

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Dupilumab 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

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

Dupilumab 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz do jednorazowego użytku zawiera 300 mg dupilumabu w 2 ml roztworu (150 mg/ml).

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie)

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

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Atopowe zapalenie skóry

##### *Dorośli i młodzież*

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

##### *Dzieci w wieku od 6 do 11 lat*

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

#### Astma

##### *Dorośli i młodzież*

Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), patrz punkt 5.1, która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach (ICS, ang. *inhaled corticosteroids*) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.

#### Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

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

#### Przewlekłe zapalenie błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP, ang. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis)

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

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

#### Dawkowanie

##### Atopowe zapalenie skóry

##### Dorośli

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

##### Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

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

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

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

##### Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

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

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

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

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

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

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

### *Astma*

#### Dorośli i młodzież

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

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

#### Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci w wieku od 6 do 11 lat określono w Tabeli 3.

**Tabela 3: Dawkowanie dupilumabu do podania podskórnego u dzieci w wieku od 6 do 11 lat z astmą**

<b>Masa ciała</b>	<b>Dawka początkowa i kolejne dawki</b>
15 kg do mniej niż 30 kg	100 mg co dwa tygodnie (Q2W) lub 300 mg co cztery tygodnie (Q4W)
30 kg do mniej niż 60 kg	200 mg co dwa tygodnie (Q2W) lub 300 mg co cztery tygodnie (Q4W)
60 kg lub więcej	200 mg co dwa tygodnie (Q2W)

W przypadku dzieci (w wieku od 6 do 11 lat) z astmą i współistniejącym ciężkim atopowym zapaleniem skóry, zgodnie z zatwierdzonym wskazaniem, należy stosować dawkowanie zalecane w Tabeli 2.

Pacjenci otrzymujący jednocześnie doustne kortykosteroidy mogą zredukować dawkę steroidu po wystąpieniu poprawy klinicznej w wyniku leczenia dupilumabem (patrz punkt 5.1). Redukcja steroidu powinna być przeprowadzona stopniowo (patrz punkt 4.4).

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

*Przewlekłe zapalenie błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP)*

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

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

#### Pominięta dawka

W przypadku pominięcia dawki należy ją podać jak najszybciej. Kolejne dawki należy podawać w zwykłych, zaplanowanych terminach.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

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

##### *Zaburzenia czynności nerek*

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

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

##### *Masa ciała*

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

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z atopowym zapaleniem skóry w wieku poniżej 6 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z masą ciała  $< 15$  kg. Dane nie są dostępne.

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

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

#### Sposób podawania

##### Podanie podskórne

Dupilumab we wstrzykiwaczu nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci poniżej 12 roku życia. W przypadku dzieci w wieku od 6 do 11 roku życia z atopowym zapaleniem skóry i astmą, dupilumab w ampułko-strzykawce jest postacią odpowiednią do podawania w tej populacji.

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

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

Początkową dawkę 600 mg należy podać w dwóch wstrzyknięciach produktu leczniczego Dupixent po 300 mg wykonywanych kolejno w dwa różne miejsca.

Zaleca się zmieniać za każdym razem miejsce wstrzyknięcia. Dupilumabu nie należy wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna lub uszkodzona bądź też na której są obecne zasinienia lub blizny.

Pacjent może wstrzykiwać sobie dupilumab samodzielnie lub może go wstrzykiwać opiekun pacjenta, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Przed przystąpieniem do stosowania dupilumabu pacjenci i (lub) opiekunowie powinni zostać odpowiednio przeszkoleni w jego przygotowywaniu i podawaniu, zgodnie z punktem „Instrukcja użycia” na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

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

#### Nagłe zaostrzenia astmy

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

#### Kortykosteroidy

Nie należy nagle przerywać przyjmowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych, miejscowych ani wziewnych po rozpoczęciu leczenia dupilumabem. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów, jeśli konieczne, powinno zostać przeprowadzone stopniowo i pod bezpośrednim nadzorem lekarza. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów może być związane z ogólnoustrojowymi objawami odstawienia i (lub) maskować stany uprzednio tłumione przez leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi.

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

#### Reakcje nadwrażliwości

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

#### Choroby eozynofilowe

Podczas stosowania dupilumabu u dorosłych pacjentów, którzy uczestniczyli w programie rozwoju astmy, zgłaszano przypadki eozynofilowego zapalenia płuc i przypadki zapalenia naczyń, odpowiadającego eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym (EGPA, ang. *Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis*). Podczas stosowania dupilumabu i placebo u dorosłych pacjentów z współistniejącą astmą, którzy uczestniczyli w programie rozwoju CRSwNP, zgłaszano przypadki zapalenia naczyń odpowiadającemu EGPA. Lekarze powinni być wyczuleni na

wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatię u swoich pacjentów z eozynofilią. Pacjenci leczeni z powodu astmy mogą wykazywać ciężką eozynofilię układową, niekiedy z cechami klinicznymi eozynofilowego zapalenia płuc lub zapalenia naczyń, odpowiadającego eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym, które często są leczone kortykosteroidami ogólnoustrojowymi. Przypadki te zwykle, ale nie zawsze, mogą być związane ze zmniejszeniem dawki kortykosteroidów podawanych doustnie.

#### Zakażenie robakami pasożytniczymi

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

#### Zdarzenia związane z zapaleniem spojówek i zapaleniem rogówki

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

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

#### Pacjenci z atopowym zapaleniem skóry lub CRSwNP ze współistniejącą astmą

Pacjenci stosujący dupilumab z powodu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub ciężkiego CRSwNP ze współistniejącą astmą, nie powinni korygować ani zaprzestawać leczenia przeciwastmatycznego bez skonsultowania się z lekarzem. Pacjenci ze współistniejącą astmą powinni być poddani ścisłej obserwacji po odstawieniu dupilumabu.

#### Szczepienia

Żywe i żywe atenuowane szczepionki nie powinny być podawane jednocześnie z dupilumabem, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności takiego postępowania. Oceniono odpowiedź immunologiczną na szczepionkę TdaP i polisacharydową szczepionkę przeciw meningokokom (patrz punkt 4.5). Zaleca się, aby pacjenci zostali poddani wszystkim szczepieniom z użyciem szczepionek żywych i żywych atenuowanych, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi szczepień przed leczeniem dupilumabem.

#### Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej dawce 300 mg, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Odpowiedzi immunologiczne na szczepienie oceniano w badaniu, w którym pacjenci z atopowym zapaleniem skóry byli leczeni dawką 300 mg dupilumabu podawanego raz na tydzień przez

16 tygodni. Po 12 tygodniach podawania dupilumabu pacjentów szczepiono szczepionką Tdap (zależną od limfocytów T) i szczepionką polisacharydową przeciw meningokokom (niezależną od limfocytów T), 4 tygodnie później oceniano odpowiedzi immunologiczne. Wytwarzanie przeciwciał w odpowiedzi na szczepionkę przeciwężcową i szczepionkę polisacharydową przeciw meningokokom było podobne u pacjentów leczonych dupilumabem i otrzymujących placebo. W badaniu nie stwierdzono niekorzystnych interakcji pomiędzy którąkolwiek ze szczepionek niezawierających żywych drobnoustrojów a dupilumabem.

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

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

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

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

##### Karmienie piersią

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

##### Płodność

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień, obrzęk, świąd, ból i opuchlizna), zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, ból stawów, opryszczka jamy ustnej i eozynofilia. Rzadko opisywano przypadki choroby posurowiczej, reakcji podobnych do choroby posurowiczej, reakcji anafilaktycznej i wrzodziejącego zapalenia rogówki (patrz punkt 4.4).



## Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania dupilumabu przedstawione w Tabeli 4 uzyskano głównie z 12 randomizowanych, kontrolowanych placebo badań, obejmujących pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą i CRSwNP. W tych badaniach, które są reprezentatywne dla ogólnego profilu bezpieczeństwa dupilumabu, wzięło udział 4206 pacjentów otrzymujących dupilumab i 2326 pacjentów otrzymujących placebo w okresie kontrolnym.

W Tabeli 4 wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, przedstawione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, w podziale na następujące kategorie: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 4: Lista działań niepożądanych**

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Często	Zapalenie spojówek* Opryszczka jamy ustnej*
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Często	Eozynofilia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Niezbyt często Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy# Reakcja anafilaktyczna Choroba posurowicza Reakcje podobne do choroby posurowiczej
<i>Zaburzenia oka</i>	Często Niezbyt często  Rzadko	Alergiczne zapalenie spojówek* Zapalenie rogówki*# Zapalenie powiek*† Świąd oka*† Zespół suchego oka*† Wrzodziejące zapalenie rogówki*†#
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Niezbyt często	Wysypka na twarzy#
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Często	Ból stawów#
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Często	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień, obrzęk, świąd, ból i opuchlizna)

\* zaburzenia oka i opryszczka jamy ustnej występowały głównie w badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry.

† częstość występowania świądu oka, zapalenia powiek i zespołu suchego oka w badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry była określona jako często, a wrzodziejącego zapalenia rogówki jako niezbyt często.

# zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Reakcje nadwrażliwości*

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

### *Zdarzenia związane z zapaleniem spojówek i zapaleniem rogówki*

Zapalenie spojówek i zapalenie rogówki występowały częściej u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali dupilumab w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry. Większość pacjentów z zapaleniem

spojówek lub zapaleniem rogówki powróciło do zdrowia lub powracało do zdrowia w trakcie okresu leczenia. W długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu klinicznym (OLE, ang. *Open-Label Extension*) dotyczącym atopowego zapalenia skóry (AD-1225) w trakcie 3 letniej obserwacji pacjentów, częstość występowania zapalenia spojówek i zapalenia rogówki była podobna do częstości obserwowanej w grupie pacjentów leczonych dupilumabem w badaniach kontrolowanych placebo, dotyczących atopowego zapalenia skóry. Wśród pacjentów z astmą, częstość występowania zapalenia spojówek i zapalenia rogówki była mała i podobna w grupie przyjmującej dupilumab i placebo. Wśród pacjentów z CRSwNP, częstość występowania zapalenia spojówek była większa w grupie przyjmującej dupilumab niż placebo, chociaż była mniejsza niż obserwowana u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. W programie rozwoju CRSwNP nie odnotowano przypadków wystąpienia zapalenia rogówki (patrz punkt 4.4).

#### *Wyprysk opryszczkowy*

Wyprysk opryszczkowy opisywano z częstością <1% w grupach otrzymujących dupilumab i <1% w grupie otrzymującej placebo w 16-tygodniowych badaniach z udziałem pacjentów dorosłych, oceniających monoterapię w atopowym zapaleniu skóry. W 52-tygodniowym badaniu z udziałem pacjentów dorosłych, dotyczącym atopowego zapalenia skóry, w którym stosowano dupilumab i MKS, wyprysk opryszczkowy odnotowano z częstością 0,2% w grupie otrzymującej dupilumab i MKS oraz 1,9% w grupie otrzymującej placebo i MKS. Częstość utrzymywała się na stałym poziomie w trakcie 3 letniej obserwacji pacjentów w długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225).

#### *Eozynofilia*

U pacjentów leczonych dupilumabem średnie początkowe zwiększenie liczby eozynofiliów w stosunku do wartości wyjściowej było większe niż u pacjentów otrzymujących placebo. Liczba eozynofiliów spadła do stanu zbliżonego do wartości wyjściowych podczas leczenia i wróciła do wartości wyjściowych podczas otwartego, rozszerzonego badania dotyczącego bezpieczeństwa stosowania w leczeniu astmy (TRAVERSE). W długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225) średnie stężenie eozynofiliów we krwi spadło poniżej wartości wyjściowych do 20. tygodnia i utrzymywało się na tym poziomie w czasie 3 letniej obserwacji.

Eozynofilię występującą w trakcie leczenia ( $\geq 5000$  komórek/mikrolitr) odnotowano u <2% pacjentów leczonych dupilumabem oraz u <0,5% pacjentów otrzymujących placebo (badania SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST, SINUS-24 i SINUS-52) (patrz punkt 4.4).

#### *Zakażenia*

W 16-tygodniowych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych, oceniających monoterapię w atopowym zapaleniu skóry, ciężkie zakażenia odnotowano u 1,0% pacjentów otrzymujących placebo i 0,5% pacjentów otrzymujących dupilumab. W 52-tygodniowym badaniu CHRONOS z udziałem pacjentów dorosłych, dotyczącym atopowego zapalenia skóry, ciężkie zakażenia odnotowano u 0,6% pacjentów otrzymujących placebo i 0,2% pacjentów otrzymujących dupilumab. W długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225) częstość występowania ciężkich zakażeń utrzymywała się na stałym poziomie w czasie 3 letniej obserwacji.

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

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

### *Immunogenność*

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

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

U około 5% pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą lub CRSwNP, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 300 mg Q2W przez 52-tygodnie rozwinęły się przeciwciała przeciwekowe (ADA) wobec dupilumabu; u około 2% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 2% miało przeciwciała neutralizujące. Podobny efekt był obserwowany u dzieci (w wieku od 6 do 11 lat) z atopowym zapaleniem skóry, które otrzymywały dupilumab w dawce 200 mg Q2W lub 300 mg Q4W przez 16 tygodni i u dzieci (w wieku od 6 do 11 lat) z astmą, które otrzymywały dupilumab w dawce 100 mg Q2W lub 200 mg Q2W przez 52 tygodnie. Podobne reakcje na lek w postaci wytwarzania ADA zaobserwowano w długoterminowym, otwartym, przedłużonym badaniu OLE (AD-1225) u dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali dupilumab przez okres do 3 lat.

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

U około 9% pacjentów z astmą, którzy otrzymywali dupilumab w dawce 200 mg Q2W przez 52-tygodnie rozwinęły się przeciwciała przeciwekowe wobec dupilumabu; u około 4% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 4% miało przeciwciała neutralizujące.

Niezależnie od grupy wiekowej, około 2 do 4% pacjentów w grupie otrzymującej placebo, było pozytywnych pod względem obecności przeciwciał wobec dupilumabu; u około 2% pacjentów stwierdzono trwałe odpowiedzi przeciwciał i około 1% miało przeciwciała neutralizujące.

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

### Dzieci i młodzież

#### *Atopowe zapalenie skóry*

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

#### *Astma*

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

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

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

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

### Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania

#### *Atopowe zapalenie skóry*

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

W wielośrodowym, otwartym, przedłużonym badaniu (OLE) fazy 3 (AD-1225) oceniano długoterminowe bezpieczeństwo stosowania dupilumabu po podaniu wielokrotnym, u 2677 dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry otrzymujących dawkę 300 mg raz na tydzień (99,7%), w tym 357 pacjentów, którzy ukończyli co najmniej 148 tygodni badania. Długoterminowy profil bezpieczeństwa w trakcie 3 letniej obserwacji pacjentów był zasadniczo zgodny z profilem bezpieczeństwa dupilumabu obserwowanym w kontrolowanych badaniach.

#### *Astma*

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

#### *CRSwNP*

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

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

## **4.9 Przedawkowanie**

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

#### Mechanizm działania

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

#### Działanie farmakodynamiczne

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

U dorosłych i młodzieży z astmą, leczenie dupilumabem, w porównaniu z placebo, znacząco zmniejszało poziom FeNO oraz stężenie krążącej eotaksyny-3, całkowitego IgE, IgE swoistych alergenowo, TARC i periostyny oraz biomarkerów typu 2 ocenianych w badaniach klinicznych. Redukcja biomarkerów zapalnych typu 2 była porównywalna w przypadku obu schematów leczenia 200 mg Q2W oraz 300 mg Q2W.

U dzieci (w wieku od 6 do 11 lat), leczenie dupilumabem w porównaniu z placebo, znacząco zmniejszało poziom FeNO oraz stężenie krążącej eotaksyny-3, całkowitego IgE, IgE swoistych alergenowo, TARC i periostyny oraz biomarkerów typu 2 ocenianych w badaniach klinicznych. Markery te zostały prawie maksymalnie stłumione po dwóch tygodniach leczenia, z wyjątkiem IgE, których poziom zmniejszał się wolniej. Efekty te utrzymywały się w trakcie leczenia.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w atopowym zapaleniu skóry

##### *Dorośli z atopowym zapaleniem skóry*

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

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

#### Punkty końcowe

We wszystkich trzech głównych badaniach równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek pacjentów z wynikiem IGA 0 lub 1 (skóra „czysta” lub „prawie czysta”) ze zmniejszeniem o  $\geq 2$  punkty wyniku oceny wg skali IGA 0-4 oraz odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 75% wskaźnika EASI (EASI-75). Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe i inne istotnie klinicznie drugorzędowe punkty końcowe przedstawiono w Tabeli 5.

#### Charakterystyka wyjściowa

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

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

#### Odpowiedź kliniczna

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

W badaniach SOLO 1, SOLO 2 i CHRONOS u istotnie większego odsetka pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej dupilumab uzyskano odpowiedź IGA 0 lub 1, EASI-75 i (lub) poprawę o  $\geq 4$  punkty wyniku oceny świądu wg skali NRS (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) w porównaniu z placebo po 16 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego (patrz Tabela 5).

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

W badaniu CHRONOS utrzymujący się efekt leczenia dupilumabem obserwowano do 52 tygodnia (patrz Tabela 5).

Wyniki oceny skuteczności dla równorzędnych pierwszorzędowych, kluczowych drugorzędowych i innych klinicznie istotnych drugorzędowych punktów końcowych dla wszystkich trzech badań przedstawiono w Tabeli 5.

**Tabela 5: Wyniki oceny skuteczności stosowania dupilumabu w monoterapii po 16 tygodniach (FAS) oraz z równoczesnym stosowaniem MKS<sup>a</sup> po 16 i po 52 tygodniach**

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

LS = metoda najmniejszych kwadratów; SE = błąd standardowy

<sup>a</sup> wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie podstawowe miejscowymi kortykosteroidami i pacjenci mogli stosować miejscowe inhibitory kalcyneuryny

<sup>b</sup> całkowita populacja objęta analizą statystyczną (FAS, ang. *Full Analysis Set*) obejmuje wszystkich randomizowanych pacjentów

<sup>c</sup> pacjenta reagującego na leczenie zdefiniowano jako pacjenta z wynikiem 0 lub 1 wg skali IGA (skóra „czysta” lub „prawie czysta”) ze zmniejszeniem o ≥2 punkty wyniku oceny wg skali IGA 0-4

<sup>d</sup> pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe lub na temat których brakowało danych, uznawano za niereagujących na leczenie

<sup>e</sup> liczba pacjentów z wyjściowym wynikiem oceny świądu wg skali NRS  $\geq 4$  jako wartość odniesienia

<sup>f</sup> u istotnie większego odsetka pacjentów otrzymujących dupilumab uzyskano poprawę wyniku oceny świądu wg skali NRS o  $\geq 4$  punkty w porównaniu z placebo po 2 tygodniach ( $p < 0,01$ )

<sup>g</sup> wartość  $p < 0,0001$ , istotna statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności

<sup>h</sup> całkowita populacja objęta analizą statystyczną (FAS) obejmuje wszystkich randomizowanych pacjentów. FAS po 52 tygodniach obejmuje wszystkich pacjentów zrandomizowanych co najmniej rok przed datą odcięcia danych z analizy pierwotnej

<sup>i</sup> nominalna wartość  $p = 0,0005$

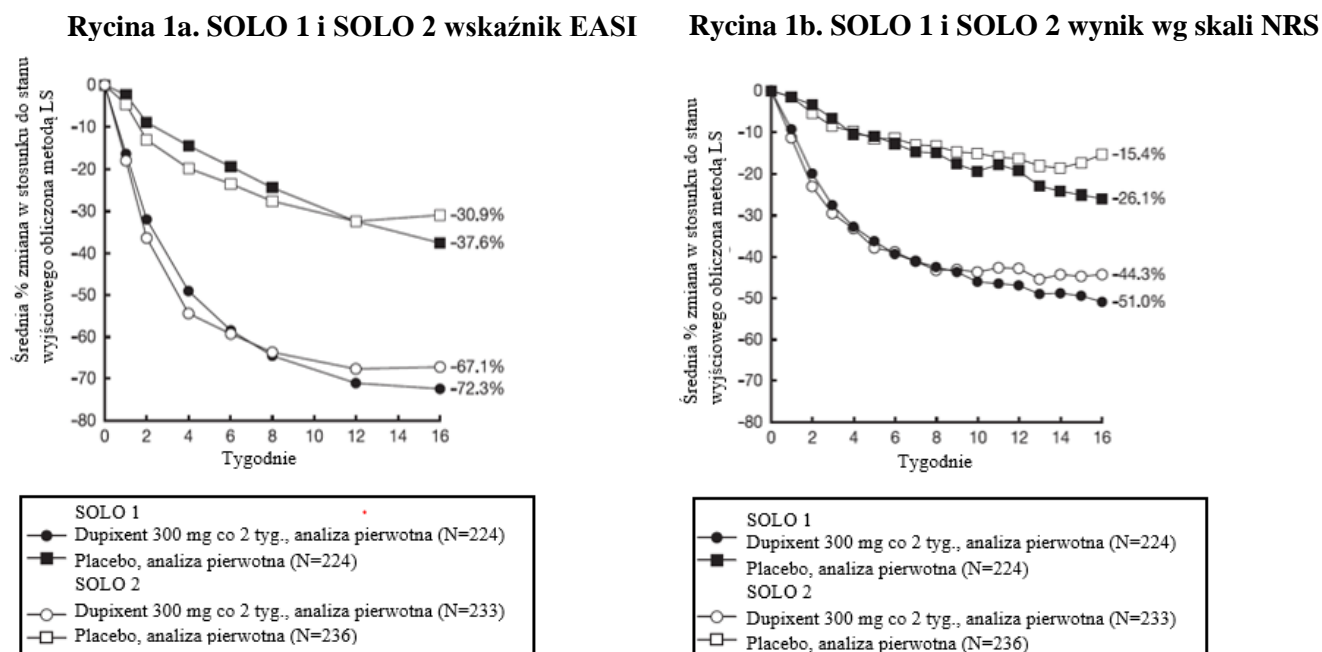
<sup>j</sup> nominalna wartość  $p < 0,0001$

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

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

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

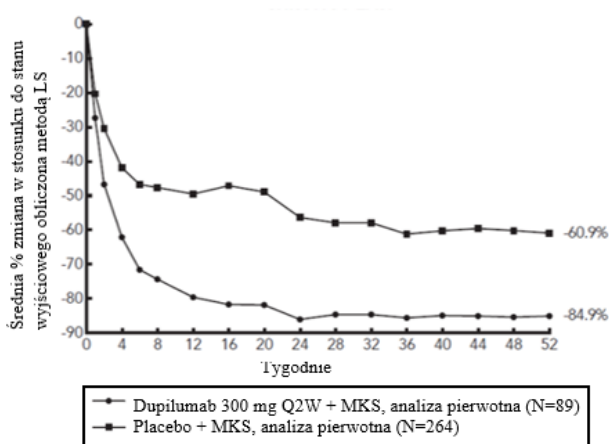
### Rycina 1: Średnia procentowa zmiana wskaźnika EASI (Rycina 1a) i wyniku oceny wg skali NRS (Rycina 1b) w stosunku do stanu wyjściowego w badaniach SOLO 1<sup>a</sup> i SOLO 2<sup>a</sup> (FAS)<sup>b</sup>



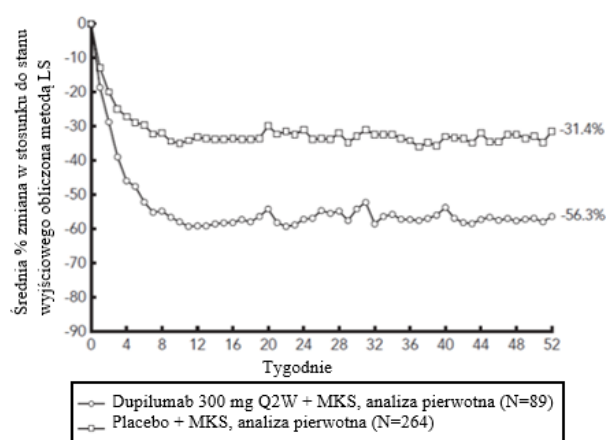


**Rycina 2: Średnia procentowa zmiana w stosunku do stanu wyjściowego wskaźnika EASI i wyniku oceny świądu wg skali NRS w badaniu CHRONOS<sup>a</sup> (FAS po 52 tygodniach)<sup>b</sup>**

**Rycina 2a. CHRONOS wskaźnik EASI**



**Rycina 2b. CHRONOS wynik oceny świądu wg skali NRS**



LS = metoda najmniejszych kwadratów

<sup>a</sup> W analizach pierwotnych punktów końcowych dotyczących skuteczności, pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe lub na temat których brakowało danych, uznawano za niereagujących na leczenie.

<sup>b</sup> FAS po 52 tygodniach obejmuje wszystkich pacjentów zrandomizowanych co najmniej rok przed datą odcięcia danych z analizy pierwotnej

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

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

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

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

Pierwszorzędowy punkt końcowy (odsetek pacjentów spełniających kryterium EASI-75) i drugorzędowe punkty końcowe w 16-tygodniowym badaniu CAFE zestawiono w Tabeli 6.

**Tabela 6: Wyniki oceny pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu CAFE**

	Placebo + MKS	Dupilumab 300 mg Q2W + MKS	Dupilumab 300 mg QW+ MKS
<i>Randomizowani pacjenci</i>	108	107	110
EASI-75, % pacjentów reagujących na leczenie	29,6%	62,6%	59,1%

EASI, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE)	-46,6 (2,76)	-79,8 (2,59)	-78,2 (2,55)
Wynik oceny świądu wg skali NRS, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE)	-25,4% (3,39)	-53,9% (3,14)	-51,7% (3,09)
DLQI, średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (SE)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

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

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

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

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

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

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

Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe po 52 tygodniach badania SOLO CONTINUE są przedstawione w Tabeli 7.

**Tabela 7: Wyniki oceny pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu SOLO CONTINUE**

	Placebo N=83	Dupilumab 300 mg		
		Q8W N=84	Q4W N=86	Q2W/QW N=169
<b>Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe</b>				
Średnia procentowa zmiana (SE) po 36 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego wskaźnika EASI uzyskanego w badaniu podstawowym obliczona metodą LS	21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)

Odsetek pacjentów spełniających kryterium EASI-75 po 36 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego, n (%)	24/79 (30,4%)	45/82* (54,9%)	49/84** (58,3%)	116/162*** (71,6%)
<b>Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe</b>				
Odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź IGA w zakresie 1 punktu po 36 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego w podgrupie pacjentów z wynikiem IGA (0,1) na początku badania, n (%)	18/63 (28,6)	32/64† (50,0)	41/66** (62,1)	89/126*** (70,6)
Odsetek pacjentów z wynikiem IGA (0,1) po 36 tygodniach w podgrupie pacjentów z wynikiem IGA (0,1) na początku badania, n (%)	9/63 (14,3)	21/64† (32,8)	29/66** (43,9)	68/126*** (54,0)
Odsetek pacjentów, których wynik oceny świądu wg skali NRS zwiększył się o 3 punkty w stosunku do stanu wyjściowego po 35 tygodniach w podgrupie pacjentów z wynikiem oceny świądu wg skali NRS ≤7 na początku badania, n (%)	56/80 (70,0)	45/81 (55,6)	41/83† (49,4)	57/168*** (33,9)

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

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

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

W obu badaniach oceniających monoterapię (SOLO 1 i SOLO 2) w obu grupach stosujących dupilumab, w dawce 300 mg Q2W i w dawce 300 mg QW, stwierdzono istotną poprawę objawów zgłaszanych przez pacjenta i wpływu AZS na sen, objawy lęku i depresji mierzonych wg skali HADS i jakość życia związaną ze stanem zdrowia, co mierzono jako całkowitą wartość wskaźników odpowiednio POEM i DLQI po 16 tygodniach w porównaniu z placebo (patrz Tabela 8).

Podobnie w badaniu oceniającym leczenie z równoczesnym podawaniem MKS (CHRONOS), stosowanie dupilumabu 300 mg Q2W i MKS oraz dupilumabu 300 mg QW i MKS prowadziło do poprawy objawów zgłaszanych przez pacjentów oraz wpływu AZS na sen i jakość życia związaną ze stanem zdrowia, co mierzono jako całkowitą wartość wskaźników odpowiednio POEM i DLQI po 52 tygodniach, w porównaniu ze stosowaniem placebo i MKS (patrz Tabela 8).

**Tabela 8: Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe oceny stosowania dupilumabu w monoterapii po 16 tygodniach oraz z równoczesnym stosowaniem MKS po 16 i 52 tygodniach**

	SOLO 1 tydzień 16 (FAS)		SOLO 2 tydzień 16 (FAS)		CHRONOS tydzień 16 (FAS)		CHRONOS tydzień 52 (FAS tydzień 52)	
	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W + MKS	Placebo + MKS	Dupilumab 300 mg Q2W + MKS
<i>Randomizowani pacjenci</i>	224	224	236	233	315	106	264	89

DLQI, średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (SE)	-5,3 (0,50)	-9,3 <sup>a</sup> (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3 <sup>a</sup> (0,38)	-5,8 (0,34)	-10,0 <sup>f</sup> (0,50)	-7,2 (0,40)	-11,4 <sup>f</sup> (0,57)
POEM, średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (SE)	-5,1 (0,67)	-11,6 <sup>a</sup> (0,49)	-3,3 (0,55)	-10,2 <sup>a</sup> (0,49)	-5,3 (0,41)	-12,7 <sup>f</sup> (0,64)	-7,0 (0,57)	-14,2 <sup>f</sup> (0,78)
HADS, średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (SE)	-3,0 (0,65)	-5,2 <sup>b</sup> (0,54)	-0,8 (0,44)	-5,1 <sup>a</sup> (0,39)	-4,0 (0,37)	-4,9 <sup>c</sup> (0,58)	-3,8 (0,47)	-5,5 <sup>e</sup> (0,71)
DLQI (poprawa o $\geq 4$ punkty), % pacjentów reagujących na leczenie <sup>d</sup>	30,5% (65/213)	64,1% <sup>f</sup> (134/209)	27,6% (62/225)	73,1% <sup>f</sup> (163/223)	43,0% (129/300)	74,3% <sup>f</sup> (231/311)	30,3% (77/254)	80,0% <sup>f</sup> (68/85)
POEM (poprawa o $\geq 4$ punkty), % pacjentów reagujących na leczenie <sup>d</sup>	26,9% (60/223)	67,6% <sup>f</sup> (150/222)	24,4% (57/234)	71,7% <sup>f</sup> (167/233)	36,9% (115/312)	77,4% <sup>f</sup> (246/318)	26,1% (68/261)	76,4% <sup>f</sup> (68/89)
Pacjenci, u których uzyskano wynik oceny wg podskali HADS-łęk i HADS-depresja $< 8\%$ <sup>d</sup>	12,4% (12/97)	41,0% <sup>f</sup> (41/100)	6,1% (7/115)	39,5% <sup>f</sup> (51/129)	26,4% (39/148)	47,4% <sup>g</sup> (73/154)	18,0% (24/133)	43,4% <sup>g</sup> (23/53)

LS = metoda najmniejszych kwadratów; SE = błąd standardowy

<sup>a</sup> wartość  $p < 0,0001$ , <sup>b</sup> wartość  $p < 0,001$ , <sup>c</sup> wartość  $p < 0,05$  (wszystkie istotne statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności)

<sup>d</sup> liczba pacjentów z wyjściowym wynikiem oceny świadka wg skali DLQI, POEM i HADS jako wartość odniesienia

<sup>e</sup> nominalna wartość  $p < 0,05$ , <sup>f</sup> nominalna wartość  $p < 0,00001$ , <sup>g</sup> wartość  $p < 0,001$

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

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dupilumabu w monoterapii u młodzieży oceniano w wielośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo (AD-1526) z udziałem 251 uczestników z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry (AZS) określanym na podstawie oceny przez badacza z użyciem skali (IGA, ang. *Investigator's Global Assessment*)  $\geq 3$  w skali nasilenia od 0 do 4, wskaźnika powierzchni i nasilenia wyprysku (EASI, ang. *Eczema Area and Severity Index*)  $\geq 16$  w skali od 0 do 72 oraz minimalnej zajętej powierzchni ciała BSA  $\geq 10\%$ . Do badania kwalifikowano pacjentów z wcześniejszą niewystarczającą odpowiedzią na leki stosowane miejscowo.

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

W przeprowadzonym badaniu, średni wiek wynosił 14,5 roku, średnia masa ciała 59,4 kg, 41,0% stanowiły dziewczęta, 62,5% stanowiły osoby rasy białej, 15,1% osoby rasy żółtej (azjatyckiej) i 12,0% osoby rasy czarnej. W stanie wyjściowym u 46,2% pacjentów wyjściowy wynik oceny wg skali IGA wynosił 3 (umiarkowane AZS), u 53,8% wynosił 4 (ciężkie AZS), średnia wartość BSA wynosiła 56,5%, a 42,4% pacjentów stosowało wcześniej leki immunosupresyjne o działaniu ogólnym. Średni wyjściowy wskaźnik EASI w stanie wyjściowym wynosił 35,5, uśredniony wyjściowy tygodniowy wynik oceny świądu wg skali numerycznej (NRS, ang. *Numerical Rating Scale*) wynosił 7,6, , wyjściowy średni wskaźnik oceny wyprysku zorientowanej na pacjenta (POEM, ang. *Patient Oriented Eczema Measure*) wynosił 21, wyjściowy średni wskaźnik jakości życia zależnego od dolegliwości skórnych u dzieci (CDLQI, ang. *Children Dermatology Life Quality Index*) wynosił 13,6. Ogólnie, 92,0% pacjentów miało co najmniej jedną, współistniejącą chorobę o podłożu alergicznym; 65,6% miało alergiczny nieżyt nosa; 53,6% miało astmę i 60,8% alergię pokarmową.

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

### Odpowiedź kliniczna

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

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

	AD-1526 (FAS) <sup>a</sup>	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (<60 kg) i 300 mg ( $\geq 60$ kg) co 2 tyg.
<b>Randomizowani pacjenci</b>	<b>85<sup>a</sup></b>	<b>82<sup>a</sup></b>
IGA 0 lub 1 <sup>b</sup> , % pacjentów reagujących na leczenie <sup>c</sup>	2,4%	24,4% <sup>d</sup>
EASI-50, % pacjentów reagujących na leczenie <sup>c</sup>	12,9%	61,0% <sup>d</sup>
EASI-75, % pacjentów reagujących na leczenie <sup>c</sup>	8,2%	41,5% <sup>d</sup>
EASI-90, % pacjentów reagujących na leczenie <sup>c</sup>	2,4%	23,2% <sup>d</sup>
EASI, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE)	-23,6% (5,49)	-65,9% <sup>d</sup> (3,99)
Wynik oceny świądu wg skali NRS, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE)	-19,0% (4,09)	-47,9% <sup>d</sup> (3,43)
Wynik oceny świądu wg skali NRS (poprawa o $\geq 4$ punkty), % pacjentów reagujących na leczenie <sup>c</sup>	4,8%	36,6% <sup>d</sup>

	AD-1526 (FAS) <sup>a</sup>	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (<60 kg) i 300 mg (≥60 kg) co 2 tyg.
CDLQI, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 <sup>d</sup> (0,50)
CDLQI, (poprawa o ≥6 punktów), % pacjentów reagujących na leczenie	19,7%	60,6% <sup>e</sup>
POEM, średnia % zmiana w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 <sup>d</sup> (0,76)
POEM, (poprawa o ≥6 punktów), % pacjentów reagujących na leczenie	9,5%	63,4% <sup>e</sup>

<sup>a</sup> całkowita populacja objęta analizą statystyczną (FAS) obejmuje wszystkich randomizowanych pacjentów

<sup>b</sup> pacjenta reagującego na leczenie zdefiniowano jako pacjenta z wynikiem 0 lub 1 wg skali IGA (skóra „czysta” lub „prawie czysta”) ze zmniejszeniem o ≥2 punkty wyniku oceny wg skali IGA 0-4

<sup>c</sup> pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe lub na temat których brakowało danych, uznawano za niereagujących na leczenie (58,8% i 20,7% odpowiednio w grupach placebo i dupilumabu)

<sup>d</sup> wartość p <0,0001 (istotna statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności)

<sup>e</sup> nominalna wartość p <0,0001

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

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

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

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

#### *Dzieci (w wieku od 6 do 11 lat)*

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

Pacjenci z grupy otrzymującej dupilumab Q2W + MKS o początkowej masie ciała <30 kg, otrzymali początkową dawkę 200 mg w 1. dniu, a następnie dawkę 100 mg Q2W od 2 do 14 tygodnia, a pacjenci z początkową masą ciała ≥30 kg otrzymali początkową dawkę 400 mg w 1. dniu, a następnie 200 mg Q2W od 2 do 14 tygodnia. Pacjenci w grupie otrzymującej dupilumab Q4W + MKS otrzymali początkową dawkę 600 mg w 1. dniu, a następnie dawkę 300 mg Q4W od 4 do 12 tygodnia,

niezależnie od początkowej masy ciała. U pacjentów można było stosować leczenie ratunkowe, o czym decydował badacz.

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

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

### Odpowiedź kliniczna

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

**Tabela 10: Wyniki oceny skuteczności stosowania dupilumabu + MKS w badaniu AD-1652 po 16 tygodniach (FAS)<sup>a</sup>**

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

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

<sup>a</sup> całkowita populacja objęta analizą statystyczną (FAS) obejmuje wszystkich randomizowanych pacjentów

<sup>b</sup> pacjenta reagującego na leczenie zdefiniowano jako pacjenta z wynikiem 0 lub 1 wg skali IGA (skóra „czysta” lub „prawie czysta”)

<sup>c</sup> pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe lub na temat których brakowało danych, uznawano za niereagujących na leczenie

<sup>d</sup> pierwszego dnia pacjenci otrzymali 600 mg dupilumabu (patrz punkt 5.2)

<sup>e</sup> pierwszego dnia pacjenci otrzymali 400 mg (z początkową masą ciała  $\geq 30$  kg) dupilumabu

<sup>f</sup> wartość  $p < 0,0001$  (istotna statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności)

<sup>g</sup> nominalna wartość  $p < 0,0001$

<sup>h</sup> nominalna wartość  $p = 0,0002$

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

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

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

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w astmie

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

DRI12544 było 24-tygodniowym badaniem z zastosowaniem różnych dawek, które obejmowało 776 pacjentów (w wieku 18 lat i starszych). Dupilumab był oceniany w porównaniu z placebo u dorosłych pacjentów z astmą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, przy stosowaniu średnich do dużych dawek kortykosteroidu wziewnego i długodziałającego beta-agonisty. Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana wartości wyjściowej natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (1) (FEV<sub>1</sub>, ang. *Forced expiratory volume in 1 second*) w stosunku do 12 tygodnia. Określono również roczny wskaźnik ciężkich zaostrzeń astmy w trakcie 24-tygodniowego okresu leczenia



kontrolowanego placebo. Wyniki oceniano w całej populacji (nieograniczonej co do minimalnego, wyjściowego poziomu eozynofilów lub innego biomarkera zapalnego typu 2) oraz w podgrupach, na podstawie wyjściowej liczby eozynofilów we krwi.

QUEST było 52-tygodniowym badaniem potwierdzającym, które obejmowało 1902 pacjentów (w wieku 12 lat i starszych). Dupilumab był oceniany w porównaniu z placebo u 107 uczestników z grupy młodzieży i 1795 dorosłych pacjentów z przewlekłą astmą, przy stosowaniu średnich do dużych dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) i drugiego leku kontrolującego. Pacjenci wymagający trzeciego leku kontrolującego mogli wziąć udział w tym badaniu. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były przeliczone na rok częstości występowania przypadków ciężkich zaostrzeń w ciągu 52-tygodniowego okresu kontrolowanego placebo i zmiana w stosunku do wartości wyjściowej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela FEV<sub>1</sub> w 12 tygodniu, w całej populacji (nieograniczonej co do minimalnego, wyjściowego poziomu eozynofilów lub innego biomarkera zapalnego typu 2) i w podgrupach wg wyjściowej liczby eozynofilów we krwi i wyjściowej wartości FeNO.

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

Parametry demograficzne i charakterystykę stanu wyjściowego tych 3 badań przedstawiono w Tabeli 11 poniżej.

**Tabela 11: Dane demograficzne i charakterystyka stanu wyjściowego w badaniach astmy**

Parametr	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n = 210)
Średni wiek (w latach) (SD)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% kobiet	63,1	62,9	60,5
% pacjentów rasy białej	78,2	82,9	93,8
Okres występowania astmy (w latach), średnia ± SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Nigdy niepalący (%)	77,4	80,7	80,5
Średnia zaostrzeń w poprzednim roku ± SD	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Duże dawki ICS (%) <sup>a</sup>	49,5	51,5	88,6
FEV <sub>1</sub> (l) przed podaniem dawki leku w punkcie wyjściowym ± SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Średni procent przewidywanej wartości FEV <sub>1</sub> w punkcie wyjściowym (%) (± SD)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% odwracalności (± SD)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Średni wynik ACQ-5 (± SD)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)

Średni wynik AQLQ (± SD)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Całkowita historia chorób atopowych % (AD %, NP %, AR %)	72,9 (8,0, 10,6, 61,7)	77,7 (10,3, 12,7, 68,6)	72,4 (7,6, 21,0, 55,7)
Średnia FeNO ppb (± SD)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% pacjentów ze stężeniem FeNO ppb ≥25 ≥50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Średnia całkowita IgE j.m./ml (± SD)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Średnia liczba eozynofiliów w punkcie wyjściowym (± SD) komórek/mikrolitr	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% pacjentów z liczbą EOS ≥150 komórek/mikrolitr ≥300 komórek/mikrolitr	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

ICS = wziewny kortykosteroid; FEV<sub>1</sub> = natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; ACQ-5 = Kwestionariusz Kontroli Astmy-5; AQLQ = Kwestionariusz Jakości Życia w Astmie; AD = atopowe zapalenie skóry; NP = polipowatość nosa; AR = alergiczne zapalenie nosa; FeNO = frakcja wydychanego tlenu azotu; EOS = liczba eozynofiliów we krwi  
\*populacja w badaniach dupilumabu obejmowała pacjentów ze średnimi i dużymi dawkami ICS. Średnią dawkę ICS określono jako równą 500 µg flutyzasonu lub równoważną jego dobowej dawce.

### Zaostrzenia

W ogólnej populacji pacjentów uczestniczących w badaniach DRI12544 i QUEST, pacjenci przyjmujący dupilumab w dawce 200 mg lub 300 mg co dwa tygodnie, wykazywali znaczne zmniejszenie częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy w porównaniu z placebo. W przypadku pacjentów z wyższymi wyjściowymi poziomami biomarkerów zapalenia typu 2, takich jak poziom eozynofiliów lub FeNO zmniejszenie zaostrzeń było większe (Tabela 12 i Tabela 13).

**Tabela 12: Częstość występowania ciężkich zaostrzeń w badaniach DRI12544 i QUEST (Poziom eozynofiliów we krwi w stanie wyjściowym surowicy krwi ≥150 i ≥300 komórek/mikrolitr)**

Leczenie	Poziom eozynofiliów (EOS) we krwi w punkcie wyjściowym							
	≥150 komórek/mikrolitr				≥300 komórek/mikrolitr			
	Zaostrzenia w ciągu roku			% redukcji	Zaostrzenia w ciągu roku			% redukcji
N	Częstość (95% CI)	Współczynnik częstości (95%CI)	N		Częstość (95% CI)	Współczynnik częstości (95%CI)		
<b>Wszystkie ciężkie zaostrzenia</b>								
<b>Badanie DRI12544</b>								
Dupilumab 200 mg Q2W	120	0,29 (0,16; 0,53)	0,28 <sup>a</sup> (0,14; 0,55)	72%	65	0,30 (0,13; 0,68)	0,29 <sup>c</sup> (0,11; 0,76)	71%
Dupilumab 300 mg Q2W	129	0,28 (0,16; 0,50)	0,27 <sup>b</sup> (0,14; 0,52)	73%	64	0,20 (0,08; 0,52)	0,19 <sup>d</sup> (0,07; 0,56)	81%
Placebo	127	1,05 (0,69; 1,60)			68	1,04 (0,57; 1,90)		
<b>Badanie QUEST</b>								
Dupilumab 200 mg Q2W	437	0,45 (0,37; 0,54)	0,44 <sup>f</sup> (0,34; 0,58)	56%	264	0,37 (0,29; 0,48)	0,34 <sup>f</sup> (0,24; 0,48)	66%
Placebo	232	1,01 (0,81; 1,25)			148	1,08 (0,85; 1,38)		

Dupilumab 300 mg Q2W	452	0,43 (0,36; 0,53)	0,40 <sup>e</sup> (0,31; 0,53)	60%	277	0,40 (0,32; 0,51)	0,33 <sup>e</sup> (0,23; 0,45)	67%
Placebo	237	1,08 (0,88; 1,33)			142	1,24 (0,97; 1,57)		

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

**Tabela 13: Częstość występowania ciężkich zaostrzeń w badaniu QUEST, określona przez wyjściowy poziom FeNO w podgrupach**

Leczenie	Zaostrzenia w ciągu roku			% redukcji
	N	Częstość (95% CI)	Współczynnik częstości (95% CI)	
<b>FeNO ≥25 ppb</b>				
Dupilumab 200 mg co Q2W	299	0,35 (0,27;0,45)	0,35 (0,25;0,50) <sup>a</sup>	65%
Placebo	162	1,00 (0,78;1,30)		
Dupilumab 300 mg co Q2W	310	0,43 (0,35;0,54)	0,39 (0,28;0,54) <sup>a</sup>	61%
Placebo	172	1,12 (0,88;1,43)		
<b>FeNO ≥50 ppb</b>				
Dupilumab 200 mg Q2W	119	0,33 (0,22;0,48)	0,31 (0,18;0,52) <sup>a</sup>	69%
Placebo	71	1,057 (0,72;1,55)		
Dupilumab 300 mg Q2W	124	0,39 (0,27; 0,558)	0,31 (0,19;0,49) <sup>a</sup>	69%
Placebo	75	1,27 (0,90;1,80)		

<sup>a</sup>nominalna wartość p <0,0001

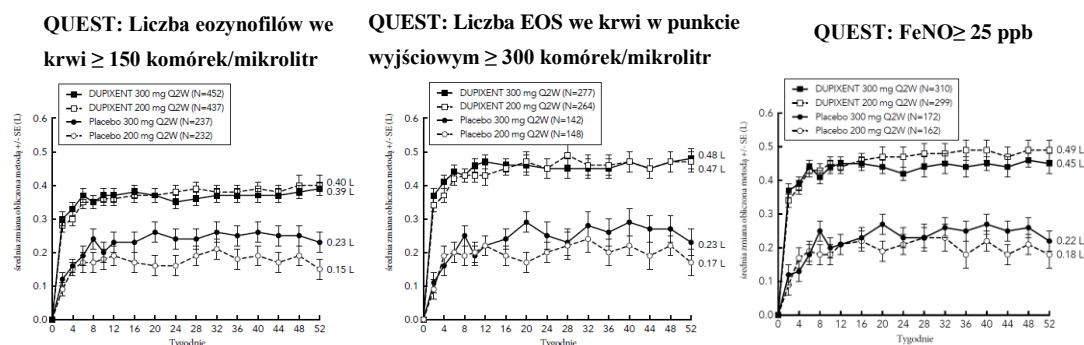
Według analizy połączonych danych z badań DRI12544 i QUEST doszło do zmniejszenia częstości hospitalizacji i (lub) wizyt na oddziale ratunkowym z powodu ciężkich zaostrzeń o 25,5% i 46,9% po stosowaniu dupilumabu w dawce odpowiednio 200 mg lub 300 mg co drugi tydzień.

### *Czynność płuc*

Klinicznie istotne zwiększenie FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela zaobserwowano w 12 tygodniu badania DRI12544 i QUEST. Stwierdzono większe wartości poprawy FEV<sub>1</sub> u pacjentów z większymi wyjściowymi wynikami oznaczeń biomarkerów zapalnych typu 2 (takich jak liczba eozynofiliów we krwi lub FeNO) (Tabela 14 i Tabela 15).

Znacząca poprawa FEV<sub>1</sub> była obserwowana już w drugim tygodniu po zastosowaniu pierwszej dawki dupilumabu, zarówno dla dawki 200 mg jak i 300 mg i utrzymywała się do 24 tygodnia (DRI12544) i 52 tygodnia w badaniu QUEST (patrz Rycina 3).

**Rycina 3: Średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela FEV<sub>1</sub> (L) w czasie (Eozynofile w punkcie wyjściowym ≥150 i ≥300 komórek/mikrolitr i FeNO ≥25 ppb) w badaniu QUEST**



**Tabela 14: Średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela FEV<sub>1</sub> (L) w 12 tygodniu w badaniu DRI12544 i QUEST (wyjściowy poziom eozynofilów we krwi ≥150 i ≥300 komórek/mikrolitr)**

Leczenie	Poziom eozynofilów (EOS) we krwi w punkcie wyjściowym					
	≥150 komórek/mikrolitr			≥300 komórek/mikrolitr		
	N	Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS I (%)	Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI)	N	Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS I (%)	Średnia różnica w stosunku do placebo obliczona metodą LS (95% CI)
<b>Badanie DRI12544</b>						
Dupilumab 200 mg Q2W	120	0,32 (18,25)	0,23 <sup>a</sup> (0,13; 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 <sup>c</sup> (0,11; 0,40)
Dupilumab 300 mg Q2W.	129	0,26 (17,1)	0,18 <sup>b</sup> (0,08, 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 <sup>d</sup> (0,06; 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
<b>Badanie QUEST</b>						
Dupilumab 200 mg Q2W	437	0,36 (23,6)	0,17 <sup>f</sup> (0,11; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 <sup>f</sup> (0,13; 0,29)
Placebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumab 300 mg Q2W.	452	0,37 (25,3)	0,15 <sup>e</sup> (0,09; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 <sup>e</sup> (0,16; 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

<sup>a</sup>wartość p <0,0001, <sup>b</sup>wartość p = 0,0004, <sup>c</sup>wartość p = 0,0008, <sup>d</sup>wartość p = 0,0063, <sup>e</sup>wartość p <0,0001 (wszystkie istotne statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności); <sup>f</sup>nominalna wartość p <0,0001

**Tabela 15: Średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela FEV<sub>1</sub> (l) w 12 tygodniu i w 52 tygodniu w badaniu QUEST, określona przez wyjściowy poziom FeNO w podgrupach**

Leczenie	N	W 12 tygodniu		W 52 tygodniu	
		Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS l (%)	Średnia różnica wobec placebo obliczona metodą LS (95% CI)	Średnia Δ w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS l (%)	Średnia różnica wobec placebo obliczona metodą LS (95% CI)
<b>FeNO ≥25 ppb</b>					
Dupilumab 200 mg Q2W	288	0,44 (29,0%)	0,23 (0,15; 0,31) <sup>a</sup>	0,49 (31,6%)	0,30 (0,22; 0,39) <sup>a</sup>
Placebo	157	0,21 (14,1%)		0,18 (13,2%)	
Dupilumab 300 mg Q2W	295	0,45 (29,8%)	0,24 (0,16; 0,31) <sup>a</sup>	0,45 (30,5%)	0,23 (0,15; 0,31) <sup>a</sup>
Placebo	167	0,21 (13,7%)		0,22 (13,6%)	
<b>FeNO ≥50 ppb</b>					
Dupilumab 200 mg Q2W	114	0,53 (33,5%)	0,30 (0,17; 0,44) <sup>a</sup>	0,59 (36,4%)	0,38 (0,24; 0,53) <sup>a</sup>
Placebo	69	0,23 (14,9%)		0,21 (14,6%)	
Dupilumab 300 mg Q2W	113	0,59 (37,6%)	0,39 (0,26; 0,52) <sup>a</sup>	0,55 (35,8%)	0,30 (0,16; 0,44) <sup>a</sup>
Placebo	73	0,19 (13,0%)		0,25 (13,6%)	

<sup>a</sup> nominalna wartość p<0,0001

*Jakość życia/punkty końcowe oceniane przez pacjentów z astmą*

Określone wcześniej drugorzędowe punkty końcowe, odsetek odpowiedzi ACQ-5 i AQLQ(S), były analizowane w 24 tygodniu (DRI12544 i VENTURE) i w 52 tygodniu (QUEST, Tabela 16). Wskaźniki odpowiedzi określono jako poprawę wyniku o 0,5 lub więcej (zakres skali 0-6 dla ACQ-5 i 1-7 dla AQLQ(S)). Poprawy punktów ACQ-5 i AQLQ(S) zaobserwowano już w drugim tygodniu i utrzymywały się przez 24 tygodnie w badaniu DRI12544 i przez 52 tygodnie w badaniu QUEST. Podobne wyniki zaobserwowano w badaniu VENTURE.

**Tabela 16: Odsetki pacjentów reagujących na leczenie wg ACQ-5 i AQLQ(S) po 52 tygodniach w badaniu QUEST**

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

*Badanie redukcji doustnych kortykosteroidów (VENTURE)*

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

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

Wyniki badania VENTURE w odniesieniu do biomarkerów w stanie wyjściowym przedstawiono w Tabeli 17.

**Tabela 17: Wpływ dupilumabu na redukcję dawki OCS w badaniu VENTURE (poziom eozynofilów we krwi w stanie wyjściowym  $\geq 150$  i  $\geq 300$  komórek/mikrolitr i FeNO  $\geq 25$  ppb)**

	Poziom eozynofilów (EOS) we krwi w stanie wyjściowym $\geq 150$ komórek/mikrolitr		Poziom eozynofilów (EOS) we krwi w stanie wyjściowym $\geq 300$ komórek/mikrolitr		FeNO $\geq 25$ ppb	
	Dupilumab 300 mg Q2W N=81	Placebo N=69	Dupilumab 300 mg Q2W N=48	Placebo N=41	Dupilumab 300 mg Q2W N=57	Placebo N=57
<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy (tydzień 24)</b>						
<b>Procent redukcji OCS w stosunku do stanu wyjściowego</b>						
Średnia całkowita procentowej redukcji w stosunku do stanu wyjściowego (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Różnica (% [95% CI]) (Dupilumab wobec placebo)	29,39 <sup>b</sup> (15,67; 43,12)		36,83 <sup>b</sup> (18,94; 54,71)		34,53 <sup>b</sup> (19,08; 49,97)	
Uśredniona % redukcja dobowej dawki OCS w stosunku do stanu wyjściowego	100	50	100	50	100	50
Procentowa redukcja w stosunku do stanu wyjściowego	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
100%	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
$\geq 90\%$	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
$\geq 75\%$	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
$\geq 50\%$	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
$> 0\%$	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Brak redukcji lub jakiegokolwiek zwiększenia dawki OCS lub wycofanie z badania						
<b>Drugorzędowy punkt końcowy (tydzień 24)<sup>a</sup></b>						

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

<sup>a</sup> model oszacowany przez regresję logistyczną, <sup>b</sup> nominalna wartość p <0,0001, <sup>c</sup> nominalna wartość p = 0,0001, <sup>d</sup> nominalna wartość p = 0,0002

#### *Długoterminowe, rozszerzone badanie (TRAVERSE)*

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

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

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

Pierwszorzędnym punktem końcowym była roczna częstość występowania ciężkich zaostżeń w ciągu 52-tygodniowego okresu kontrolowanego placebo, a kluczowym drugorzędnym punktem końcowym była zmiana FEV<sub>1</sub> w stosunku do wartości wyjściowej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w 12 tygodniu. Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały średnią zmianę współczynnika odpowiedzi w ACQ-7-IA (ang. *Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered*) and PAQLQ(S)-IA (ang. *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities-Interviewer Administered*) w stosunku do wartości wyjściowej.

Parametry demograficzne i charakterystykę stanu wyjściowego w badaniu VOYAGE przedstawiono w Tabeli 18 poniżej.

**Tabela 18: Dane demograficzne i charakterystyka stanu wyjściowego w badaniu VOYAGE**

Parametr	EOS $\geq 150$ komórek/mikrolitr lub FeNO $\geq 20$ ppb (N = 350)	EOS $\geq 300$ komórek/mikrolitr (N = 259)
Średni wiek (w latach) (SD)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% kobiet	34,3	32,8
% pacjentów rasy białej	88,6	87,3
Średnia masa ciała (kg)	36,09	35,94

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

ICS = wziewny kortykosteroid; FEV<sub>1</sub> = natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; ACQ-7-IA = Kwestionariusz Kontroli Astmy-7; PAQLQ(S)-IA = Pediatryczny Kwestionariusz Jakości Życia; AD = atopowe zapalenie skóry; AR = alergiczne zapalenie nosa; EOS = liczba eozynofiliów we krwi; FeNO = frakcja wydychanego tlenu azotu

Dupilumab istotnie zmniejszył roczny wskaźnik częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy w trakcie 52-tygodniowego okresu leczenia, w porównaniu do placebo, w populacji z zapaleniem typu 2 i w populacji zdefiniowanej na podstawie wartości wyjściowej eozynofiliów  $\geq 300$  komórek/mikrolitr lub wartości wyjściowej FeNO  $\geq 20$  ppb. Klinicznie istotną poprawę FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela zaobserwowano w 12 tygodniu badania. Poprawę zaobserwowano też dla wskaźnika odpowiedzi ACQ-7-IA i PAQLQ(S)-IA w 24 tygodniu i utrzymywała się ona w 52 tygodniu. Większe wskaźniki odpowiedzi ACQ-7-IA i PAQLQ(S)-IA w porównaniu z placebo zaobserwowano w 24 tygodniu. Wyniki skuteczności w badaniu VOYAGE przedstawiono w Tabeli 19.

W populacji z zapaleniem typu 2, średnia zmiana FEV<sub>1</sub>, obliczona metodą LS, w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, w 12 tygodniu wynosiła 0,22 l w grupie otrzymującej dupilumab i 0,12 l w grupie placebo, przy średniej różnicy wobec placebo, obliczonej metodą LS, wynoszącej 0,10 l (95% CI: 0,04; 0,16). Efekt leczenia utrzymywał się w ciągu 52-tygodniowego okresu leczenia, ze średnią różnicą wobec placebo, obliczoną metodą LS, wynoszącą 0,17 l (95% CI: 0,09; 0,24) w 52 tygodniu.

W populacji zdefiniowanej na podstawie wyjściowej wartości eozynofiliów  $\geq 300$  komórek/mikrolitr, średnia zmiana FEV<sub>1</sub> w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w 12 tygodniu wynosiła 0,22 l w grupie otrzymującej dupilumab i 0,12 l w grupie placebo przy średniej różnicy wobec placebo, obliczonej metodą LS, wynoszącej 0,10 l (95% CI: 0,03; 0,17). Efekt leczenia utrzymywał się w ciągu 52-tygodniowego okresu leczenia ze średnią różnicą wobec placebo, obliczoną metodą LS, wynoszącą 0,17 l (95% CI: 0,09; 0,26) w 52 tygodniu.



W obu populacjach pierwszorzędownym wskaźnikiem skuteczności była szybka poprawa FEF 25-75% i FEV<sub>1</sub>/FVC (początek różnicy zaobserwowano już w 2 tygodniu) i utrzymywała się ona w ciągu 52-tygodniowego okresu leczenia, patrz Tabela 19.

**Tabela 19: Wskaźnik ciężkich zaostrzeń, średnia zmiana FEV<sub>1</sub> w stosunku do stanu wyjściowego, odsetek pacjentów reagujących na leczenie wg ACQ-7-IA i PAQLQ(S)-IA w badaniu VOYAGE**

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

		w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS	stosunku do placebo obliczana metodą LS (95% CI)		w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS	różnica w stosunku do placebo obliczana metodą LS (95% CI)		w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS	różnica w stosunku do placebo obliczana metodą LS (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	229	5,67	3,73 <sup>e</sup> (2,25; 5,21)	168	6,10	4,63 <sup>e</sup> (2,97; 6,29)	141	6,84	4,95 <sup>e</sup> (3,08; 6,81)
Placebo	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
<b>ACQ-7-IA w 24 tygodniu<sup>a</sup></b>									
	N	Odsetek pacjentów reagujących na leczenie %	OR w porównaniu do placebo (95% CI)	N	Odsetek pacjentów reagujących na leczenie %	OR w porównaniu do placebo (95% CI)	N	Odsetek pacjentów reagujących na leczenie %	OR w porównaniu do placebo (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	236	79,2	1,82 <sup>g</sup> (1,02; 3,24)	175	80,6	2,79 <sup>f</sup> (1,43; 5,44)	141	80,9	2,60 <sup>g</sup> (1,21; 5,59)
Placebo	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
<b>PAQLQ(S)-IA w 24 tygodniu<sup>a</sup></b>									
	N	Odsetek pacjentów reagujących na leczenie %	OR w porównaniu do placebo (95% CI)	N	Odsetek pacjentów reagujących na leczenie %	OR w porównaniu do placebo (95% CI)	N	Odsetek pacjentów reagujących na leczenie %	OR w porównaniu do placebo (95% CI)
Dupilumab 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	211	73,0	1,57 (0,87; 2,84)	158	72,8	1,84 (0,92; 3,65)	131	75,6	2,09 (0,95; 4,61)
Placebo	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

<sup>a</sup> odsetek pacjentów reagujących na leczenie zdefiniowano jako poprawę wyniku o 0,5 lub więcej (zakres skali 0-6 dla ACQ-7-IA i 1-7 dla PAQLQ(S)); <sup>b</sup>wartość p <0,0001; <sup>c</sup>wartość p <0,001; <sup>d</sup>wartość p <0,01 (wszystkie istotne statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności); <sup>e</sup>nominalna wartość p <0,0001; <sup>f</sup>nominalna wartość p <0,01; <sup>g</sup>nominalna wartość p <0,05

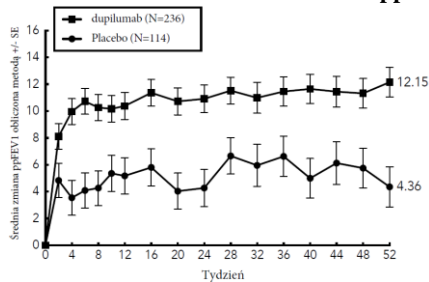
Znaczącą poprawę procentu przewidywanej wartości FEV<sub>1</sub> obserwowano już w 2 tygodniu i utrzymywała się ona do 52 tygodnia w badaniu VOYAGE.

Poprawę procentu przewidywanej wartości FEV<sub>1</sub> w czasie w badaniu VOYAGE przedstawiono na Rycinie 4.

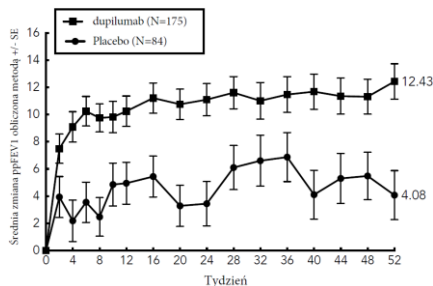
**Rycina 4: Średnia zmiana procentu przewidywanej wartości FEV<sub>1</sub> (l) w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w czasie (eozynofile w**

## punkcie wyjściowym $\geq 150$ komórek/mikrolitr lub FeNO $\geq 20$ ppb, eozynofile w punkcie wyjściowym $\geq 300$ komórek/mikrolitr i punkt wyjściowy FeNO $\geq 20$ ppb) w badaniu VOYAGE

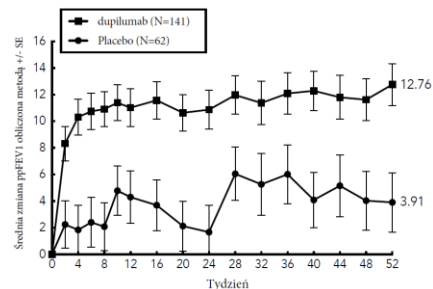
### Eozynofile w punkcie wyjściowym $\geq 150$ komórek/mikrolitr lub FeNO $\geq 20$ ppb



### Eozynofile w punkcie wyjściowym $\geq 300$ komórek/mikrolitr



### Punkt wyjściowy FeNO $\geq 20$ ppb



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

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

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

### Skuteczność kliniczna w przewlekłym zapaleniu błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP)

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

Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były zmiany od stanu wyjściowego w stosunku do 24 tygodnia w dwustronnej endoskopowej skali oceny polipów nosa (NPS, ang. *Nasal Polyps Score*), określone przez centralnie zaślepioną grupę, i zmiany od stanu

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

Dane demograficzne i podstawowe parametry tych 2 badań przedstawiono w Tabeli 20 poniżej.

**Tabela 20: Dane demograficzne i charakterystyka stanu wyjściowego w badaniu CRSwNP**

Parametr	SINUS-24 (N=276)	SINUS-52 (N=448)
Średni wiek (w latach) (SD)	50,49 (13,39)	51,95 (12,45)
% Mężczyzn	57,2	62,3
Średni czas trwania CRSwNP (w latach) (SD)	11,11 (9,16)	10,94 (9,63)
Pacjenci, u których wykonano $\geq 1$ operację (%)	71,7	58,3
Pacjenci stosujący ogólnoustrojowo kortykosteroidy w ciągu ostatnich 2 lat (%)	64,9	80,1
Średnia dwustronna endoskopowa NPS <sup>a</sup> (SD), zakres 0–8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Średnie przekrwienie błony śluzowej nosa (NC) wynik <sup>a</sup> (SD) zakres 0–3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Średni całkowity wynik CT zatok LMK <sup>a</sup> (SD), zakres 0–24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Średni wynik testu węchu (UPSIT) <sup>a</sup> (SD), zakres 0–40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Średnia utrata zapachu <sup>a</sup> (AM), (SD) zakres 0–3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Średni całkowity wynik SNOT-22 <sup>a</sup> (SD), zakres 0–110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Średnia skala nasilenia przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa z polipami nosa <sup>a</sup> (VAS), (SD) 0–10 cm	7,68 (2,05)	8,00 (2,08)
Średnia liczba eozynofili we krwi (komórki/mcL)(SD)	437 (333)	431 (353)
Średnia całkowita IgE IU/ml (SD)	211,97 (275,73)	239,84 (341,53)
Atopowa (choroba zapalna typu 2) historia medyczna % ogólny	75,4%	82,4%
Astma (%)	58,3	59,6
Średni FEV <sub>1</sub> (L)(SD)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
Średni FEV <sub>1</sub> procent przewidziany (%) (SD)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Średni ACQ-6 wynik <sup>a</sup> (SD)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
NSAID-ERD (%)	30,4	26,8

<sup>a</sup> wyższe wyniki wskazują na nasilenie choroby, z wyjątkiem UPSIT gdzie wyższe wyniki wskazują na mniejsze nasilenie choroby; SD = odchylenie standardowe; AM = poranek; NPS = ocena polipów nosa; UPSIT = Test identyfikacji zapachu University of Pennsylvania; SNOT-22 = 22-pozycja w teście zatokowo-nosowym; VAS = Wizualna skala analogowa; FEV<sub>1</sub> = Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; ACQ-6 = Kwestionariusz kontroli astmy -6; NSAID-ERD= astma/niesteroidowe leki przeciwzapalne zaostrzają chorobę układu oddechowego

*Odpowiedź kliniczna (SINUS-24 i SINUS-52)*

Wyniki dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniach CRSwNP przedstawiono w Tabeli 21.

**Tabela 21: Wyniki dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniach CRSwNP**

	SINUS -24					SINUS -52				
	Placebo (n=133)	Dupilumab 300 mg Q2W (n=143)	LS średnia różnica vs. Placebo (95% CI)	Placebo (n=153)	Dupilumab 300 mg Q2W (n=295)	LS średnia różnica vs. Placebo (95% CI)				
<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe w 24 tygodniu</b>										
Wyniki	Wartość początkowa średnia	LS średnia zmiana	Wartość początkowa średnia	LS średnia zmiana		Wartość początkowa średnia	LS średnia zmiana	Wartość początkowa średnia	LS średnia zmiana	
NPS	5,86	0,17	5,64	-1,89	-2,06 (-2,43, -1,69)	5,96	0,10	6,18	-1,71	-1,80 (-2,10, -1,51)
NC	2,45	-0,45	2,26	-1,34	-0,89 (-1,07, -0,71)	2,38	-0,38	2,46	-1,25	-0,87 (-1,03, -0,71)
<b>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe w 24 tygodniu</b>										
Wyniki	Wartość początkowa średnia	LS średnia zmiana	Wartość początkowa średnia	LS średnia zmiana		Wartość początkowa średnia	LS średnia zmiana	Wartość początkowa średnia	LS średnia zmiana	
Wynik tomografii komputerowej zatok LMK	19,55	-0,74	18,55	-8,18	-7,44 (-8,35, -6,53)	17,65	-0,09	18,12	-5,21	-5,13 (-5,80, -4,46)
Całkowita ocena objawów	7,28	-1,17	6,82	-3,77	-2,61 (-3,04, -2,17)	7,08	-1,00	7,30	-3,45	-2,44 (-2,87, -2,02)
UPSIT	14,44	0,70	14,68	11,26	10,56 (8,79, 12,34)	13,78	-0,81	13,53	9,71	10,52 (8,98, 12,07)
Utrata węchu	2,73	-0,29	2,70	-1,41	-1,12 (-1,31, -0,93)	2,72	-0,23	2,77	-1,21	-0,98 (-1,15, -0,81)
SNOT-22	50,87	-9,31	48,0	-30,43	-21,12 (-25,17, -17,06)	53,48	-10,40	51,02	-27,77	-17,36 (-20,87, -13,85)
VAS	7,96	-1,34	7,42	-4,54	-3,20 (-3,79, -2,60)	7,98	-1,39	8,01	-4,32	-2,93 (-3,45, -2,40)

Zmniejszenie wyniku wskazuje na poprawę, z wyjątkiem UPSIT, gdzie wzrost oznacza poprawę.

Całkowita ocena objawów jest złożonym wynikiem nasilenia, składającym się z sumy codziennych objawów NC, utraty węchu i wycieku z przedniej/tylnej części jamy nosowej

NC = przekrwienie błony śluzowej nosa; NPS = ocena polipowatości nosa; LMK = Całkowita ocena CT Lunda-MacKaya; UPSIT = Test identyfikacji zapachu University of Pennsylvania; SNOT-22 = 22- pozycja w teście zatokowo-nosowym; TSS = całkowita ocena objawów; VAS = wizualna skala analogowa dla nieżyty nosa (wszystkie wartości  $p < 0,0001$  (wszystkie istotne statystycznie w porównaniu z placebo po uwzględnieniu wielokrotności); nominalne dla VAS)

Wyniki badania SINUS-52 w 52 tygodniu przedstawiono w Tabeli 22.

**Tabela 22: Wyniki skuteczności w 52 tygodniu w badaniu SINUS-52**

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

Zmniejszenie wyniku wskazuje na poprawę, z wyjątkiem UPSIT, gdzie wzrost oznacza poprawę.

Całkowita ocena objawów jest złożonym wynikiem nasilenia, składającym się z sumy codziennych objawów NC, utraty węchu i wycieku z przedniej/tylnej części jamy nosowej

NC = przekrwienie błony śluzowej nosa; NPS = ocena polipowatości nosa; LMK = Całkowita ocena CT Lunda-MacKaya; UPSIT = Test identyfikacji zapachu University of Pennsylvania; SNOT-22 = 22- pozycja w teście zatokowo-nosowym; TSS = całkowita ocena objawów; VAS = wizualna skala analogowa dla nieżyty nosa

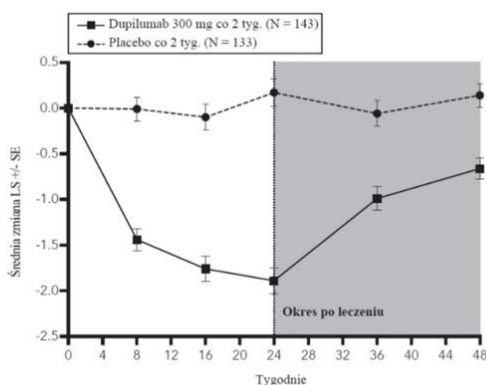
<sup>a</sup>wartość  $p < 0,0001$  (wszystkie istotne statystycznie w porównaniu po uwzględnieniu wielokrotności);

<sup>b</sup>nominalna wartość  $p < 0,0001$

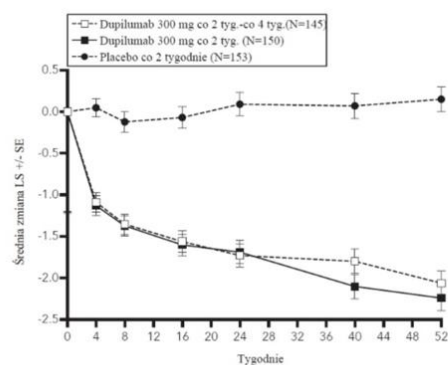
W badaniu SINUS-24 zaobserwowano statystycznie i klinicznie istotną skuteczność w odniesieniu do poprawy wyników dwustronnej endoskopowej skali oceny polipów NPS w 24 tygodniu. W okresie po leczeniu, gdy pacjenci nie stosowali dupilumabu, efekt leczenia zmniejszał się z czasem (patrz Rycina 5a). Podobne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

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

**Rycina 5a. SINUS-24**



**Rycina 5b. SINUS-52**



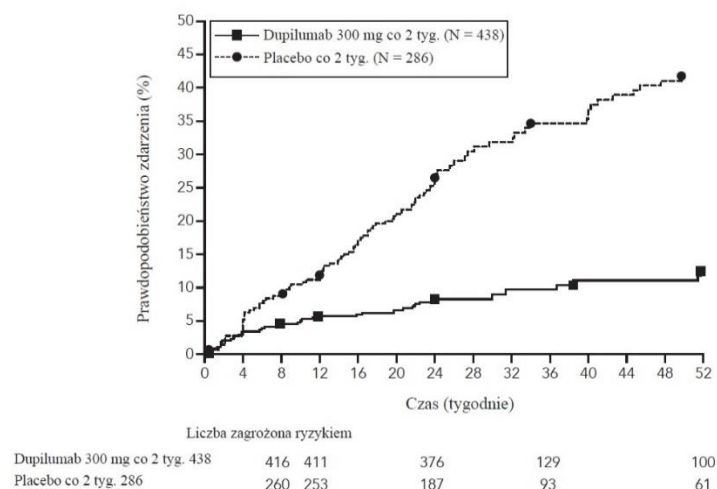
W obu badaniach zaobserwowano znaczącą poprawę NC i codziennej utraty intensywności węchu już w pierwszej ocenie w 4 tygodniu. Średnia różnica LS dla NC w 4. tygodniu w grupie otrzymującej dupilumab, w porównaniu z placebo wyniosła -0,41 (95% CI: -0,52; -0,30) w badaniu w SINUS-24 i - 0,37 (95% CI: -0,46; -0,27) w badaniu SINUS-52. Średnia różnica LS utraty intensywności węchu w 4 tygodniu, w grupie otrzymującej dupilumab, w porównaniu z placebo wynosiła -0,34 (95% CI: - 0,44; -0,25) w badaniu SINUS-24 i -0,31 (95% CI: -0,41; -0,22) w badaniu SINUS -52.

Zmniejszenie odsetka pacjentów z anosmią zaobserwowano w badaniach SINUS-24 i SINUS-52. Na początku 74% do 79% pacjentów miało anosmię, która zmniejszyła się do 24% w badaniu SINUS-24 i 30% w badaniu SINUS-52 w 24 tygodniu, w porównaniu do braku zmiany w grupie otrzymującej placebo. W badaniach SINUS-24 i SINUS-52, w 24 tygodniu, zaobserwowano poprawę szczytowego przepływu wdechowego przez nos (NPIF, ang. *Nasal Peak Inspiratory Flow*). Średnia różnica LS w grupie otrzymującej dupilumabu, w porównaniu z placebo, wynosiła odpowiednio 40,4 l/min (95% CI: 30,4; 50,4) i 36,6 l/min (95% CI: 28,0; 45,3).

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

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

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



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

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

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

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

### Dzieci i młodzież

#### *Atopowe zapalenie skóry*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dupilumabu określono u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w badaniu AD-1526, w którym uczestniczyło 251 nastolatków. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dupilumabu określono u dzieci w wieku od 6 do 11 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry w badaniu AD-1652, w którym uczestniczyło 367 dzieci. Zastosowanie jest poparte badaniem AD-1434, w którym wzięli udział pacjenci, którzy ukończyli badanie AD-1526 (136 umiarkowanych i 64 ciężkich przypadków w momencie włączenia do badania AD-1434) oraz pacjenci, którzy ukończyli badanie AD-1652 (110



umiarkowanych i 72 ciężkich przypadków w momencie włączenia do badania AD-1434). Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność były zasadniczo podobne u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, młodzieży i dorosłych (patrz punkt 4.8). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci w wieku <6 lat z atopowym zapaleniem skóry.

#### *Astma*

Do badania QUEST zakwalifikowano łącznie 107 uczestników z grupy młodzieży, w wieku od 12 do 17 lat z astmą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, otrzymujących dupilumab w dawce 200 mg (N=21) lub 300 mg (N=18) (lub odpowiadające dawki placebo 200 mg [N=34] lub 300 mg [N=34]) co dwa tygodnie. Skuteczność w odniesieniu do ciężkich zaostrzeń astmy i czynności płuc obserwowano zarówno u młodzieży jak i dorosłych. W przypadku obu dawek – 200 mg i 300 mg podawanych co drugi tydzień – zaobserwowano istotną poprawę FEV<sub>1</sub> (średnia zmiana po 12 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego obliczona metodą LS) (odpowiednio 0,36 l i 0,27 l). Po stosowaniu dawki 200 mg co drugi tydzień u pacjentów dochodziło do redukcji częstości występowania ciężkich zaostrzeń podobnej do obserwowanej u dorosłych. Profil bezpieczeństwa u młodzieży był zasadniczo podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

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

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

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

### Wchłanianie

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

Stężenia w stanie stacjonarnym uzyskano przed upływem 16 tygodni po podawaniu dawki początkowej 600 mg i dawki 300 mg co dwa tygodnie lub dawki 300 mg co dwa tygodnie bez dawki nasycającej. W badaniach klinicznych średnie stężenia minimalne ( $\pm$  odchylenie standardowe, SD, ang. *standard deviation*) w stanie stacjonarnym wynosiły od 69,2 $\pm$ 36,9 mikrograma/ml do

80,2±35,3 mikrograma/ml w przypadku stosowania dawki 300 mg oraz od 29,2±18,7 do 36,5±22,2 mikrograma/ml dla dawki 200 mg podawanej co dwa tygodnie osobom dorosłym.

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

### Eliminacja

Eliminacja dupilumabu jest zależna od równoległych szlaków liniowych i nieliniowych. Jeśli dupilumab występuje w większych stężeniach, jego eliminacja następuje przede wszystkim w nieulegającym wysyceniu szlaku proteolitycznym, a w przypadku mniejszych stężeń dominuje eliminacja nieliniowa, powodując wysycenie IL-4R  $\alpha$ , zależna od cząsteczki docelowej. Po ostatniej dawce podanej w stanie stacjonarnym mediana czasu do zmniejszenia stężeń dupilumabu poniżej dolnej granicy wykrywalności, oszacowana na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, wynosiła 6-7 tygodni dla dawki 300 mg podawanej w schemacie co 4 tygodnie (Q4W), 9 tygodni dla dawki 200 mg podawanej w schemacie co 2 tygodnie (Q2W), 10-11 tygodni w przypadku schematu dawkowania 300 mg co 2 tygodnie (Q2W) i 13 tygodni w przypadku schematu dawkowania 300 mg 1x/tydzień (QW).

### Liniowość lub nieliniowość

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

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Płeć*

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Wśród 1472 pacjentów z atopowym zapaleniem skóry otrzymujących dupilumab w badaniu fazy 2 ustalającym optymalny zakres dawek leku lub w kontrolowanych placebo badaniach fazy 3 łącznie 67 było w wieku 65 lub starszych. Mimo, że nie zaobserwowano różnicy pod względem bezpieczeństwa lub skuteczności leczenia pomiędzy starszymi i młodszymi dorosłymi pacjentami z atopowym zapaleniem skóry, liczba pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie jest wystarczająca do ustalenia, czy reagują oni na lek inaczej niż młodsze osoby.

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

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

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

#### *Rasa*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Masa ciała*

Wartości minimalnego stężenia dupilumabu były mniejsze u pacjentów z większą masą ciała, co nie miało istotnego wpływu na skuteczność. W badaniach klinicznych tylko 6 pacjentów z CRSwNP o masie ciała  $\geq 130$  kg było poddanych działaniu dupilumabu.

#### *Dzieci i młodzież*

##### Atopowe zapalenie skóry

Nie badano farmakokinetyki dupilumabu u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 6 lat) lub masą ciała  $< 15$  kg z atopowym zapaleniem skóry.

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

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

##### Astma

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

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

W badaniu VOYAGE badano farmakokinetykę dupilumabu u 270 pacjentów z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po podskórnym podaniu 100 mg Q2W (u 91 dzieci o masie ciała  $< 30$  kg) lub 200 mg Q2W (u 179 dzieci o masie ciała  $\geq 30$  kg). Objętość dystrybucji dupilumabu

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

#### CRSwNP

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

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

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

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

argininy chlorowodorek  
histydyna  
polisorbant 80 (E433)  
sodu octan trójwodny  
kwas octowy lodowaty (E260)  
sacharoza  
woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

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

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

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

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

#### Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

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

Wielkość opakowania:

- 1 ampułko-strzykawka
- 2 ampułko-strzykawki
- Opakowanie zbiorcze zawierające 6 (3 opakowania po 2) ampułko-strzykawk

#### Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

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

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

Wielkość opakowania:

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Po wyjęciu ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza z dawką 300 mg z lodówki należy odczekać 45 minut do momentu osiągnięcia przez nią temperatury pokojowej (do 25°) przed wstrzyknięciem produktu Dupixent.

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

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
75008 Paris  
Francja

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

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

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

09/2022

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