sia nell'infiammazione di tipo 2 sia nella conta degli eosinofili ematici al basale di ≥ 300 cellule/mcL alla settimana 52; la differenza della media dei LS rispetto al placebo era rispettivamente pari a 4,73 (IC al 95%: 1,18, 8,28) e 3,38 (IC al 95%: -0,66, 7,43).

Dupilumab ha ridotto l'impatto dell'asma del paziente pediatrico sulla qualità della vita del caregiver, misurata mediante il Questionario per misurare la qualità della vita nell'asma pediatrica (Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire, PACQLQ) sia nell'infiammazione di tipo 2 che nella conta degli eosinofili ematici al basale della popolazione ≥ 300 cellule/mcL alla settimana 52; la differenza della media dei LS rispetto al placebo era rispettivamente di 0,47 (IC al 95%: 0,22, 0,72) e 0,50 (IC al 95%: 0,21, 0,79).

Popolazione pediatrica

Dermatite atopica

La sicurezza e l'efficacia di dupilumab sono state stabilite nello studio AD-1526 che ha incluso 251 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con dermatite atopica da moderata a severa. La sicurezza e l'efficacia di dupilumab sono state stabilite nello studio AD-1652 che ha incluso 367 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 11 anni con dermatite atopica severa. L'uso è supportato dallo studio AD-1434 che ha arruolato pazienti che avevano completato lo studio AD-1526 (136 moderati e 64 gravi al momento dell'arruolamento nello studio AD-1434) e pazienti che avevano completato lo studio AD-1652 (110 moderati e 72 gravi al momento dell'arruolamento nello studio AD-1434). La sicurezza e l'efficacia erano generalmente coerenti tra bambini di età compresa fra 6 e 11 anni, adolescenti e adulti affetti da dermatite atopica (vedere paragrafo 4.8). La sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici <6 anni di età con dermatite atopica non sono state stabilite.

Asma

Un totale di 107 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con asma da moderato a severo è stato arruolato nello studio QUEST e ha ricevuto 200 mg (N=21) o 300 mg (N=18) di dupilumab (o placebo corrispondente a 200 mg [N=34] o 300 mg [N=34]) a settimane alterne. L'efficacia rispetto alle esacerbazioni asmatiche gravi e alla funzionalità polmonare è stata osservata in adolescenti e adulti. Sono stati osservati miglioramenti significativi nel FEV₁ (variazione media dei LS dal basale alla Settimana 12) per entrambe le dosi da 200 mg e 300 mg a settimane alterne (0,36 l e 0,27 l, rispettivamente). Nei pazienti in cura con la

dose da 200 mg a settimane alterne si è registrata una riduzione del tasso di esacerbazioni gravi in linea con quella degli adulti. Il profilo di sicurezza negli adolescenti è stato generalmente simile a quello degli adulti.

Un totale di 89 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con asma da moderato a severo è stato arruolato nello studio in aperto a lungo termine (TRVERSE). In questo studio, l'efficacia di dupilumab era misurata come endpoint secondario, era simile ai risultati osservati negli studi clinici registrativi, ed è stata mantenuta fino a 96 settimane.

Nello studio VOYAGE è stato arruolato un totale di 408 bambini di età compresa tra 6 e 11 anni affetti da asma da moderato a severo; sono state valutate dosi di 100 mg Q2S e 200 mg Q2S. L'efficacia di dupilumab 300 mg Q4S nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni è estrapolata dall'efficacia di 100 mg e 200 mg Q2S in VOYAGE e 200 mg e 300 mg Q2S negli adulti e negli adolescenti (QUEST). I pazienti che hanno completato il periodo di trattamento dello studio VOYAGE potevano partecipare allo studio di estensione in aperto (EXCURSION). In questo studio diciotto pazienti (da ≥ 15 kg a < 30 kg) su 365 pazienti sono stati esposti a 300 mg Q4S e il profilo di sicurezza era simile a quello osservato in VOYAGE. Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia sui pazienti pediatrici di età < 6 anni con asma.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con dupilumab nel trattamento della dermatite atopica e dell'asma in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di dupilumab è simile nei pazienti con dermatite atopica e asma.

Assorbimento

Dopo una singola dose sottocutanea (s.c.) di 75-600 mg di dupilumab negli adulti, il tempo medio per raggiungere la concentrazione massima nel siero (t_{max}) era 3-7 giorni. La biodisponibilità assoluta di dupilumab a seguito di una dose s.c. è simile tra i pazienti con AD, con asma e con CRSwNP, e varia tra il 61 % e il 64 %, come stabilito da un'analisi farmacocinetica (PK) di popolazione.

Le concentrazioni allo stato stazionario sono state raggiunte alla Settimana 16 dopo la somministrazione di una dose iniziale di 600 mg seguita da 300 mg a settimane alterne o di una dose di 300 mg a settimane alterne senza una dose di carico. Negli studi clinici le concentrazioni minime medie \pm DS (deviazione standard) allo stato stazionario sono comprese in un range da $69,2 \pm 36,9$ mcg/mL a $80,2 \pm 35,3$ mcg/mL per la dose di 300 mg e da $29,2 \pm 18,7$ a $36,5 \pm 22,2$ mcg/mL per la dose da 200 mg somministrate a settimane alterne negli adulti.

Distribuzione

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione è stato stimato un volume di distribuzione per dupilumab di circa 4,6 L che indica che dupilumab è distribuito principalmente nel sistema vascolare.

Biotrasformazione

Non sono stati condotti studi specifici sul metabolismo perché dupilumab è una proteina. Si prevede che dupilumab venga degradato in piccoli peptidi e singoli aminoacidi.

Eliminazione

L'eliminazione di dupilumab è mediata da vie parallele lineari e non lineari. A concentrazioni più elevate l'eliminazione di dupilumab avviene principalmente attraverso una via proteolitica non saturabile, mentre a concentrazioni più basse predomina l'eliminazione non lineare saturabile mediata dal bersaglio IL-4R α . Dopo l'ultima dose allo stato stazionario, il tempo medio della diminuzione delle concentrazioni di dupilumab al di sotto del limite minimo di rilevazione, stimato attraverso l'analisi farmacocinetica di

popolazione, è stato 6-7 settimane per il regime di 300 mg una volta ogni 4 settimane, 9 settimane per il regime di 200 mg una volta ogni due settimane, 10-11 settimane per il regime di 300 mg una volta ogni 2 settimane e 13 settimane per il regime di 300 mg una volta a settimana.

Linearità/Non linearità

A causa di una clearance non lineare, l'esposizione a dupilumab, misurata come area sotto la curva concentrazione-tempo, aumenta in maniera più che proporzionale alla dose in seguito ad una singola dose s.c. da 75-600 mg.

Popolazioni speciali

Sesso

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, non è stato osservato alcun impatto clinicamente significativo del sesso del paziente sull'esposizione sistemica a dupilumab.

Anziani

Dei 1.472 pazienti affetti da dermatite atopica esposti a dupilumab in uno studio di fase II di determinazione della dose o in studi di fase III controllati con placebo, in tutto 67 persone erano di età pari o superiore a 65 anni. Sebbene non siano state osservate differenze nella sicurezza o nell'efficacia tra i pazienti adulti più giovani e quelli più anziani con dermatite atopica, il numero di pazienti con età pari o superiore a 65 anni non è sufficiente per stabilire se gli anziani rispondono in maniera diversa rispetto ai pazienti più giovani.

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, non è stato osservato alcun impatto clinicamente significativo dell'età del paziente sull'esposizione sistemica a dupilumab. Tuttavia, questa analisi ha considerato solo 61 pazienti con più di 65 anni di età.

Dei 1.977 pazienti con asma esposti a dupilumab, un totale di 240 pazienti era di età pari o superiore a 65 anni e 39 di età pari o superiore a 75 anni. L'efficacia e la sicurezza in questo gruppo d'età erano simili a quelle della popolazione complessiva dello studio.

Razza

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, non è stato osservato alcun impatto clinicamente significativo della razza sull'esposizione sistemica a dupilumab.

Compromissione epatica

Trattandosi di un anticorpo monoclonale, non si prevede che dupilumab sia eliminato in modo importante per via epatica. Non è stato condotto alcuno studio per valutare gli effetti della compromissione epatica sulla farmacocinetica di dupilumab.

Compromissione renale

Trattandosi di un anticorpo monoclonale, non si prevede che dupilumab sia eliminato in modo importante per via renale. Non è stato condotto alcuno studio per valutare gli effetti della compromissione renale sulla farmacocinetica di dupilumab. Nell'analisi di farmacocinetica di popolazione non è stato osservato alcun impatto clinicamente significativo della compromissione renale lieve o moderata sull'esposizione sistemica di dupilumab. Sono disponibili dati molto limitati su pazienti con compromissione renale severa.

Peso corporeo

Tutte le concentrazioni minime di dupilumab erano più basse nei soggetti con un peso corporeo più elevato senza avere però alcun impatto significativo sull'efficacia.

Popolazione pediatrica

Dermatite atopica

La farmacocinetica di dupilumab nei bambini (età inferiore ai 6 anni) o peso corporeo <15 kg con dermatite atopica non è stata studiata.

Per gli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con dermatite atopica trattati con un dosaggio di 200 mg (<60 kg) o 300 mg (≥60 kg) a settimane alterne, la concentrazione minima media ± DS (deviazione standard) allo stato stazionario di dupilumab è stata 54,5±27,0 mcg/mL.

Per i bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con dermatite atopica trattati con un dosaggio di 300 mg (≥ 15 kg) ogni quattro settimane (Q4S) in AD-1652, la concentrazione minima media ± DS allo stato stazionario è stata 76,3±37,2 mcg/mL. Alla settimana 16 in AD-1434 nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni che hanno iniziato la somministrazione ogni quattro settimane (Q4S) con 300 mg (≥ 15 kg) e la cui dose è stata aumentata a dosi a settimane alterne (Q2S) con 200 mg (≥ 15 a <60 kg) o 300 mg (≥ 60 kg), la concentrazione minima media ± DS allo stato stazionario era di 108 ± 53,8 mcg/mL. Per i bambini di età compresa tra 6 e 11 anni che hanno ricevuto 300 mg ogni 4 settimane, le dosi iniziali di 300 mg nei giorni 1 e 15 hanno prodotto un'esposizione allo stato stazionario simile a una dose iniziale di 600 mg il giorno 1, sulla base delle simulazioni di PK.

Asma

La farmacocinetica di dupilumab sui pazienti pediatrici (età < 6 anni) con asma non è stata studiata.

Un totale di 107 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con asma è stato arruolato nello studio QUEST. Le concentrazioni minima media ±DS allo stato stazionario di dupilumab sono state rispettivamente di 107±51,6 mcg/mL e 46,7±26,9 mcg/mL per le dosi da 300 mg o 200 mg somministrate a settimane alterne. Non sono state osservate differenze nella farmacocinetica legate all'età nei pazienti adolescenti dopo la correzione in base al peso corporeo.

Nello studio VOYAGE, la farmacocinetica di dupilumab è stata studiata in 270 pazienti con asma da moderato a severo dopo somministrazione sottocutanea di 100 mg Q2S (per 91 bambini di peso < 30 kg) o 200 mg Q2S (per 179 bambini di peso ≥ 30 kg). Il volume di distribuzione per dupilumab di circa 3,7 L è stato stimato mediante analisi PK di popolazione. Le concentrazioni allo stato stazionario sono state raggiunte entro la settimana 12. La concentrazione minima media ± DS allo stato stazionario era rispettivamente di 58,4±28,0 mcg/mL e 85,1±44,9 mcg/mL. La simulazione di una dose sottocutanea di 300 mg Q4S in bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con peso corporeo compreso tra ≥ 15 kg e < 30 kg e tra ≥ 30 kg e < 60 kg ha determinato concentrazioni minime allo stato stazionario previste simili alle concentrazioni minime osservate di 200 mg Q2S (≥ 30 kg) e 100 mg Q2S (< 30 kg), rispettivamente. Inoltre, la simulazione di una dose sottocutanea di 300 mg Q4S in bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con peso corporeo compreso tra ≥ 15 kg e < 60 kg ha determinato concentrazioni minime allo stato stazionario previste simili a quelle dimostrate efficaci in adulti e adolescenti. Dopo l'ultima dose allo stato stazionario, il tempo mediano per ridurre le concentrazioni di dupilumab al di sotto del limite inferiore di rilevabilità, stimato mediante l'analisi PK della popolazione, è risultato da 14 to 18 settimane per 100 mg Q2S, 200 mg Q2S o 300 mg Q4S.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute (inclusi gli endpoint farmacologici di sicurezza) e in base a studi di tossicità sulla funzione riproduttiva e sullo sviluppo.

Il potenziale mutageno di dupilumab non è stato valutato; tuttavia non si prevede che gli anticorpi monoclonali alterino il DNA o i cromosomi.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con dupilumab. La valutazione delle evidenze disponibili relative all'inibizione di IL-4Rα e dei dati tossicologici sugli animali con anticorpi surrogati non suggeriscono un aumento del potenziale di cancerogenicità per dupilumab.

In uno studio di tossicità riproduttiva condotto sulle scimmie utilizzando un anticorpo surrogato specifico per IL-4Rα delle scimmie, non sono state osservate anomalie fetali a dosi che saturavano la IL-4Rα.

Uno studio prolungato sullo sviluppo pre- e post-natale non ha rivelato eventi avversi nelle madri o nella loro prole fino a 6 mesi post-parto/post-nascita.

Gli studi sulla fertilità condotti su topi maschi e femmine utilizzando un anticorpo surrogato contro il recettore della IL-4R α non hanno rivelato alcuna compromissione della fertilità (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-arginina monocloridrato
L-istidina
L-istidina monocloridrato monoidrato
Polisorbato 80 (E 433)
Sodio acetato triidrato
Acido acetico, glaciale (E 260)
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Se necessario, la siringa preriempita o la penna preriempita possono essere estratte dal frigorifero e conservate nella confezione per un massimo di 14 giorni a temperatura ambiente fino a 25°C, al riparo dalla luce. La data di estrazione dal frigorifero va annotata nell'apposito spazio sul confezionamento esterno. La confezione deve essere eliminata se lasciata fuori dal frigorifero per più di 14 giorni o se la data di scadenza è superata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Dupixent 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

1,14 mL di soluzione in una siringa preriempita di vetro trasparente di tipo 1 siliconata, con proteggi-ago, con un ago presaldato gauge 27 fisso da 12.7 mm (½ pollici), a pareti sottili, in acciaio inossidabile.

Dimensioni della confezione:

- 1 siringa preriempita
- 2 siringhe preriempite
- Confezione multipla da 6 (3 confezioni da 2) siringhe preriempite

Dupixent 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

1,14 mL di soluzione in una siringa di vetro trasparente di tipo 1 siliconata in una penna preriempita, con un ago presaldato gauge 27 fisso da 12,7 mm (½ pollici), a pareti sottili, in acciaio inossidabile.

La penna preriempita è disponibile con cappuccio rotondo e finestra di visualizzazione ovale circondata da una freccia o con cappuccio quadrato con creste e finestra di visualizzazione ovale senza freccia.

Dimensioni della confezione:

- 1 penna preriempita
- 2 penne preriempite
- 6 penne preriempite
- Confezione multipla da 6 (2 confezioni da 3) penne preriempite

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni complete per la somministrazione di Dupixent in una siringa preriempita o in una penna preriempita sono fornite alla fine del foglio illustrativo.

La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido. Se la soluzione è torbida, ha cambiato colore o contiene particolato visibile, la soluzione non deve essere utilizzata.

Dopo aver prelevato la siringa o penna preriempita di 200 mg dal frigorifero, aspettare 30 minuti prima di iniettare Dupixent per permettere al preparato di raggiungere la temperatura ambiente fino a 25 °C.

Non esporre la siringa o penna preriempita al calore o alla luce solare diretta né agitarla.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Dopo l'uso, collocare la siringa o penna preriempita in un contenitore resistente alla perforazione e smaltirla come richiesto dalla normativa locale. Non riciclare il contenitore.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 settembre 2017

Data dell'ultimo rinnovo: 02 settembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dupixent 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita monouso contiene 100 mg di dupilumab in 0,67 mL di soluzione (150 mg/mL).

Dupilumab è un anticorpo monoclonale interamente umano prodotto nelle cellule ovariche di criceto cinese (CHO) mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione)

Soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro, sterile, priva di particolati visibili, con un pH di circa 5,9.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dupixent è indicato nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni come trattamento di mantenimento aggiuntivo per asma severo con infiammazione di tipo 2 caratterizzato da un aumento degli eosinofili ematici e/o della frazione di ossido nitrico esalato (FeNO), vedere paragrafo 5.1, non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria (ICS) a dose da media ad alta più un altro medicinale per il trattamento di mantenimento.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da operatori sanitari esperti nella diagnosi e nel trattamento delle condizioni per cui dupilumab è indicato (vedere paragrafo 4.1).

Posologia

Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni

La dose raccomandata di dupilumab per i pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 11 anni è specificata nella Tabella 1.

Tabella 1: Dose di dupilumab per somministrazione sottocutanea in bambini di età compresa tra 6 e 11 anni affetti da asma

Peso corporeo	Dosi iniziali e successive
da 15 a meno di 30 kg	100 mg a settimane alterne (Q2S) oppure 300 mg una volta ogni quattro settimane (Q4S)
Da 30 kg a meno di 60 kg	200 mg a settimane alterne (Q2S) oppure 300 mg una volta ogni quattro settimane (Q4S)
60 kg o più	200 mg a settimane alterne (Q2S)

Per i pazienti pediatrici (da 6 a 11 anni di età) con asma e dermatite atopica severa in comorbidità, secondo l'indicazione approvata, deve essere seguita la dose raccomandata nella Tabella 2 dell'RCP da 300 mg.

I pazienti che assumono corticosteroidi orali concomitanti possono ridurre la dose di steroidi quando si verificano miglioramenti clinici con dupilumab (vedere paragrafo 5.1). Gli steroidi devono essere ridotti gradualmente (vedere paragrafo 4.4).

Dupilumab è indicato per il trattamento a lungo termine. Il bisogno di proseguire la terapia dovrebbe essere riconsiderato almeno annualmente, sulla base della valutazione del livello di controllo dell'asma nel paziente, condotta dal medico.

Dose dimenticata

Se viene dimenticata una dose settimanale, somministrare la dose il prima possibile, iniziando un nuovo programma in base a questa data.

Se viene dimenticata una dose con somministrazione a settimane alterne, l'iniezione deve essere somministrata entro 7 giorni dalla dose dimenticata, dopodiché va ripreso il programma originale del paziente. Se la dose dimenticata non viene somministrata entro 7 giorni, è necessario attendere fino alla dose successiva prevista dal programma originale.

Se viene dimenticata una dose con somministrazione ogni 4 settimane, l'iniezione deve essere somministrata entro 7 giorni dalla dose dimenticata, dopodiché va ripreso il programma originale del paziente. Se la dose dimenticata non viene somministrata entro 7 giorni, è necessario procedere alla sua somministrazione, iniziando un nuovo programma in base a questa data.

Popolazioni speciali

Anziani (≥65 anni)

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Sono disponibili dati molto limitati sui pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono disponibili dati nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di dupilumab nei bambini con asma severo di età inferiore a 6 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo

Dupilumab è somministrato tramite iniezione sottocutanea nella coscia o nell'addome, fatta eccezione per i 5 cm attorno all'ombelico. Se praticata da altri, è possibile fare l'iniezione anche nella parte superiore del braccio.

Ciascuna siringa preriempita è esclusivamente monouso.

Per ogni iniezione si raccomanda di utilizzare una sede diversa, a rotazione. Dupilumab non deve essere iniettato in aree della pelle che risultano sensibili, danneggiate o che riportano ematomi e cicatrici.

Se l'operatore sanitario lo ritiene appropriato, dupilumab può essere somministrato da chi assiste il paziente. È necessario fornire adeguata formazione a chi assiste il paziente riguardo alla preparazione e alla somministrazione di dupilumab prima del suo impiego come riportato alla fine del foglio illustrativo al paragrafo Istruzioni per l'uso.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Esacerbazioni acute dell'asma

Dupilumab non deve essere usato per trattare i sintomi acuti dell'asma o le esacerbazioni acute. Dupilumab non deve essere usato per trattare broncospasmo acuto o stato asmatico.

Corticosteroidi

I corticosteroidi sistemici, topici o per via inalatoria non devono essere interrotti improvvisamente dopo aver iniziato la terapia con dupilumab. Se appropriata, la riduzione della dose di corticosteroidi deve essere graduale ed eseguita sotto la diretta supervisione di un medico. La riduzione della dose di corticosteroidi può essere associata a sintomi sistemici da astinenza e/o può rivelare condizioni precedentemente sopresse dalla terapia sistemica con corticosteroidi.

L'uso di corticosteroidi sistemici può indurre la soppressione dei biomarcatori dell'infiammazione di tipo 2. Ciò andrebbe tenuto in considerazione per determinare lo stato di tipo 2 dei pazienti che assumono corticosteroidi orali (vedere paragrafo 5.1).

Ipersensibilità

Se si verifica una reazione di ipersensibilità sistemica (immediata o tardiva), la somministrazione di dupilumab deve essere interrotta immediatamente e deve essere avviata una terapia appropriata. Sono stati segnalati casi di reazioni anafilattiche, malattia da siero/reazioni simili alla malattia da siero e angioedema. Reazioni anafilattiche e angioedema sono comparsi da minuti e fino a 7 giorni dopo l'iniezione di dupilumab (vedere paragrafo 4.8).

Condizioni di eosinofilia

Sono stati riportati casi di polmonite eosinofila e casi di vasculite compatibili con la granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA) con dupilumab nei pazienti adulti che hanno partecipato al programma di sviluppo per l'asma. Casi di vasculite coerente con EGPA sono stati segnalati con dupilumab e placebo in pazienti adulti con asma concomitante nel programma di sviluppo per la CRSwNP. I medici devono prestare attenzione alla presenza di eruzione vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia nei pazienti con eosinofilia. I pazienti in trattamento per l'asma possono presentare grave eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della polmonite eosinofila o della vasculite compatibile con granulomatosi eosinofila con poliangioite, condizioni che sono spesso trattate con terapia sistemica corticosteroidica. Solitamente, ma non sempre, questi eventi possono essere associati alla riduzione della terapia con corticosteroidi orali.

Infezione da elminti

I pazienti con nota infezione da elminti sono stati esclusi dagli studi clinici. Dupilumab può influenzare la risposta immunitaria contro le infezioni da elminti inibendo la trasduzione del segnale di IL-4/IL-13. I pazienti con preesistente infezione da elminti devono essere trattati prima di iniziare dupilumab. Se i pazienti contraggono l'infezione durante il trattamento con dupilumab e non rispondono alla terapia anti-elminti, il trattamento con dupilumab deve essere sospeso fino alla risoluzione dell'infezione. Sono stati segnalati casi di enterobiasi nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni che hanno partecipato al programma di sviluppo pediatrico sull'asma (vedere paragrafo 4.8).

Eventi correlati alla congiuntivite e alla cheratite

Con dupilumab sono stati segnalati eventi correlati alla congiuntivite e alla cheratite, prevalentemente in pazienti con dermatite atopica. Alcuni pazienti hanno riportato disturbi visivi (ad es. visione offuscata) associati a congiuntivite o cheratite (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere avvisati di segnalare la nuova insorgenza o il peggioramento dei sintomi oculari al proprio medico.

I pazienti trattati con dupilumab che sviluppano una congiuntivite che non si risolve con un trattamento standard o segni e sintomi suggestivi di cheratite devono sottoporsi a un esame oftalmologico, come appropriato (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti con asma concomitante

I pazienti in trattamento con dupilumab che presentano anche asma concomitante non devono adeguare né interrompere i trattamenti per l'asma senza consultare il medico. I pazienti affetti da asma concomitante devono essere monitorati attentamente dopo l'interruzione di dupilumab.

Vaccinazioni

I vaccini vivi e vivi attenuati non devono essere somministrati in concomitanza con dupilumab poiché la sicurezza e l'efficacia clinica non sono state stabilite. Sono state valutate le risposte immunitarie al vaccino DTPa e al vaccino polisaccaride meningococcico, vedere paragrafo 4.5. Si raccomanda che i pazienti ripetano le immunizzazioni con vaccini vivi e vivi attenuati, in conformità alle vigenti linee guida sulle immunizzazioni prima del trattamento con dupilumab.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose da 100 mg, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Le risposte immunitarie alla vaccinazione sono state valutate nell'ambito di uno studio in cui i pazienti affetti da dermatite atopica sono stati trattati una volta a settimana per 16 settimane con 300 mg di dupilumab. Dopo 12 settimane di somministrazione di dupilumab, i pazienti sono stati vaccinati con un vaccino DTPa (cellule T-dipendente) e un vaccino meningococcico polisaccaridico (cellule T-indipendente); le risposte immunitarie sono state valutate 4 settimane più tardi. Le risposte anticorpali sia al vaccino antitetano sia a quello meningococcico polisaccaridico sono risultate simili nei pazienti trattati con dupilumab e in quelli trattati con placebo. Nello studio non sono state rilevate interazioni avverse tra uno dei vaccini non vivi e dupilumab.

Pertanto i pazienti che assumono dupilumab possono ricevere in concomitanza vaccini inattivati o non vivi. Per informazioni sui vaccini vivi vedere paragrafo 4.4.

In uno studio clinico su pazienti affetti da dermatite atopica (AD), sono stati valutati gli effetti di dupilumab sulla farmacocinetica (PK) dei substrati del citocromo (CYP). I dati raccolti da questo studio non hanno indicato effetti clinicamente rilevanti di dupilumab sull'attività di CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9.

Non sono previsti effetti di dupilumab sulla farmacocinetica (PK) dei prodotti medicinali co-somministrati. Sulla base dell'analisi della popolazione, i prodotti medicinali comunemente co-somministrati non hanno avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di dupilumab nei pazienti con asma da moderato a severo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di dupilumab in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Dupilumab deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se dupilumab sia escreto nel latte materno o assorbito sistemicamente dopo l'ingestione. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con dupilumab tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Gli studi condotti sugli animali non hanno mostrato alcuna compromissione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dupilumab non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni in dermatite atopica, asma e CRSwNP sono reazioni al sito di iniezione (inclusi eritema, edema, prurito, dolore e gonfiore), congiuntivite, congiuntivite allergica, artralgia, herpes orale ed eosinofilia. Un'ulteriore reazione avversa di lividura in sede di iniezione è stata segnalata nell'EoE. Sono stati segnalati casi rari di malattia da siero/reazione simile alla malattia da siero, reazione anafilattica e cheratite ulcerosa (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

I dati sulla sicurezza di dupilumab presentati nella Tabella 2 sono stati derivati principalmente da 12 studi randomizzati, controllati con placebo, che hanno incluso pazienti con dermatite atopica, asma e CRSwNP. Questi studi hanno coinvolto 4.206 pazienti che hanno ricevuto dupilumab e 2.326 pazienti che hanno ricevuto placebo durante il periodo controllato e sono rappresentativi del profilo di sicurezza complessiva di dupilumab.

Nella Tabella 2 sono elencate le reazioni avverse osservate negli studi clinici e/o dopo l'immissione in commercio riportate in base alla classificazione per sistemi e organi e in base alla relativa frequenza, utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2: Elenco delle reazioni avverse

Classificazione MedDRA per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Comune	Congiuntivite* Herpes orale*
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Comune	Eosinofilia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Non comune Raro	Angioedema# Reazione anafilattica Malattia da siero Reazione simile alla malattia da siero
<i>Patologie dell'occhio</i>	Comune Non comune Raro	Congiuntivite allergica* Cheratite*# Blefarite*† Prurito oculare*† Occhio secco*† Cheratite ulcerosa*†#
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Non comune	Eruzione cutanea della faccia#
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Comune	Artralgia#
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Comune	Reazioni in sede di iniezione (inclusi eritema, edema, prurito, dolore, gonfiore e lividura)

* disturbi oculari e herpes orale si sono verificati prevalentemente negli studi nella dermatite atopica.

† le frequenze per prurito oculare, blefarite e occhio secco erano comuni e la cheratite ulcerosa era non comune negli studi sulla dermatite atopica.

#dalla segnalazione post-immissione in commercio.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità

A seguito della somministrazione di dupilumab sono stati riportati casi di malattia da siero/reazione simile alla malattia da siero e reazione anafilattica (vedere paragrafo 4.4).

Eventi correlati a congiuntivite e cheratite

La congiuntivite e la cheratite si sono verificate più frequentemente in pazienti con dermatite atopica che hanno ricevuto dupilumab rispetto a quelli che hanno assunto il placebo negli studi sulla dermatite atopica. La maggior parte dei pazienti con congiuntivite o cheratite era migliorata o stava migliorando durante il periodo di trattamento. Nello studio di estensione in aperto (Open-label Extension, OLE) a lungo termine a 3 anni sulla dermatite atopica (AD-1225), i tassi di congiuntivite e cheratite si sono mantenuti simili a quelli rilevati nel braccio con dupilumab negli studi sulla dermatite atopica controllati con placebo. Tra i pazienti con asma, la frequenza di congiuntivite e cheratite è stata bassa e simile tra dupilumab e placebo. Tra i pazienti con CRSwNP e Prurigo Nodulare (PN), la frequenza della congiuntivite era maggiore con dupilumab che con il placebo, anche se minore rispetto a quanto osservato nei pazienti con dermatite atopica. Non sono stati riportati casi di cheratite nel programma di sviluppo nella CRSwNP o nella PN. Tra i pazienti con EoE, la frequenza di congiuntivite era bassa e simile tra i gruppi trattati con dupilumab e placebo. Non vi sono stati casi di cheratite nel programma di sviluppo dell'EoE (vedere paragrafo 4.4).

Eczema erpetico

L'eczema erpetico è stato riportato in <1 % dei gruppi trattati con dupilumab e in <1 % del gruppo con placebo negli studi in monoterapia sulla dermatite atopica negli adulti di 16 settimane. Nello studio a 52 settimane sulla dermatite atopica negli adulti trattati con dupilumab + TCS, l'eczema erpetico è stato riportato nello 0,2 % del gruppo trattato con dupilumab + TCS e nell'1,9 % del gruppo placebo + TCS. Tali tassi si sono mantenuti stabili a 3 anni nello studio OLE a lungo termine (AD-1225).

Eosinofilia

I pazienti trattati con dupilumab nelle indicazioni dermatite atopica, asma e CRSwNP presentavano un maggiore incremento medio iniziale della conta eosinofila dal basale rispetto ai pazienti trattati con placebo. Le conte eosinofile sono diminuite a livelli vicino al basale durante il trattamento dello studio e sono tornate al basale durante lo studio di estensione in aperto sulla sicurezza nell'asma (TRAVERSE). Alla settimana 20, i livelli medi di eosinofili nel sangue sono diminuiti al di sotto di quelli al basale e si sono mantenuti stabili nei 3 anni dello studio OLE a lungo termine (AD-1225). Nella PN, non è stato osservato alcun incremento nei valori medi di conta degli eosinofili nel sangue rispetto al placebo (PRIME e PRIME2). La conta media e mediana degli eosinofili ematici è scesa quasi al basale o è rimasta al di sotto dei livelli basali nell'EoE (Parti A e B del TREET) durante il trattamento dello studio.

L'eosinofilia emergente dal trattamento (≥ 5000 cellule/mcL) è stata riportata in <3 % dei pazienti trattati con dupilumab e <0,5 % nei pazienti trattati con placebo (studi SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST, VOYAGE, SINUS-24 e SINUS-52, PRIME e PRIME2, Parti A e B del TREET).

Infezioni

Negli studi clinici in monoterapia sulla dermatite atopica di 16 settimane, sono state riportate infezioni gravi nell'1,0 % dei pazienti trattati con placebo e nello 0,5 % dei pazienti trattati con dupilumab. Nello studio CHRONOS a 52 settimane sulla dermatite atopica negli adulti, sono state riportate infezioni gravi nello 0,6 % dei pazienti trattati con placebo e nello 0,2 % dei pazienti trattati con dupilumab. I tassi delle infezioni gravi si sono mantenuti stabili a 3 anni nello studio OLE a lungo termine (AD-1225).

Non è stato osservato alcun aumento nell'incidenza complessiva di infezioni con dupilumab rispetto al placebo nel pool di sicurezza per gli studi clinici sull'asma. Nel pool di sicurezza di 24 settimane, sono state riportate infezioni gravi nell'1,0% dei pazienti trattati con dupilumab e nell'1,1% dei pazienti trattati con placebo. Nello studio QUEST di 52 settimane, sono state riportate infezioni gravi nell'1,3% dei pazienti trattati con dupilumab e nell'1,4% dei pazienti trattati con placebo.

Non è stato osservato alcun aumento di incidenza complessiva di infezioni con dupilumab rispetto al placebo nel pool di sicurezza per gli studi clinici nella CRSwNP. Nello studio SINUS-52 di 52 settimane, sono state segnalate infezioni gravi nell'1,3 % dei pazienti trattati con dupilumab e nell'1,3 % dei pazienti trattati con placebo.

Non è stato osservato alcun aumento nell'incidenza complessiva di infezioni con dupilumab rispetto al placebo nel pool di sicurezza per gli studi clinici nella PN. Nel pool di sicurezza, sono state segnalate infezioni gravi nell'1,3 % dei pazienti trattati con dupilumab e nell'1,3 % dei pazienti trattati con placebo.

L'incidenza complessiva di infezioni è stata numericamente maggiore con dupilumab (32,0%) rispetto al placebo (24,8%) nel pool di sicurezza per gli studi TREET EoE (Parti A e B). Nel pool di sicurezza di 24 settimane, sono state segnalate infezioni gravi nello 0,5% dei pazienti trattati con dupilumab e nello 0% dei pazienti trattati con placebo.

Immunogenicità

Come con tutte le proteine terapeutiche, anche con dupilumab esiste un potenziale di immunogenicità.

Le risposte anticorpali anti-farmaco (ADA) non hanno avuto in genere un impatto sull'esposizione, sulla sicurezza o sull'efficacia di dupilumab.

Circa il 5 % dei pazienti con dermatite atopica, asma o CRSwNP che hanno ricevuto dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane per 52 settimane ha sviluppato ADA a dupilumab; circa il 2 % ha mostrato risposte

ADA persistenti e circa il 2 % presentava anticorpi neutralizzanti. Risultati simili sono stati osservati in pazienti adulti con PN che hanno ricevuto dupilumab 300 mg Q2S per 24 settimane, nella popolazione pediatrica (da 6 a 11 anni di età) con dermatite atopica che ha ricevuto dupilumab 200 mg Q2S o 300 mg Q4S per 16 settimane e pazienti (da 6 a 11 anni di età) con asma che hanno ricevuto dupilumab 100 mg Q2S o 200 mg Q2S per 52 settimane. Sono state osservate analoghe risposte ADA nei pazienti adulti con dermatite atopica trattati con dupilumab nei 3 anni dello studio OLE a lungo termine (AD-1225).

Circa il 16 % dei pazienti adolescenti con dermatite atopica che hanno ricevuto dupilumab 300 mg o 200 mg Q2S per 16 settimane ha sviluppato anticorpi verso dupilumab; circa il 3 % ha mostrato risposte ADA persistenti e circa il 5 % presentava anticorpi neutralizzanti.

Circa il 9 % dei pazienti con asma che hanno ricevuto dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane per 52 settimane ha sviluppato anticorpi a dupilumab; circa il 4 % ha mostrato risposte ADA persistenti e circa il 4 % presentava anticorpi neutralizzanti.

Circa l'1% dei pazienti con EoE che ha ricevuto dupilumab 300 mg una volta a settimana o 300 mg una volta ogni due settimane per 24 settimane ha sviluppato anticorpi contro dupilumab; lo 0% ha mostrato risposte ADA persistenti e circa lo 0,5% aveva anticorpi neutralizzanti.

Indipendentemente dall'età o dalla popolazione, fino al 4 % dei pazienti nei gruppi placebo è risultato positivo agli anticorpi verso dupilumab; circa il 2 % ha mostrato risposte ADA persistenti e circa l'1 % presentava anticorpi neutralizzanti.

Meno dell'1 % di pazienti che hanno ricevuto dupilumab a regimi di dosaggio approvati ha mostrato risposte ADA ad alto titolo associate a ridotta esposizione ed efficacia. Inoltre c'è stato un paziente con malattia da siero e uno con reazione simile alla malattia da siero (<0,1 %) associata con ADA ad alto titolo (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Dermatite atopica

La sicurezza di dupilumab è stata valutata in uno studio in 250 pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni con dermatite atopica da moderata a severa (AD-1526). Il profilo di sicurezza di dupilumab in questi pazienti seguiti fino alla settimana 16 è stato simile al profilo di sicurezza degli studi negli adulti con dermatite atopica.

Asma

Un totale di 107 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con asma sono stati arruolati nello studio QUEST di 52 settimane. Il profilo di sicurezza osservato è stato simile a quello osservato negli adulti.

La sicurezza a lungo termine di dupilumab è stata valutata in 89 pazienti adolescenti arruolati in uno studio di estensione in aperto nell'asma da moderato a severo (TRAVERSE). In questo studio, i pazienti sono stati seguiti per un massimo di 96 settimane. Il profilo di sicurezza di dupilumab in TRAVERSE era coerente con il profilo di sicurezza osservato negli studi clinici registrativi nell'asma fino a 52 settimane di trattamento.

Nei bambini da 6 a 11 anni di età affetti da asma da moderato a severo (VOYAGE), la reazione indesiderata aggiuntiva di enterobiasi è stata segnalata nell'1,8% (5 pazienti) dei gruppi trattati con dupilumab e in nessuno del gruppo trattato con placebo. Tutti i casi di enterobiasi sono stati da lievi a moderati e i pazienti si sono ripresi con un trattamento antielmintico senza interruzione del trattamento con dupilumab.

Nei bambini da 6 a 11 anni di età con asma da moderato a severo, è stata riportata eosinofilia (eosinofili ematici ≥ 3.000 cellule/mcL o ritenuta dallo sperimentatore un evento avverso) nel 6,6% dei gruppi trattati con dupilumab e nello 0,7% del gruppo trattato con placebo. La maggior parte dei casi di eosinofilia era di entità da lieve a moderata e non associata a sintomi clinici. Questi casi sono stati transitori, sono diminuiti nel tempo e non hanno portato all'interruzione del trattamento con dupilumab.

EoE

Negli studi del TREET (Parti A e B) è stato coinvolto un totale di 99 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con EoE. Il profilo di sicurezza osservato era simile a quello degli adulti.

Sicurezza a lungo termine

Dermatite atopica

Il profilo di sicurezza di dupilumab + TCS (CHRONOS) in pazienti adulti con dermatite atopica fino alla settimana 52 è stato coerente con il profilo di sicurezza osservato alla settimana 16. La sicurezza a lungo termine di dupilumab è stata valutata in uno studio di estensione in aperto in pazienti da 6 a 17 anni di età con dermatite atopica da moderata a severa (AD-1434). Il profilo di sicurezza di dupilumab nei pazienti seguiti fino alla settimana 52 è stato simile al profilo di sicurezza osservato alla settimana 16 negli studi AD-1526 e AD-1652. Il profilo di sicurezza a lungo termine di dupilumab osservato nei bambini e negli adolescenti era coerente con quello osservato negli adulti con dermatite atopica.

Nello studio OLE di fase 3, multicentrico (AD-1225), è stata valutata la sicurezza a lungo termine di somministrazioni ripetute di dupilumab su 2.677 adulti con AD da moderata a severa esposti a un dosaggio settimanale di 300 mg (99,7 %), di cui 357 avevano completato almeno 148 settimane di studio. Il profilo di sicurezza a lungo termine osservato in questo studio nel corso dei 3 anni era in genere coerente con quello rilevato per dupilumab negli studi controllati.

Asma

Il profilo di sicurezza di dupilumab nello studio di sicurezza a lungo termine di 96 settimane (TRAVERSE) era coerente con il profilo di sicurezza osservato negli studi registrativi sull'asma fino a 52 settimane di trattamento.

CRSwNP

Il profilo di sicurezza di dupilumab negli adulti con CRSwNP fino alla settimana 52 era coerente con il profilo di sicurezza osservato alla settimana 24.

Esofagite eosinofila

Il profilo di sicurezza di dupilumab fino alla settimana 52 è stato generalmente sovrapponibile al profilo di sicurezza osservato alla settimana 24.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun trattamento specifico per il sovradosaggio di dupilumab. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e somministrare immediatamente l'appropriato trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri preparati dermatologici, preparati per dermatiti, escluso i corticosteroidi, Codice ATC: D11AH05

Meccanismo d'azione

Dupilumab è un anticorpo monoclonale IgG4 umano ricombinante che inibisce la trasduzione del segnale dell'interleuchina 4 e dell'interleuchina 13. Dupilumab inibisce la trasduzione del segnale IL-4 attraverso il recettore di tipo I (IL-4R α / γ c), ed entrambe le trasduzioni di segnale IL-4 e IL-13 attraverso il recettore di tipo II (IL-4R α /IL-13R α).

IL-4 e IL-13 sono fattori fondamentali di malattie infiammatorie umane di tipo 2 come la dermatite atopica e l'asma. Il blocco della via IL-4/IL-13 con dupilumab nei pazienti riduce molti dei mediatori dell'infiammazione di tipo 2.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici sulla dermatite atopica, il trattamento con dupilumab è stato associato a una diminuzione rispetto al basale delle concentrazioni dei biomarcatori immunitari di tipo 2, quali la *thymus and activation-regulated chemokine* (TARC/CCL17), le IgE totali sieriche e le IgE sieriche allergene specifiche. Durante il trattamento con dupilumab in adulti e adolescenti con dermatite atopica è stata osservata una riduzione della lattato deidrogenasi (LDH), un biomarcatore associato all'attività e alla gravità della dermatite atopica.

Nei pazienti adulti e adolescenti con asma, il trattamento con dupilumab rispetto al placebo ha ridotto marcatamente la FeNO e le concentrazioni circolanti di eotassina-3, IgE totali, IgE allergene-specifiche, TARCO e periostina, i biomarcatori di tipo 2 valutati nelle sperimentazioni cliniche. Queste riduzioni nei biomarcatori infiammatori di tipo 2 erano paragonabili nei regimi da 200 mg una volta ogni due settimane e 300 mg una volta ogni due settimane. Nei pazienti pediatrici (di età compresa tra 6 e 11 anni) con asma, il trattamento con dupilumab rispetto al placebo ha ridotto marcatamente la FeNO e le concentrazioni circolanti di IgE totali, IgE allergene-specifiche e TARC, i biomarcatori di tipo 2 valutati nelle sperimentazioni cliniche. Questi marcatori risultavano vicini alla soppressione massima dopo 2 settimane di trattamento, fatta eccezione per le IgE, che sono scese più lentamente. Questi effetti sono stati costanti per l'intera durata del trattamento.

Per i dati clinici nei pazienti adulti, adolescenti e bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con dermatite atopica, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di dupilumab 300 mg e 200 mg.

Efficacia e sicurezza clinica nell'asma

Per i dati clinici in adulti e adolescenti con asma, fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di dupilumab 300 mg e 200 mg.

Studio su pazienti pediatrici (da 6 a 11 anni di età; VOYAGE)

L'efficacia e la sicurezza di dupilumab nei pazienti pediatrici sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (VOYAGE) di 52 settimane condotto su 408 pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni, affetti da asma da moderato a severo trattati con ICS a dose media o alta e un farmaco di controllo o ICS ad alta dose in monoterapia. I pazienti sono stati randomizzati a dupilumab (N=273) o al placebo corrispondente (N=135) a settimane alterne in base al peso corporeo ≤ 30 kg o >30 kg, rispettivamente. L'efficacia è stata valutata in popolazioni con infiammazione di tipo 2, definita come livelli di eosinofili ematici ≥ 150 cellule/mcL o FeNO ≥ 20 ppb.

L'endpoint primario era il tasso annualizzato di eventi di esacerbazione grave durante il periodo controllato con placebo di 52 settimane e l'endpoint secondario principale era la variazione rispetto al basale della percentuale del FEV₁ pre-broncodilatatore previsto alla settimana 12. Ulteriori endpoint secondari includevano la variazione media rispetto al basale e i tassi di risposta nei punteggi ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA.

I dati demografici e le caratteristiche al basale per VOYAGE sono forniti nella Tabella 3 di seguito.

Tabella 3. Caratteristiche demografiche e basali per VOYAGE

Parametro	EOS ≥ 150 cellule/mcL o FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOS ≥ 300 cellule/mcL (N = 259)
Età media (anni) (DS)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% femmine	34,3	32,8
% bianchi	88,6	87,3
Peso corporeo medio (kg)	36,09	35,94
Media delle esacerbazioni nell'anno precedente (± DS)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
Dose di ICS (%)		
Media	55,7	54,4
Alta	43,4	44,4
FEV ₁ (L) pre-dose al basale (± DS)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Percentuale media del FEV1 (%) previsto (±DS)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
% media di reversibilità (± DS)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Punteggio medio ACQ-7-IA (± DS)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Punteggio PAQLQ(S)-IA medio (± DS)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Percentuale globale di dermatite atopica nell'anamnesi medica (AD %; AR %)	94 (38,9; 8,6)	96,5 (44,4; 85,7)
IgE mediane totali UI/mL (± DS)	905,52 (1.140,41)	1.077,00 (1.230,83)
FeNO media ppb (± DS)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% di pazienti con FeNO ≥ 20 ppb	58	64,1
Conta eosinofila basale media (± DS) cellule/mcL	570 (380)	710 (360)
% di pazienti con EOS ≥ 150 cellule/mcL	94,6	0
≥ 300 cellule/mcL	74	100

ICS = corticosteroide per via inalatoria (Inhaled Corticosteroid); FEV₁ = volume espiratorio forzato (Forced Expiratory Volume) in 1 secondo; ACQ-7-IA = Questionario a 7 item sul controllo dell'asma somministrato dall'intervistatore (Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered); PAQLQ(S)-IA = Questionario sulla qualità della vita nell'asma pediatrica con attività standardizzate somministrato dall'intervistatore (Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities- Interviewer Administered); DA = dermatite atopica; RA = rinite allergica; EOS = eosinofili ematici; FeNO = frazione esalata di ossido nitrico (Fraction of exhaled Nitric Oxide)

Dupilumab ha ridotto significativamente il tasso annualizzato di eventi di grave esacerbazione dell'asma durante il periodo di trattamento di 52 settimane rispetto al placebo nella popolazione con infiammazione di tipo 2 e nella popolazione definita da eosinofili ematici al basale ≥ 300 cellule/mcL o FeNO al basale

≥ 20 ppb. Alla settimana 12 sono stati osservati miglioramenti clinicamente significativi nella percentuale prevista di FEV₁ pre-broncodilatatore. Sono stati osservati miglioramenti anche per ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA alla settimana 24 ed erano mantenuti alla settimana 52. Sono stati osservati tassi maggiori di responder per ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA rispetto al placebo alla settimana 24. I risultati di efficacia per VOYAGE sono presentati nella Tabella 4.

Nella popolazione con infiammazione di tipo 2, la variazione della media dei LS rispetto al basale nel FEV₁ pre-broncodilatatore alla settimana 12 era pari a 0,22 L nel gruppo con dupilumab e 0,12 L nel gruppo con placebo, con una differenza della media dei LS rispetto al placebo pari a 0,10 L (intervallo di confidenza [IC] al 95%: 0,04, 0,16). L'effetto del trattamento è stato mantenuto nel periodo di trattamento di 52 settimane, con una differenza della media dei LS rispetto al placebo alla settimana 52 pari a 0,17 L (IC al 95%: 0,09, 0,24).

Nella popolazione definita come eosinofili ematici al basale ≥ 300 cellule/mcL, la variazione della media dei LS rispetto al basale nel FEV₁ pre-broncodilatatore alla settimana 12 era pari a 0,22 L nel gruppo con dupilumab e 0,12 L nel gruppo con placebo, con una differenza della media dei LS rispetto al placebo pari a 0,10 L (IC al 95%: 0,03, 0,17). L'effetto del trattamento è stato mantenuto nel periodo di trattamento di 52 settimane, con una differenza della media dei LS rispetto al placebo alla settimana 52 pari a 0,17 L (IC al 95%: 0,09, 0,26).

In entrambe le popolazioni di efficacia primaria, è stato osservato un rapido miglioramento di FEF_{25-75%} e FEV₁/FVC (l'insorgenza di una differenza è stata osservata già alla settimana 2) e si è mantenuto nel periodo di trattamento di 52 settimane, Tabella 4.

Tabella 4: Tasso di esacerbazioni gravi, variazione media rispetto al basale dei tassi di responder in FEV₁, ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA in VOYAGE

Trattamento	EOS ≥ 150 cellule/mcL o FeNO ≥ 20 ppb			EOS ≥ 300 cellule/mcL			FeNO ≥ 20 ppb		
	N	Rapporto (IC al 95%)	Rapporto tra tassi (IC al 95%)	N	Rapporto (IC al 95%)	Rapporto tra tassi (IC al 95%)	N	Rapporto (IC al 95%)	Rapporto tra tassi (IC al 95%)
Tasso annualizzato di esacerbazioni gravi nell'arco di 52 settimane									
Dupilumab 100 mg Q2S (<30 kg)/ 200 mg una volta ogni due settimane (≥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)	
Variazione media rispetto al basale della percentuale del FEV₁ previsto alla settimana 12									
	N	Δ media dei LS dal basale	Differenza della media dei LS rispetto al placebo (IC al 95%)	N	Δ media dei LS dal basale	Differenza della media dei LS rispetto al placebo (IC al 95%)	N	Δ media dei LS dal basale	Differenza della media dei LS rispetto al placebo (IC al 95%)
Dupilumab 100 mg Q2S (<30 kg)/ 200 mg una volta ogni due settimane (≥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	
Variatione media rispetto al basale della percentuale del FEV1 del 25-75% previsto alla settimana 12									
	N	Δ media dei LS dal basale	Differenza della media dei LS rispetto al placebo (IC al 95%)	N	Δ media dei LS dal basale	Differenza della media dei LS rispetto al placebo (IC al 95%)	N	Δ media dei LS dal basale	Differenza della media dei LS rispetto al placebo (IC al 95%)
Dupilumab 100 mg Q2S (<30 kg)/ 200 mg una volta ogni due settimane (≥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	
Variatione media rispetto al basale della % del FEV1/CVF alla settimana 12									
	N	Δ media dei LS dal basale	Differenza della media dei LS rispetto al placebo (IC al 95%)	N	Δ media dei LS dal basale	Differenza della media dei LS rispetto al placebo (IC al 95%)	N	Δ media dei LS dal basale	Differenza della media dei LS rispetto al placebo (IC al 95%)
Dupilumab 100 mg Q2S (<30 kg)/ 200 mg una volta ogni due settimane (≥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 alla settimana 24a									
	N	Tasso di responder (%)	OR rispetto al placebo (IC al 95%)	N	Tasso di responder (%)	OR rispetto al placebo (IC al 95%)	N	Tasso di responder (%)	OR rispetto al placebo (IC al 95%)
Dupilumab 100 mg Q2S (<30 kg)/ 200 mg una volta ogni due settimane (≥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 alla settimana 24a									
	N	Tasso di responder %	OR rispetto al placebo (IC al 95%)	N	Tasso di responder (%)	OR rispetto al placebo (IC al 95%)	N	Tasso di responder (%)	OR rispetto al placebo (IC al 95%)
Dupilumab 100 mg Q2S (<30 kg)/ 200 mg una volta ogni due settimane	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)

(≥30 kg)									
Placebo	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

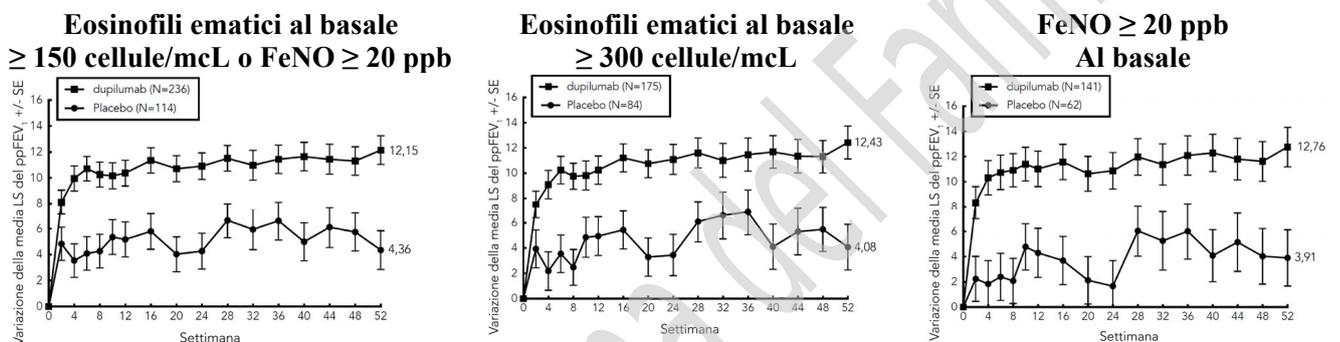
^ail tasso di responder è stato definito come un miglioramento nel punteggio di almeno 0,5 (scala di intervallo 0-6 per ACQ-7-IA e 1-7 per PAQLQ(S))

^bvalore p < 0,0001; ^cvalore p < 0,001, ^dvalore p < 0,01 (tutti statisticamente significativi rispetto al placebo con aggiustamento per molteplicità); ^evalore p nominale < 0,0001, ^fvalore p nominale < 0,01, ^gvalore p nominale < 0,05

Miglioramenti significativi della percentuale prevista di FEV₁ sono stati osservati già alla settimana 2 e sono stati mantenuti fino alla settimana 52 nello studio VOYAGE.

I miglioramenti della percentuale prevista di FEV₁ nel tempo in VOYAGE sono mostrati nella Figura 1.

Figura 1: Variazione media rispetto al basale della percentuale del FEV₁ (L) pre-broncodilatatore previsto nel tempo in VOYAGE (eosinofili ematici al basale ≥ 150 cellule/mcL o FeNO ≥ 20 ppb, eosinofili al basale ≥ 300 cellule/mcL e FeNO al basale ≥ 20 ppb)



In VOYAGE, nella popolazione con infiammazione di tipo 2, il numero totale medio annualizzato di cicli di corticosteroidi sistemici dovuti all'asma è stato ridotto del 59,3% rispetto al placebo (0,350 [IC al 95%: 0,256, 0,477] rispetto a 0,860 [IC al 95%: 0,616, 1,200]). Nella popolazione definita in base agli eosinofili ematici al basale ≥ 300 cellule/mcL, il numero totale medio annualizzato di cicli di corticosteroidi sistemici dovuti all'asma è stato ridotto del 66,0% rispetto al placebo (0,274 [IC al 95%: 0,188, 0,399] rispetto a 0,806 [IC al 95%: 0,563, 1,154]).

Dupilumab ha migliorato lo stato di salute generale misurato mediante la Scala europea analogica visiva per giovani per misurare la qualità della vita a 5 dimensioni (European Quality of Life Visual Analog Scale, EQ-VAS) sia nell'infiammazione di tipo 2 sia nella conta degli eosinofili ematici al basale di ≥ 300 cellule/mcL alla settimana 52; la differenza della media dei LS rispetto al placebo era rispettivamente pari a 4,73 (IC al 95%: 1,18, 8,28) e 3,38 (IC al 95%: -0,66, 7,43).

Dupilumab ha ridotto l'impatto dell'asma del paziente pediatrico sulla qualità della vita del caregiver, misurata mediante il Questionario per misurare la qualità della vita nell'asma pediatrica (Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire, PACQLQ) sia nell'infiammazione di tipo 2 che nella conta degli eosinofili ematici al basale della popolazione ≥ 300 cellule/mcL alla settimana 52; la differenza della media dei LS rispetto al placebo era rispettivamente di 0,47 (IC al 95%: 0,22, 0,72) e 0,50 (IC al 95%: 0,21, 0,79).

Popolazione pediatrica

Asma

Un totale di 107 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con asma da moderato a severo è stato arruolato nello studio QUEST e ha ricevuto 200 mg (N=21) o 300 mg (N=18) di dupilumab (o placebo corrispondente a 200 mg [N=34] o 300 mg [N=34]) a settimane alterne. L'efficacia rispetto alle esacerbazioni asmatiche gravi e alla funzionalità polmonare è stata osservata in adolescenti e adulti. Sono stati osservati miglioramenti significativi nel FEV₁ (variazione media dei LS dal basale alla Settimana 12) per entrambe le dosi da 200 mg e 300 mg a settimane alterne (0,36 l e 0,27 l, rispettivamente). Nei pazienti in cura con la

dose da 200 mg a settimane alterne si è registrata una riduzione del tasso di esacerbazioni gravi in linea con quella degli adulti. Il profilo di sicurezza negli adolescenti è stato generalmente simile a quello degli adulti.

Un totale di 89 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con asma da moderato a severo è stato arruolato nello studio in aperto a lungo termine (TRVERSE). In questo studio, l'efficacia di dupilumab era misurata come endpoint secondario, era simile ai risultati osservati negli studi clinici registrativi, ed è stata mantenuta fino a 96 settimane.

Nello studio VOYAGE è stato arruolato un totale di 408 bambini di età compresa tra 6 e 11 anni affetti da asma da moderato a severo; sono state valutate dosi di 100 mg Q2S e 200 mg Q2S. L'efficacia di dupilumab 300 mg Q4S nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni è estrapolata dall'efficacia di 100 mg e 200 mg Q2S in VOYAGE e 200 mg e 300 mg Q2S negli adulti e negli adolescenti (QUEST). I pazienti che hanno completato il periodo di trattamento dello studio VOYAGE potevano partecipare allo studio di estensione in aperto (EXCURSION). In questo studio diciotto pazienti (da ≥ 15 kg a < 30 kg) su 365 pazienti sono stati esposti a 300 mg Q4S e il profilo di sicurezza era simile a quello osservato in VOYAGE. Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia sui pazienti pediatrici di età < 6 anni con asma.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con dupilumab nel trattamento della dermatite atopica e dell'asma in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di dupilumab è simile nei pazienti con dermatite atopica e asma.

Assorbimento

Dopo una singola dose sottocutanea (s.c.) di 75-600 mg di dupilumab negli adulti, il tempo medio per raggiungere la concentrazione massima nel siero (t_{max}) era 3-7 giorni. La biodisponibilità assoluta di dupilumab a seguito di una dose s.c. è simile tra i pazienti con AD, con asma e con CRSwNP, e varia tra il 61 % e il 64 %, come stabilito da un'analisi farmacocinetica (PK) di popolazione.

Le concentrazioni allo stato stazionario sono state raggiunte alla Settimana 16 dopo la somministrazione di una dose iniziale di 600 mg seguita da 300 mg a settimane alterne o di una dose di 300 mg a settimane alterne senza una dose di carico. Negli studi clinici le concentrazioni minime medie \pm DS (deviazione standard) allo stato stazionario sono comprese in un range da $69,2 \pm 36,9$ mcg/mL a $80,2 \pm 35,3$ mcg/mL per la dose di 300 mg e da $29,2 \pm 18,7$ a $36,5 \pm 22,2$ mcg/mL per la dose da 200 mg somministrate a settimane alterne negli adulti.

Distribuzione

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione è stato stimato un volume di distribuzione per dupilumab di circa 4,6 L che indica che dupilumab è distribuito principalmente nel sistema vascolare.

Biotrasformazione

Non sono stati condotti studi specifici sul metabolismo perché dupilumab è una proteina. Si prevede che dupilumab venga degradato in piccoli peptidi e singoli aminoacidi.

Eliminazione

L'eliminazione di dupilumab è mediata da vie parallele lineari e non lineari. A concentrazioni più elevate l'eliminazione di dupilumab avviene principalmente attraverso una via proteolitica non saturabile, mentre a concentrazioni più basse predomina l'eliminazione non lineare saturabile mediata dal bersaglio IL-4R α . Dopo l'ultima dose allo stato stazionario, il tempo medio della diminuzione delle concentrazioni di dupilumab al di sotto del limite minimo di rilevazione, stimato attraverso l'analisi farmacocinetica di

popolazione, è stato 6-7 settimane per il regime di 300 mg una volta ogni 4 settimane, 9 settimane per il regime di 200 mg una volta ogni due settimane, 10-11 settimane per il regime di 300 mg una volta ogni 2 settimane e 13 settimane per il regime di 300 mg una volta a settimana.

Linearità/Non linearità

A causa di una clearance non lineare, l'esposizione a dupilumab, misurata come area sotto la curva concentrazione-tempo, aumenta in maniera più che proporzionale alla dose in seguito ad una singola dose s.c. da 75-600 mg.

Popolazioni speciali

Sesso

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, non è stato osservato alcun impatto clinicamente significativo del sesso del paziente sull'esposizione sistemica a dupilumab.

Anziani

Dei 1.472 pazienti affetti da dermatite atopica esposti a dupilumab in uno studio di fase II di determinazione della dose o in studi di fase III controllati con placebo, in tutto 67 persone erano di età pari o superiore a 65 anni. Sebbene non siano state osservate differenze nella sicurezza o nell'efficacia tra i pazienti adulti più giovani e quelli più anziani con dermatite atopica, il numero di pazienti con età pari o superiore a 65 anni non è sufficiente per stabilire se gli anziani rispondono in maniera diversa rispetto ai pazienti più giovani.

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, non è stato osservato alcun impatto clinicamente significativo dell'età del paziente sull'esposizione sistemica a dupilumab. Tuttavia, questa analisi ha considerato solo 61 pazienti con più di 65 anni di età.

Dei 1.977 pazienti con asma esposti a dupilumab, un totale di 240 pazienti era di età pari o superiore a 65 anni e 39 di età pari o superiore a 75 anni. L'efficacia e la sicurezza in questo gruppo d'età erano simili a quelle della popolazione complessiva dello studio.

Razza

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, non è stato osservato alcun impatto clinicamente significativo della razza sull'esposizione sistemica a dupilumab.

Compromissione epatica

Trattandosi di un anticorpo monoclonale, non si prevede che dupilumab sia eliminato in modo importante per via epatica. Non è stato condotto alcuno studio per valutare gli effetti della compromissione epatica sulla farmacocinetica di dupilumab.

Compromissione renale

Trattandosi di un anticorpo monoclonale, non si prevede che dupilumab sia eliminato in modo importante per via renale. Non è stato condotto alcuno studio per valutare gli effetti della compromissione renale sulla farmacocinetica di dupilumab. Nell'analisi di farmacocinetica di popolazione non è stato osservato alcun impatto clinicamente significativo della compromissione renale lieve o moderata sull'esposizione sistemica di dupilumab. Sono disponibili dati molto limitati su pazienti con compromissione renale severa.

Peso corporeo

Tutte le concentrazioni minime di dupilumab erano più basse nei soggetti con un peso corporeo più elevato senza avere però alcun impatto significativo sull'efficacia.

Popolazione pediatrica

Asma

La farmacocinetica di dupilumab sui pazienti pediatrici (età < 6 anni) con asma non è stata studiata.

Un totale di 107 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con asma è stato arruolato nello studio QUEST. Le concentrazioni minima media \pm DS allo stato stazionario di dupilumab sono state rispettivamente di $107 \pm 51,6$ mcg/mL e $46,7 \pm 26,9$ mcg/mL per le dosi da 300 mg o 200 mg somministrate a settimane alterne. Non sono state osservate differenze nella farmacocinetica legate all'età nei pazienti adolescenti dopo la correzione in base al peso corporeo.

Nello studio VOYAGE, la farmacocinetica di dupilumab è stata studiata in 270 pazienti con asma da moderato a severo dopo somministrazione sottocutanea di 100 mg Q2S (per 91 bambini di peso < 30 kg) o 200 mg Q2S (per 179 bambini di peso \geq 30 kg). Il volume di distribuzione per dupilumab di circa 3,7 L è stato stimato mediante analisi PK di popolazione. Le concentrazioni allo stato stazionario sono state raggiunte entro la settimana 12. La concentrazione minima media \pm DS allo stato stazionario era rispettivamente di $58,4 \pm 28,0$ mcg/mL e $85,1 \pm 44,9$ mcg/mL. La simulazione di una dose sottocutanea di 300 mg Q4S in bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con peso corporeo compreso tra ≥ 15 kg e < 30 kg e tra ≥ 30 kg e < 60 kg ha determinato concentrazioni minime allo stato stazionario previste simili alle concentrazioni minime osservate di 200 mg Q2S (≥ 30 kg) e 100 mg Q2S (< 30 kg), rispettivamente. Inoltre, la simulazione di una dose sottocutanea di 300 mg Q4S in bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con peso corporeo compreso tra ≥ 15 kg e < 60 kg ha determinato concentrazioni minime allo stato stazionario previste simili a quelle dimostrate efficaci in adulti e adolescenti. Dopo l'ultima dose allo stato stazionario, il tempo mediano per ridurre le concentrazioni di dupilumab al di sotto del limite inferiore di rilevabilità, stimato mediante l'analisi PK della popolazione, è risultato da 14 to 18 settimane per 100 mg Q2S, 200 mg Q2S o 300 mg Q4S.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute (inclusi gli endpoint farmacologici di sicurezza) e in base a studi di tossicità sulla funzione riproduttiva e sullo sviluppo.

Il potenziale mutageno di dupilumab non è stato valutato; tuttavia non si prevede che gli anticorpi monoclonali alterino il DNA o i cromosomi.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con dupilumab. La valutazione delle evidenze disponibili relative all'inibizione di IL-4R α e dei dati tossicologici sugli animali con anticorpi surrogati non suggeriscono un aumento del potenziale di cancerogenicità per dupilumab.

In uno studio di tossicità riproduttiva condotto sulle scimmie utilizzando un anticorpo surrogato specifico per IL-4R α delle scimmie, non sono state osservate anomalie fetali a dosi che saturavano la IL-4R α .

Uno studio prolungato sullo sviluppo pre- e post-natale non ha rivelato eventi avversi nelle madri o nella loro prole fino a 6 mesi post-parto/post-nascita.

Gli studi sulla fertilità condotti su topi maschi e femmine utilizzando un anticorpo surrogato contro il recettore della IL-4R α non hanno rivelato alcuna compromissione della fertilità (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-arginina monocloridrato
L-istidina
L-istidina monocloridrato monoidrato
Polisorbato 80 (E 433)
Sodio acetato triidrato
Acido acetico, glaciale (E 260)
Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Se necessario, la siringa preriempita può essere estratta dal frigorifero e conservata nella confezione per un massimo di 14 giorni a temperatura ambiente fino a 25°C, al riparo dalla luce. La data di estrazione dal frigorifero va annotata nell'apposito spazio sul confezionamento esterno. La confezione deve essere eliminata se lasciata fuori dal frigorifero per più di 14 giorni o se la data di scadenza è superata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,67 mL di soluzione in una siringa preriempita di vetro trasparente di tipo 1 siliconata, con proteggi-ago, con un ago presaldato gauge 27 fisso da 12.7 mm (½ pollici), a pareti sottili, in acciaio inossidabile.

Dimensioni della confezione:

- 2 siringhe preriempite
- Confezione multipla da 6 (3 confezioni da 2) siringhe preriempite

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni complete per la somministrazione di Dupixent in una siringa preriempita sono fornite alla fine del foglio illustrativo.

La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido. Se la soluzione è torbida, ha cambiato colore o contiene particolato visibile, la soluzione non deve essere utilizzata.

Dopo aver prelevato la siringa preriempita di 100 mg dal frigorifero, aspettare 30 minuti prima di iniettare Dupixent per permettere al preparato di raggiungere la temperatura ambiente fino a 25 °C.

Non esporre la siringa preriempita al calore o alla luce solare diretta né agitarla.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Dopo l'uso, collocare la siringa in un contenitore resistente alla perforazione e smaltirla come richiesto dalla normativa locale. Non riciclare il contenitore.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1229/021

EU/1/17/1229/022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 settembre 2017

Data dell'ultimo rinnovo: 02 settembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A- PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

REGENERON PHARMACEUTICALS INC.
81 Columbia Turnpike
RENSSELAER
NEW YORK 12144
STATI UNITI

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
Ballycummin
Raheen Business Park
Limerick
Irlanda

Genzyme Flanders BVBA
Cipalstraat 8
B-2440 Geel
Belgio

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1051 Boulevard Industriel
76580 LE TRAIT
FRANCIA

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Höchst
65926 FRANKFURT AM MAIN
GERMANIA

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B- CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C- ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi dall'autorizzazione.

D- CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).