

ASPECTOS IMPORTANTES DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos importantes no incluyen toda la información necesaria para utilizar DUPIXENT de forma segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa de DUPIXENT.

DUPIXENT® (dupilumab)

Solución inyectable en una jeringa precargada de un solo uso con protector de aguja/ sistema desseguridad para uso subcutáneo.

Sólo Rx.

INDICACIONES Y USO

DUPIXENT es un antagonista del receptor alfa de la interleucina-4 indicado para lo siguiente:

Dermatitis atópica

- para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 6 meses de edad y más con dermatitis atópica moderada a grave, cuya enfermedad no puede controlarse de manera adecuada con terapias tópicas recetadas o cuando dichas terapias no son aconsejables. DUPIXENT puede utilizarse con o sin corticosteroides tópicos. (1.1)

Asma

- como un tratamiento de mantenimiento complementario en pacientes con asma moderada a grave de 12 años y más con un asma de fenotipo eosinofílico o dependiente de corticosteroides orales (1.2).

Limitaciones de uso: No debe utilizarse para el alivio de broncoespasmo agudo o del estado asmático. (1.2)

Rinosinusitis Crónica con Poliposis Nasal

Como tratamiento de mantenimiento complementario en pacientes adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) controlada de manera inadecuada. (1.3)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Dermatitis atópica

Dosis en Adultos

La dosis recomendada es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) seguida de 300 mg administrados cada dos semanas (Q2W). (2.3)

Dosis en Pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad (2.3):

Peso Corporal	Dosis inicial y siguientes
De 5 a menos de 15 kg	200 mg (una inyección de 200 mg) cada 4 semanas (Q4W)
De 15 a menos de 30 kg	300 mg (una inyección de 300 mg) cada 4 semanas (Q4W)

Dosis en Pacientes Pediátricos de 6 años a 17 años) (2.3):

Peso corporal	Dosis inicial de carga	Dosis siguientes ^a
De 15 a menos de 30 kg	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg Q4W



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

De 30 a menos de 60 kg	400 mg (dos inyecciones de 200 mg)	200 mg Q2W
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg Q2W

^aQ2W – cada dos semanas; Q4W – cada 4 semanas

Asma

Dosis en Pacientes Adultos y Pediátricos de 12 años de edad y Mayores

Dosis Inicial de Carga	Dosis Posterior
400 mg (dos inyecciones de 200 mg)	200 mg cada 2 semanas (Q2W)
o	
600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg cada 2 semanas (Q2W)
Dosis para pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales o con dermatitis atópica comórbida moderada a grave o adultos con rinosinusitis crónica comórbida con poliposis nasal	
600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg cada 2 semanas (Q2W)

Para pacientes pediátricos de 6 a 11 años edad con dermatitis atópica comórbida moderada a grave, seguir la dosis recomendada según la Tabla 2, que incluye una dosis inicial de carga. (2.3)

Rinosinusitis Crónica con Poliposis Nasal

- La dosis recomendada para pacientes adultos es de 300 mg administrados cada dos semanas. (2.5)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Inyección: 300 mg/2 mL de solución en una jeringa precargada de dosis única con protector de aguja/ sistema de seguridad (3)
- Inyección: Solución de 200 mg/1.14 mL en una jeringa precargada de dosis única con protector de aguja/ sistema de seguridad. (3)

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a DUPIXENT o cualquiera de sus excipientes. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Hipersensibilidad:** Se han producido reacciones de hipersensibilidad (urticaria, erupción cutánea, eritema nodoso, anafilaxia y enfermedad del suero) después de la administración de DUPIXENT. Interrumpa el uso de DUPIXENT en caso de una reacción de hipersensibilidad. (5.1)
- Conjuntivitis y Queratitis:** Aconsejar a los pacientes que reporten los síntomas oculares de reciente aparición o su empeoramiento a su profesional médico. Considerar examen oftalmológico, según sea apropiado (5.2)
- Afecciones eosinofílicas:** Esté alerta para detectar erupción vasculítica, empeoramiento de los síntomas pulmonares o neuropatía, especialmente al reducir los corticosteroides orales. (5.3)

- *Reducción de la dosis de corticosteroides*: No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al iniciar el tratamiento con DUPIXENT. Disminuya los esteroides gradualmente, si es apropiado. (5.5)
- *Artralgia*: Aconseje a los pacientes que reporten a su proveedor médico sobre el inicio o el empeoramiento de los síntomas articulares. Si los síntomas persisten o empeoran, considere una evaluación reumatológica y/o la discontinuación de DUPIXENT. (5.7)
- *Infecciones parasitarias (helmintos)*: Se debe tratar a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar el tratamiento con DUPIXENT. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con DUPIXENT y no responden al tratamiento antihelmintos, interrumpa el tratamiento con DUPIXENT hasta que la infección se resuelva. (5.8)
- *Vacunas*: Evitar el uso de vacunas vivas. (5.9)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes son:

- *Dermatitis atópica (incidencia $\geq 1\%$)*: Las reacciones en el lugar de inyección, conjuntivitis, blefaritis, herpes oral, queratitis, prurito ocular, otras infecciones por herpes simple, ojo seco y eosinofilia. (6.1)
- *Asma (incidencia $\geq 1\%$)*: Las reacciones en el lugar de inyección, dolor orofaríngeo y eosinofilia. (6.1)
- *Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (incidencia $\geq 1\%$)*: reacciones en el lugar de la inyección, eosinofilia, insomnio, dolor dental, gastritis, artralgia y conjuntivitis. (6.1)

Consulte la sección 17 para la INFORMACIÓN DE ASESORÍA PARA EL PACIENTE y etiquetado para el paciente aprobado

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Dermatitis atópica
- 1.2 Asma
- 1.3 Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

CÓDIGO ATC: D11AH05

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Instrucciones importantes de administración
- 2.2 Vacunación previa al tratamiento
- 2.3 Dosis recomendada para Dermatitis atópica
- 2.4 Dosis recomendada para Asma
- 2.5 Dosis recomendada para Rinosinusitis crónica con poliposis nasal
- 2.6 Dosis omitidas
- 2.7 Preparación para el uso

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Hipersensibilidad
- 5.2 Conjuntivitis y Queratitis
- 5.3 Afecciones eosinofílicas

- 5.4 Síntomas de asma aguda o enfermedad en deterioro
 - 5.5 Riesgo asociado con reducción abrupta de la dosis de corticosteroides
 - 5.6 Pacientes con asma comórbida
 - 5.7 Artralgia
 - 5.8 Infecciones parasitarias (Helmitos)
 - 5.9 Vacunas
 - 6 REACCIONES ADVERSAS**
 - 6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos
 - 6.2 Inmunogenicidad
 - 6.3 Experiencia Posterior a la Comercialización
 - 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**
 - 8.1 Embarazo
 - 8.2 Lactancia
 - 8.4 Uso Pediátrico
 - 8.5 Uso Geriátrico
 - 10 SOBREDOSIS**
 - 11 DESCRIPCIÓN**
 - 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**
 - 12.1 Mecanismo de Acción
 - 12.2 Farmacodinamia
 - 12.3 Farmacocinética
 - 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**
 - 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad
 - 14 ESTUDIOS CLÍNICOS**
 - 14.1 Dermatitis atópica
 - 14.2 Asma
 - 14.3 Rinosinusitis crónica con poliposis nasal
 - 16 COMO SE SUMINISTRA / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**
 - 17 INFORMACIÓN DE ASESORÍA DEL PACIENTE**
- * Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se han listado.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Dermatitis atópica

DUPIXENT está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 6 meses y más con dermatitis atópica moderada a grave, cuya enfermedad no puede controlarse de manera adecuada con terapias tópicas recetadas o cuando dichas terapias no son aconsejables. DUPIXENT puede utilizarse con o sin corticosteroides tópicos.

1.2 Asma

DUPIXENT está indicado como un tratamiento de mantenimiento complementario en pacientes con asma moderada a grave de 12 años y más con un asma de fenotipo eosinofílico o dependiente de corticosteroides orales. [véase Estudios Clínicos (14)].

Limitaciones de uso

DUPIXENT no está indicado para el alivio de broncoespasmo agudo o del estado asmático.

1.3 Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

DUPIXENT está indicado como tratamiento de mantenimiento complementario en pacientes adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) controlada de manera inadecuada.

CÓDIGO ATC: D11AH05

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

Ingrediente activo: dupilumab

Cada jeringa precargada de un solo uso con protector de aguja/sistema de seguridad contiene 300 mg de dupilumab en 2 mL de solución o 200mg de dupilumab en 1.14mL de solución

Excipientes: L-Histidina, L-Histidina Monoclorhidrato Monohidrato, L-Arginina Monoclorhidrato, Acetato de Sodio Trihidrato*, Ácido Acético Glacial, Polisorbato 80, Sacarosa, Agua para Inyectables.

* Este medicamento contiene sodio. Debe considerarse en pacientes con una dieta baja en sodio.

FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en una jeringa precargada de un solo uso con protector de aguja/sistema de seguridad.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**2.1 Instrucciones importantes de administración**

DUPIXENT se administra por inyección subcutánea.

DUPIXENT está diseñado para utilizarse con la supervisión de un profesional médico. Brinde capacitación adecuada a los pacientes y/o cuidadores sobre la preparación y administración de DUPIXENT antes de usarlo, de acuerdo con las "Instrucciones de uso".

Jeringa Precargada

La jeringa precargada de DUPIXENT es para uso en pacientes adultos y pediátricos de 6 meses y mayores. Un cuidador o paciente de 12 años de edad y mayores puede inyectar DUPIXENT utilizando la jeringa precargada. En pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad, administrar DUPIXENT bajo la supervisión de un adulto. En pacientes pediátricos de 6 meses a menos de 12 años de edad, administrar DUPIXENT por un cuidador.

Instrucciones de Administración

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que reciben una dosis inicial de 600 mg, administre cada una de las dos inyecciones de 300 mg de DUPIXENT en diferentes lugares de inyección.

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que reciben una dosis inicial de 400 mg, administre cada una de las dos inyecciones de 200 mg de DUPIXENT en diferentes lugares de inyección.

Administre la inyección subcutánea en el muslo o el abdomen, a excepción de las 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo. La porción superior del brazo también se puede utilizar si un cuidador administra la inyección.

Rote el sitio de inyección con cada inyección. NO inyecte DUPIXENT en la piel que esté sensible, dañada, magullada o cicatrizada.

Las "Instrucciones de Uso" de DUPIXENT contienen instrucciones más detalladas sobre la preparación y

administración de DUPIXENT [véase *las Instrucciones de Uso*].

2.2 Vacunación Previa al Tratamiento

Considere completar todas las vacunas apropiadas para la edad según lo recomendado por las directrices de inmunización actual antes de iniciar el tratamiento con DUPIXENT [véase Advertencias y Precauciones (5.9)].

2.3 Dosis Recomendada para Dermatitis Atópica

Dosis en adultos

La dosis recomendada de DUPIXENT para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de una inyección de 300 mg administrada cada dos semanas (Q2W).

Dosis en pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad

La dosis recomendada de DUPIXENT para pacientes de 6 meses a 5 años de edad se especifica en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis de DUPIXENT en pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad con dermatitis atópica

Peso corporal	Dosis inicial ^a y siguientes
5 a menos de 15 kg	200 mg (una inyección de 200 mg) cada 4 semanas (Q4W)
15 a menos de 30 kg	300 mg (una inyección de 300 mg) cada 4 semanas (Q4W)

^a Para los pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad con DA, no se recomienda una dosis inicial de carga.

Dosis en pacientes pediátricos (6 a 17 años de edad)

La dosis recomendada de DUPIXENT para pacientes de 6 a 17 años de edad se especifica en la Tabla 2.

Tabla 2: Dosis de DUPIXENT en pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad con Dermatitis Atópica

Peso corporal	Dosis inicial	Dosis siguientes
De 15 a menos de 30 kg	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg cada cuatro semanas (Q4W)
De 30 a menos de 60 kg	400 mg (dos inyecciones de 200 mg)	200 mg cada dos semanas (Q2W)
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg cada dos semanas (Q2W)

Terapias tópicas concomitantes

DUPIXENT puede utilizarse con o sin corticosteroides tópicos. Se pueden usar inhibidores tópicos de la calcineurina, pero deben reservarse únicamente para áreas con problemas, como la cara, el cuello, las áreas intertriginosas y genitales.

2.4 Dosis Recomendada para Asma

La dosis recomendada de DUPIXENT para adultos y pediátricos de 12 años y mayores se especifica en la Tabla 3.

Tabla 3: Dosis de DUPIXENT en Pacientes Adultos y Pediátricos de 12 años de edad y Mayores con Asma

Dosis Inicial de Carga	Dosis Posterior
400 mg (dos inyecciones de 200 mg)	200 mg cada 2 semanas (Q2W)
o	
600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg cada 2 semanas (Q2W)
Dosis para pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales o con dermatitis atópica comórbida moderada a grave o adultos con rinosinusitis crónica comórbida con poliposis nasal	
600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg cada 2 semanas (Q2W)

2.5 Dosis recomendada para Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

La dosis recomendada de DUPIXENT para pacientes adultos es de 300 mg administrados cada 2 semanas.

2.6 Dosis omitidas

Si se omite una dosis semanal, administrar la dosis tan pronto como sea posible e iniciar un nuevo cronograma semanas a partir de la fecha de la última dosis administrada.

Si se olvida una dosis en un cronograma de cada dos semanas, administrar la inyección dentro de los 7 días posteriores a la dosis olvidada y luego reanude el cronograma original del paciente. Si la dosis olvidada no se administra en el lapso de 7 días, esperar hasta la próxima dosis del cronograma original.

Si se omite una dosis en un cronograma de cada 4 semanas, administrar la inyección dentro de los 7 días posteriores a la dosis omitida. Luego, se debe retomar el cronograma original del paciente. Si la dosis omitida no se administra dentro de los 7 días, administrar la dosis y que comience un nuevo cronograma a partir de esa fecha.

2.7 Preparación para el uso

Antes de la inyección, retire la jeringa precargada de DUPIXENT del refrigerador y deje que DUPIXENT alcance la temperatura ambiente (45 minutos para la jeringa precargadas de 300 mg/2 mL y 30 minutos para la jeringa precargada de 200 mg/1.14 mL) sin quitar la tapa de la aguja. Después de sacarlo del refrigerador, DUPIXENT debe usarse dentro de 14 días o desecharse.

Inspeccione visualmente DUPIXENT para detectar partículas extrañas y decoloración antes de la administración. DUPIXENT es una solución clara a ligeramente opalescente, incolora a amarillo pálido. No la use si el líquido contiene partículas extrañas visibles, está descolorido o turbio (apartede claro a ligeramente opalescente, incoloro a amarillo pálido). DUPIXENT no contiene preservantes; por lo tanto, descarte cualquier producto no utilizado que quede en la jeringa precargada.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES.

DUPIXENT es una solución clara a ligeramente opalescente, incolora a amarillo pálido disponible en:

- Inyección: 300 mg/2 mL en una jeringa precargada de dosis única con protector de aguja/sistema de seguridad
- Inyección: 200 mg/1.14 mL en una jeringa precargada de dosis única con protector de aguja/ sistema de seguridad

4 CONTRAINDICACIONES

DUPIXENT está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dupilumab o a cualquiera de los excipientes de DUPIXENT [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Hipersensibilidad

Se informaron reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia, enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero, angioedema, urticaria generalizada, erupción cutánea, eritema nodoso y eritema multiforme. Si se presenta una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, instituya la terapia apropiada e interrumpa DUPIXENT [véase *Reacciones Adversas (6.1, 6.2, 6.3)*].

5.2 Conjuntivitis y Queratitis

Se han informado reacciones adversas de conjuntivitis y queratitis en estudios clínicos.

La conjuntivitis y la queratitis ocurrieron con más frecuencia en los sujetos con dermatitis atópica que recibieron DUPIXENT en comparación con los que recibieron placebo. La conjuntivitis fue el trastorno ocular reportado con más frecuencia. La mayoría de los sujetos con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o se estaban recuperando durante el período de tratamiento [véase *Reacciones adversas (6.1)*].

En sujetos con RSCcPN, la frecuencia de conjuntivitis fue del 2% en el grupo tratado con DUPIXENT en comparación con el 1% en el grupo tratado con placebo en el conjunto para analizar la seguridad de 24 semanas; estos sujetos se recuperaron. No hubo casos de queratitis informados en el programa de desarrollo para la RSCcPN. [véase *Reacciones adversas (6.1)*].

Entre los sujetos con asma, las frecuencias de conjuntivitis y queratitis fueron similares entre el grupo tratado con DUPIXENT y el grupo tratado con placebo [véase *Reacciones adversas (6.1)*].

También se notificaron eventos adversos de conjuntivitis y queratitis con DUPIXENT en los contextos posteriores a la comercialización, predominantemente en pacientes con dermatitis atópica. Algunos pacientes notificaron alteraciones visuales (p. ej., visión borrosa) asociadas con conjuntivitis o queratitis.

Aconseje a los pacientes que reporten los síntomas oculares de reciente aparición o su empeoramiento a su profesional médico. Considere el examen oftalmológico para pacientes que desarrollan conjuntivitis que no se resuelve después del tratamiento estándar o signos y síntomas sugestivos de queratitis, según corresponda [véase *Reacciones Adversas (6.1)*].

5.3 Afecciones eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para el asma pueden tener eosinofilia sistémica intensa que, a veces, presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangiitis, afecciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos pueden estar asociados con la reducción del tratamiento con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos a la erupción vasculítica, al empeoramiento de los síntomas pulmonares, a las complicaciones cardíacas o a la neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se informaron casos de neumonía eosinofílica en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo para el asma y se han informado casos de vasculitis consistentes con granulomatosis eosinofílica con poliangiitis en el tratamiento con DUPIXENT en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo para el asma y en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo para la RSCcPN. No se estableció una asociación causal entre DUPIXENT y estas afecciones.

5.4 Síntomas de asma aguda o enfermedad en deterioro

DUPIXENT no debe utilizarse para tratar síntomas de asma aguda o exacerbaciones agudas. No utilice DUPIXENT para tratar un broncoespasmo agudo o el estado asmático. Los pacientes deben consultar al médico si el asma sigue fuera de control o empeora después de iniciar el tratamiento con DUPIXENT.

5.5 Riesgo asociado con reducción abrupta de la dosis de corticosteroides

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al iniciar el tratamiento con DUPIXENT. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, debenser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción de la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémicos o desenmascaramiento de afecciones previamente suprimidas mediante el tratamiento sistémico con corticosteroides.

5.6 Pacientes con asma comórbida

Recomiéndeles a los pacientes con que tengan asma comórbida que no modifiquen ni interrumpan sus tratamientos contra el asma sin antes consultar con sus médicos.

5.7 Artralgia

Se ha notificado artralgia con el uso de DUPIXENT con algunos pacientes que notificaron trastornos de la marcha o disminución de la movilidad asociada con síntomas articulares; algunos casos resultaron en hospitalización [véase *Reacciones Adversas (6.1)*]. En los informes posteriores a la comercialización, el inicio de la artralgia fue variable, que varió desde días hasta meses después de la primera dosis de DUPIXENT. Los síntomas de algunos pacientes se resolvieron mientras continuaban el tratamiento con DUPIXENT y otros pacientes se recuperaron o se estaban recuperando luego de la discontinuación de DUPIXENT.

Aconseje a los pacientes que reporten a su proveedor médico sobre el inicio o el empeoramiento de los síntomas articulares. Si los síntomas persisten o empeoran, considere una evaluación reumatológica y/o la discontinuación de DUPIXENT.

5.8 Infecciones Parasitarias (Helmintos)

Los pacientes con infecciones conocidas por helmintos fueron excluidos de la participación en los estudios clínicos. Se desconoce si DUPIXENT influirá en la respuesta inmune contra las infecciones por helmintos.

Se debe tratar a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar el tratamiento con DUPIXENT. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con DUPIXENT y no responden al tratamiento antihelmintos, interrumpa el tratamiento con DUPIXENT hasta que la infección se resuelva. Se notificaron reacciones adversas de infecciones por helmintos (5 casos de enterobiasis y 1 caso de ascariasis) en pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad que participaron en el programa de desarrollo de asma pediátrica [véase *Reacciones Adversas (6.1)*].

5.9 Vacunas

Considere completar todas las vacunas apropiadas para la edad según lo recomendado por las directrices actuales de inmunización antes de iniciar el tratamiento con DUPIXENT. Evite el uso de vacunas vivas en pacientes tratados con DUPIXENT. Se desconoce si la administración de vacunas vivas durante el tratamiento con DUPIXENT afectará la seguridad o la eficacia de estas vacunas. Hay datos limitados disponibles con respecto a la coadministración de DUPIXENT con vacunas no vivas [véase *Farmacología Clínica (12.2)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras partes del etiquetado:

- Hipersensibilidad [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*]
- Conjuntivitis y Queratitis [véase *Advertencias y Precauciones (5.2)*]
- Artralgia [véase *Advertencias y Precauciones (5.7)*]

6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y puede ser que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Adultos con dermatitis atópica

Tres ensayos multicéntricos, aleatorios, doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y CHRONOS) y un ensayo de rango de dosis (AD-1021) evaluaron la seguridad de DUPIXENT en sujetos con dermatitis atópica moderada a grave. La población de seguridad tenía una edad promedio de 38 años; 41% de los sujetos eran mujeres, 67% eran de raza blanca, 24% eran asiáticos y 6% de raza negra; en términos de condiciones comórbidas, 48% de los sujetos tenía asma, 49% tenía rinitis alérgica, 37% tenía alergia a los alimentos y 27% tenía conjuntivitis alérgica. En estos 4 ensayos, 1472 sujetos fueron tratados con inyecciones subcutáneas de DUPIXENT, con o sin

corticosteroides tópicos concomitantes (CST).

Un total de 739 sujetos fueron tratados con DUPIXENT durante al menos 1 año en el programa de desarrollo para la dermatitis atópica moderada a grave.

Los ensayos SOLO 1, SOLO 2 y AD-1021 compararon la seguridad de la monoterapia con DUPIXENT con placebo durante la Semana 16. El ensayo CHRONOS comparó la seguridad de DUPIXENT + CST con placebo + CST hasta la Semana 52.

AD-1225 es un estudio de extensión abierto (OLE), multicéntrico que evaluó la seguridad a largo plazo de dosis repetidas de DUPIXENT (durante 148 semanas de tratamiento) en adultos con DA moderada a grave que habían participado previamente en estudios controlados de DUPIXENT o había sido seleccionado para SOLO 1 o SOLO 2. Los datos de seguridad en AD-1225 reflejan la exposición a DUPIXENT en 2677 sujetos, incluyendo 2254 expuestos durante al menos 52 semanas, 1192 expuestos durante al menos 100 semanas y 357 expuestos durante al menos 148 semanas. En AD-1225, el 99.7 % de los sujetos estuvo expuesto a una administración semanal (QW) de 300 mg de DUPIXENT.

Semanas 0 a 16 (SOLO 1, SOLO 2, CHRONOS, y AD-1021):

En los ensayos de monoterapia con DUPIXENT (SOLO 1, SOLO 2, y AD-1021) hasta la Semana 16, la proporción de sujetos que discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas fue de 1.9%, tanto en el grupo de DUPIXENT 300 mg Q2W (léase: cada 2 semanas) como en el grupo de placebo.

La Tabla 4 presenta un resumen de las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de al menos 1% en los grupos de monoterapia con DUPIXENT 300 mg Q2W y en el grupo con DUPIXENT + CST, todos a una tasa mayor que en sus respectivos grupos comparadores durante las primeras 16 semanas de tratamiento.

Tabla 4: Reacciones Adversas Ocurridas en $\geq 1\%$ del Grupo de Monoterapia con DUPIXENT o el Grupo con DUPIXENT + CST en los Ensayos de Dermatitis Atópica hasta la Semana 16

Reacción Adversa	DUPIXENT Monoterapia ^a		DUPIXENT + CST ^b	
	DUPIXENT 300 mg Q2W ^c N=529 n (%)	Placebo N=517 n (%)	DUPIXENT 300 mg Q2W ^c + CST N=110 n (%)	Placebo + CST N=315 n (%)
Reacciones en el sitio de inyección	51 (10)	28 (5)	11 (10)	18 (6)
Conjuntivitis ^d	51 (10)	12 (2)	10 (9)	15 (5)
Blefaritis	2 (<1)	1 (<1)	5 (5)	2 (1)
Herpes oral	20 (4)	8 (2)	3 (3)	5 (2)
Queratitis ^e	1 (<1)	0	4 (4)	0
Prurito ocular	3 (1)	1 (<1)	2 (2)	2 (1)
Otra infección por el virus del herpes simplex ^f	10 (2)	6 (1)	1 (1)	1 (<1)
Ojo seco	1 (<1)	0	2 (2)	1 (<1)

^a Análisis agrupado de los Ensayos SOLO 1, SOLO 2, y AD-1021

- b. Análisis del Ensayo CHRONOS donde los sujetos estaban en terapia de base con CST.
- c. DUPIXENT 600 mg en la Semana 0, seguido de 300 mg cada dos semanas
- d. Los casos agrupados de conjuntivitis incluyen conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis bacteriana, conjuntivitis viral, conjuntivitis papilar gigante, irritación ocular e inflamación ocular.
- e. Los casos agrupados de queratitis incluyen queratitis, queratitis ulcerativa, queratitis alérgica, queratoconjuntivitis atópica y herpes simplex oftálmico.
- f. Otros casos agrupados de infección por el virus del herpes simplex incluyen herpes simplex, herpes genital, otitis externa por herpes simples e infección por el virus del herpes, pero excluye el eccema herpético.

Seguridad hasta la Semana 52 (CHRONOS):

En el ensayo de DUPIXENT con CST concomitante (CHRONOS) hasta la Semana 52, la proporción de sujetos que discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos fue de 1.8% en el grupo de DUPIXENT 300 mg Q2W + CST y de 7.6% en el grupo de placebo + CST. Dos sujetos discontinuaron DUPIXENT debido a reacciones adversas: dermatitis atópica (1 sujeto) y dermatitis exfoliativa (1 sujeto).

El perfil de seguridad de DUPIXENT + CST hasta la Semana 52 fue generalmente consistente con el perfil de seguridad observado en la Semana 16.

Seguridad durante 148 Semanas (AD-1225)

El perfil de seguridad a largo plazo observado en este estudio durante 148 semanas fue por lo general consistente con el perfil de seguridad de DUPIXENT observado en estudios controlados.

Sujetos Pediátricos de 12 a 17 Años de Edad con Dermatitis atópica

Se evaluó la seguridad de DUPIXENT en un ensayo de 250 sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica moderada a grave (AD-1526). El perfil de seguridad de DUPIXENT en estos sujetos hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad observado en adultos con dermatitis atópica.

Se evaluó la seguridad a largo plazo de DUPIXENT en un ensayo de ampliación sin enmascaramiento en sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica moderada a grave (AD-1434). El perfil de seguridad de DUPIXENT en estos sujetos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 del AD-1434. El perfil de seguridad a largo plazo de DUPIXENT observado en sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

Sujetos Pediátricos de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica

Se evaluó la seguridad de DUPIXENT con CST concomitantes en un ensayo de 367 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica grave (AD-1652). El perfil de seguridad de DUPIXENT + CST en estos sujetos hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de ensayos en sujetos adultos y pediátricos de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica.

Se evaluó la seguridad a largo plazo de DUPIXENT + CST en un ensayo de ampliación sin enmascaramiento en 368 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica (AD-1434). Entre los sujetos que ingresaron en este estudio, 110 (30%) tuvieron dermatitis atópica moderada y 72 (20%) tuvieron dermatitis atópica grave al momento de la inscripción en el AD-1434. El perfil de seguridad de DUPIXENT + CST en estos sujetos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado hasta la semana 16 del AD-1652. El perfil de seguridad a largo plazo de DUPIXENT + CST observado en sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad fue consistente con el observado en sujetos adultos y pediátricos de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica [véase *Uso en poblaciones específicas* (8.4)].

Sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años de edad con dermatitis atópica

La seguridad de DUPIXENT con CST concomitantes se evaluó en un ensayo de 161 sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años de edad con DA moderada a grave (AD-1539).

El perfil de seguridad de DUPIXENT + CST en estos sujetos hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los ensayos en adultos y sujetos pediátricos de 6 a 17 años de edad con DA.

La seguridad a largo plazo de DUPIXENT ± CST se evaluó en un estudio de extensión abierto de 180 sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años de edad con DA (AD-1434). La mayoría de los sujetos fueron tratados con DUPIXENT 300 mg cada 4 semanas. El perfil de seguridad de DUPIXENT ± CST en sujetos seguidos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado hasta la semana 16 en AD-1539. El perfil de seguridad a largo plazo de DUPIXENT ± CST observado en sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años de edad fue consistente con el observado en adultos y sujetos pediátricos de 6 a 17 años de edad con DA. Además, se notificó enfermedad de mano, pie y boca en 9 (5%) sujetos pediátricos y papiloma cutáneo en 4 (2%) sujetos pediátricos tratados con DUPIXENT ± CST. Estos casos no condujeron a la interrupción del fármaco del estudio. [véase *Uso en poblaciones específicas* (8.4)]

Asma

Sujetos Adultos y Pediátricos de 12 Años de Edad y Más con Asma

Se evaluó a un total de 2888 sujetos adultos y pediátricos de 12 a 17 años de edad con asma (AS) moderada a grave en 3 ensayos multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo, de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST, y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves en el año anterior a la inscripción a pesar del uso regular de corticosteroides inhalados de dosis media a alta más controladores adicionales (DRI12544 y QUEST). Se inscribió a un total de 210 sujetos con asma dependiente de corticosteroides orales que recibieron dosis altas de corticosteroides inhalados más dos controladores adicionales como máximo (VENTURE). La población para análisis de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía entre 12 y 87 años; el 63% eran mujeres y el 82 % eran blancos. Se administraron 200 mg o 300 mg de DUPIXENT por vía subcutánea cada dos semanas, después de una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En los ensayos DRI12544 y QUEST, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 4% del grupo tratado con placebo, del 3% del grupo tratado con 200 mg de DUPIXENT cada dos semanas y del 6% del grupo tratado con 300 mg de DUPIXENT cada dos semanas.

En la Tabla 5 se brinda un resumen de las reacciones adversas que ocurrieron en una proporción del 1% como mínimo en sujetos tratados con DUPIXENT y en una proporción mayor que sus respectivos grupos comparativos en los ensayos DRI12544 y QUEST.

Tabla 5: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥1% de los grupos tratados con DUPIXENT en los ensayos DRI12544 y QUEST y con proporción mayor que los grupos tratados con placebo (conjunto para analizar la seguridad de 6 meses)

Reacción adversa	DRI12544 Y QUEST		
	DUPIXENT 200 mg cada dos semanas N = 779 n (%)	DUPIXENT 300 mg cada dos semanas N = 788 n (%)	Placebo N = 792 n (%)
Reacciones en el lugar de la inyección ^a	111 (14%)	144 (18%)	50 (6%)
Dolor orofaríngeo	13 (2%)	19 (2%)	7 (1%)
Eosinofilia ^b	17 (2%)	16 (2%)	2 (0.1%)

^a El grupo de reacciones en el lugar de inyección incluye eritema, edema, prurito, dolor e inflamación.

^b Eosinofilia = eosinófilos en sangre >3,000 células/mcL, o considerado evento adverso por el investigador. Ninguno cumplió con los criterios para afecciones eosinofílicas graves [véase *Advertencias y precauciones* (5.3)].

Las reacciones en el lugar de la inyección fueron más comunes con la dosis de carga (inicial).

El perfil de seguridad de DUPIXENT+ CST hasta la semana 52, en general, fue consistente con el perfil de seguridad observado en la semana 24.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Se evaluó a un total de 722 sujetos adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) en 2 ensayos multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo, de 24 y 52 semanas de duración, respectivamente (SINUS-24 y SINUS-52). El conjunto para analizar la seguridad consistió en datos recolectados durante las primeras 24 semanas de tratamiento de ambos estudios.

En el conjunto para analizar la seguridad, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 5% del grupo tratado con placebo y del 2% del grupo tratado con 300 mg de DUPIXENT cada dos semanas.

En la Tabla 6 se brinda un resumen de las reacciones adversas que ocurrieron en una proporción del 1% como mínimo en sujetos tratados con DUPIXENT y en una proporción mayor que sus respectivos grupos comparativos en los ensayos SINUS-24 y SINUS-52.

Tabla 6: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 1\%$ del grupo tratado con DUPIXENT en los ensayos SINUS-24 y SINUS-52 y con proporción mayor que los grupos tratados con placebo (conjunto para analizar la seguridad de 24 semanas)

Reacción adversa	Ensayos SINUS-24 y SINUS-52	
	DUPIXENT 300 mg cada dos semanas N = 440 n (%)	Placebo N = 282 n (%)
Reacciones en el lugar de la inyección ^a	28 (6%)	12 (4%)
Conjuntivitis ^b	7 (2%)	2 (1%)
Artralgia	14 (3%)	5 (2%)
Gastritis	7 (2%)	2 (1%)
Insomnio	6 (1%)	0 (<1%)
Eosinofilia	5 (1%)	1 (<1%)
Dolor dental	5 (1%)	1 (<1%)

^a El grupo de reacciones en el lugar de la inyección incluye reacción en el lugar de la inyección, dolor, hematoma e hinchazón.

^b El grupo de conjuntivitis incluye conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis bacteriana, conjuntivitis viral, conjuntivitis papilar gigante, irritación ocular e inflamación ocular.

El perfil de seguridad de DUPIXENT hasta la semana 52, en general, fue consistente con el perfil de seguridad observado en la semana 24.

Reacciones Adversas Específicas

Conjuntivitis y queratitis

En sujetos adultos con dermatitis atópica, se notificó conjuntivitis en el 10% (34 por 100 sujetos-año) en el grupo de dosis de 300 mg Q2W y en el 2% del grupo de placebo (8 por 100 sujetos-año) durante el período de tratamiento de 16 semanas de los ensayos de monoterapia (SOLO 1, SOLO 2 y AD-1021). Durante el período de tratamiento de 52

semanas del ensayo de dermatitis atópica con terapia concomitante (CHRONOS), se reportó conjuntivitis en 16% del grupo de DUPIXENT 300 mg Q2W+ CST (20 por 100 sujetos-años) y en 9% del grupo de placebo + CST (10 por 100 sujetos-años). Durante el ensayo OLE a largo plazo con datos durante 148 semanas (AD-1225), se notificó conjuntivitis en el 20% del grupo DUPIXENT (12 por 100 sujetos-año).

En los ensayos de monoterapia con DUPIXENT para la dermatitis atópica (SOLO 1, SOLO 2, y AD-1021) hasta la semana 16, la queratitis se informó en <1% del grupo tratado con DUPIXENT (1 cada 100 sujetos-años) y en el 0% del grupo tratado con placebo (0 cada 100 sujetos-años). En el ensayo sobre dermatitis atópica de 52 semanas con DUPIXENT + corticosteroides tópicos (CST) (CHRONOS), la queratitis se informó en el 4% del grupo tratado con DUPIXENT + CST (4 cada 100 sujetos-años) y en el 2% del grupo tratado con placebo + CST (2 cada 100 sujetos-años). La conjuntivitis y la queratitis ocurrieron con mayor frecuencia en sujetos con dermatitis atópica que recibieron DUPIXENT. La conjuntivitis fue el trastorno ocular informado con mayor frecuencia. Durante el ensayo OLE a largo plazo con datos durante 148 semanas (AD-1225), se notificó queratitis en el 3% del grupo DUPIXENT (2 por 100 sujetos-año).

La mayoría de los sujetos con conjuntivitis o queratitis se recuperó o estaba recuperándose durante el período de tratamiento.

Entre los sujetos con asma, la frecuencia de conjuntivitis y queratitis fue similar entre DUPIXENT y placebo. En sujetos con RSCcPN, la frecuencia de conjuntivitis fue del 2 % en el grupo de DUPIXENT en comparación con el 1 % en el grupo de placebo en el grupo de seguridad de 24 semanas; estos sujetos se recuperaron.

En el estudio de RSCcPN de 52 semanas (SINUS-52), la frecuencia de conjuntivitis fue del 3% en los sujetos que recibieron DUPIXENT y del 1% en los que recibieron placebo; todos estos sujetos se recuperaron. No se notificaron casos de queratitis en el programa de desarrollo de RSCcPN [véase *Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Eccema Herpético y Herpes Zoster

La tasa de eccema herpético fue similar en los grupos de placebo y DUPIXENT en los ensayos sobre dermatitis atópica. Las tasas se mantuvieron estables durante 148 semanas en el ensayo OLE a largo plazo (AD-1225).

Se reportó herpes zóster en <1% de los grupos de DUPIXENT (1 por 100 sujetos-años) y en <1% del grupo de placebo (1 por 100 sujetos-años) en los ensayos de dermatitis atópica con monoterapia de 16 semanas. En el ensayo de dermatitis atópica con DUPIXENT + CST de 52 semanas, se reportó herpes zóster en 1% del grupo de DUPIXENT + CST (1 por 100 sujetos-años) y 2% del grupo de placebo + CST (2 por 100 sujetos-años). Durante el ensayo OLE a largo plazo con datos durante 148 semanas (AD-1225), el 1,9 % de los sujetos tratados con DUPIXENT notificaron herpes zóster (0,99 por 100 sujetos-años de seguimiento). Entre los sujetos con asma, la frecuencia de herpes zóster fue similar entre los grupos tratados con DUPIXENT y el grupo tratado con placebo. Entre los sujetos con RSCcPN, no se informaron casos de herpes zóster ni de eccema herpético.

Reacciones de hipersensibilidad

Se reportaron reacciones de hipersensibilidad en <1% de los sujetos tratados con DUPIXENT. Estos incluyeron anafilaxia, enfermedad del suero, reacciones similares a la enfermedad del suero, urticaria generalizada, erupción cutánea, eritema nodoso y eritema multiforme [véase *Contraindicaciones (4)*, *Advertencias y Precauciones (5.1)* y *Reacciones Adversas (6.2)*].

Eosinófilos

Los sujetos tratados con DUPIXENT con dermatitis atópica, asma y RSCcPN tuvieron un mayor aumento inicial medio desde el inicio en el recuento sanguíneo de eosinófilos en comparación con los sujetos tratados con placebo. En los sujetos adultos con dermatitis atópica (SOLO 1, SOLO 2, y AD-1021), la media y la mediana de los aumentos en los eosinófilos en sangre respecto del valor inicial hasta la semana 4 fueron de 100 y 0 células/mcL, respectivamente.

En sujeto pediátricos de <6 años con DA, la media y la mediana de los aumentos respecto del valor inicial hasta la

semana 4 fueron de 478 y 90 células/mcL, respectivamente.

En los sujetos adultos y pediátricos de 12 años de edad y más con asma (DRI12544 y QUEST), la media y la mediana de los aumentos en los eosinófilos en sangre respecto del valor inicial hasta la semana 4 fueron de 130 y 10 células/mcL, respectivamente. En los sujetos adultos con RSCcPN (SINUS-24 y SINUS-52), la media y la mediana de los aumentos en los eosinófilos en sangre respecto del valor inicial hasta la semana 16 fueron de 150 y 50 células/mcL, respectivamente.

En todos los ensayos para las indicaciones de dermatitis atópica, asma y RSCcPN, la incidencia de eosinofilia relacionada con el tratamiento (≥ 500 células/mcL) fue similar con DUPIXENT y con placebo. La eosinofilia relacionada con el tratamiento (≥ 5.000 células/mcL) se informó en $< 3\%$ de los sujetos tratados con DUPIXENT y en $< 0.5\%$ de los pacientes tratados con placebo (SOLO 1, SOLO 2, y AD-1021; DRI12544 y QUEST; SINUS-24 y SINUS-52). En el estudio AD-1539, se notificó eosinofilia relacionada con el tratamiento (≥ 5000 células/mcL) en el 8% de los sujetos tratados con DUPIXENT y el 0% en los sujetos tratados con placebo [véase *Advertencias y precauciones (5.3)*].

Problemas cardiovasculares

En el ensayo controlado con placebo de 1 año en sujetos adultos y pediátricos de 12 años de edad y más con asma (QUEST), se informaron eventos tromboembólicos/cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no fatales y accidentes cerebrovasculares no fatales) en 1 sujeto (0.2%) del grupo tratado con 200 mg de DUPIXENT cada dos semanas, en 4 sujetos (0.6%) del grupo tratado con 300 mg de DUPIXENT cada dos semanas y en 2 sujetos (0.3%) del grupo tratado con placebo.

En el ensayo controlado con placebo de 1 año en sujetos con dermatitis atópica (CHRONOS), se informaron eventos tromboembólicos/cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no fatales y accidentes cerebrovasculares no fatales) en 1 sujeto (0.9%) del grupo tratado con 300 mg de DUPIXENT + CST cada dos semanas, en 0 sujetos (0.0%) del grupo tratado con 300 mg de DUPIXENT + CST una vez por semana y en 1 sujeto (0.3%) del grupo tratado con placebo + CST.

En el ensayo controlado con placebo de 24 semanas en sujetos con RSCcPN (SINUS-24), se informaron eventos tromboembólicos/cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no fatales y accidentes cerebrovasculares no fatales) en 1 sujeto (0.7%) del grupo tratado con DUPIXENT y en 0 sujetos (0.0%) del grupo tratado con placebo. En el ensayo controlado con placebo de 1 año en sujetos con RSCcPN (SINUS-52), no hubo casos de eventos tromboembólicos/cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no fatales y accidentes cerebrovasculares no fatales) en ningún grupo de tratamiento.

6.2 Inmunogenicidad

Así como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada de la positividad del anticuerpo (incluyendo el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede verse influenciada por varios factores, incluyendo la metodología del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, puede ser confusa la comparación de la incidencia de anticuerpos contra dupilumab en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o a otros productos.

Dermatitis atópica

Aproximadamente el 6% de los sujetos con dermatitis atópica que recibieron DUPIXENT 300 mg Q2W durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra DUPIXENT; cerca del 2% mostró respuestas persistentes de ADA y alrededor del 1% tenía anticuerpos neutralizantes. Se observaron resultados similares en sujetos pediátricos de 6 meses a 11 años de edad con dermatitis atópica que recibieron DUPIXENT 200 mg Q2W, 200 mg Q4W o 300 mg Q4W.

Aproximadamente el 16% de los sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica que recibieron

300 mg o 200 mg de DUPIXENT cada dos semanas durante 16 semanas desarrolló anticuerpos contra DUPIXENT, cerca del 3% mostró respuestas persistentes de ADA y alrededor del 5% tenía anticuerpos neutralizantes.

Asma

Aproximadamente el 5% de los sujetos con asma que recibieron 300 mg de DUPIXENT cada dos semanas durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra DUPIXENT, cerca del 2% mostró respuestas persistentes de ADA y alrededor del 2% tenía anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9% de los sujetos con asma que recibieron DUPIXENT 200 mg Q2W durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra DUPIXENT, cerca del 4% mostró respuestas persistentes de ADA y alrededor del 4% tenía anticuerpos neutralizantes.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Aproximadamente el 5% de los sujetos con RSCcPN que recibieron DUPIXENT 300 mg Q2W durante 52 semanas desarrollaron anticuerpos contra DUPIXENT; aproximadamente el 2% exhibió respuestas persistentes de ADA y aproximadamente el 3% tenía anticuerpos neutralizantes.

Los títulos de anticuerpos detectados en los sujetos que recibieron DUPIXENT fueron, en su mayoría, bajos. En los sujetos que recibieron DUPIXENT, el desarrollo de títulos altos de anticuerpos contra DUPIXENT se asoció con concentraciones más bajas de dupilumab en suero [véase *Farmacología clínica* (12.3)].

Dos sujetos adultos que presentaron respuestas de títulos altos de anticuerpos desarrollaron enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero durante el tratamiento con DUPIXENT [véase *Advertencias y precauciones* (5.1)].

6.3 Experiencia Posterior a la Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de DUPIXENT. Puesto que estas reacciones se reportan voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema inmunológico: angioedema [véase *Advertencias y Precauciones* (5.1)].

Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo: Reacciones cutáneas faciales, que incluyen eritema, erupción cutánea, descamación, edema, pápulas, prurito, ardor y dolor.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a DUPIXENT durante el embarazo.

Resumen de riesgos

Los datos disponibles de informes de casos y series de casos con el uso de DUPIXENT en mujeres embarazadas no identificaron un riesgo asociado con el medicamento de defectos congénitos importantes, abortos espontáneos o resultados adversos para la madre o el feto. Se sabe que los anticuerpos IgG humanos atraviesan la barrera placentaria; por lo tanto, DUPIXENT puede transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Se conocen efectos adversos en los resultados para la madre y el feto asociados con el asma en el embarazo (véase *Consideraciones clínicas*). En un estudio de desarrollo pre y post natal mejorado, no se observaron efectos adversos en el desarrollo de las crías nacidas de monas preñadas después de la administración subcutánea de un anticuerpo homólogo contra el receptor alfa de interleucina 4 (IL-4R α) durante la organogénesis a través del parto a dosis hasta 10 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) [véase *Datos*].

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo para la población

indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es de 2% a 4% y de 15% a 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo para la madre o el embrión/feto asociado con la enfermedad

En mujeres con asma mal controlada o moderadamente controlada, la evidencia demuestra que existe un mayor riesgo de preeclampsia en la madre y prematuridad, bajo peso al nacer y tamaño pequeño para la edad gestacional en el recién nacido. El nivel de control del asma debe monitorearse cuidadosamente en mujeres embarazadas y debe ajustarse el tratamiento según sea necesario para mantener un control óptimo.

Datos

Datos de Animales

En un estudio mejorado de toxicidad en el desarrollo prenatal y posnatal, se administró a monas *cynomolgus* preñadas dosis semanales subcutáneas de anticuerpo homólogo contra IL-4R α hasta 10 veces la dosis máxima recomendada en humanos (en base mg/kg de 100 mg/kg/semana) desde el comienzo de la organogénesis al parto. No se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento en la toxicidad o malformaciones embriofetales, o en el desarrollo morfológico, funcional o inmunológico en los bebés desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad.

8.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

No hay datos sobre la presencia de dupilumab en la leche humana, de los efectos en el lactante amamantado o de los efectos en la producción de leche. Se sabe que la IgG humana está presente en la leche humana. Se desconocen los efectos de la exposición gastrointestinal local y la exposición sistémica limitada a dupilumab en el lactante amamantado. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de DUPIXENT para la madre y cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado de DUPIXENT o de la condición materna subyacente.

8.4 Uso Pediátrico

Dermatitis atópica

Se estableció la seguridad y la eficacia de DUPIXENT en pacientes pediátricos de 6 meses de edad y más con dermatitis atópica moderada a grave [véase *Estudios clínicos (14.1)*].

El uso de DUPIXENT en este grupo etario está respaldado por datos de los siguientes estudios clínicos:

- AD-1526, que incluyó a 251 sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica moderada a grave tratados con DUPIXENT.
AD-1652, que incluyó 367 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica grave tratados con DUPIXENT + CST.
- AD-1539 que incluyó a 161 sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años de edad con DA moderada a grave tratados con DUPIXENT + CST.
- AD-1434, un estudio de extensión de etiqueta abierta que incluyó a 275 sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad tratados con DUPIXENT, 368 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad tratados con DUPIXENT \pm CST y 180 sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años de edad tratados con DUPIXENT \pm CST..

La seguridad y la eficacia fueron en general consistentes entre pacientes pediátricos y adultos [véase *Reacciones adversas (6.1)* y *Estudios clínicos (14.1)*]. Además, se notificó enfermedad de mano, pie y boca en 9 (5%) sujetos pediátricos y se notificó papiloma cutáneo en 4 (2%) sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años de edad tratados con DUPIXENT \pm CST en AD1434. Estos casos no llevaron a la interrupción del fármaco del estudio [véase *Reacciones adversas (6.1)*].

No se han establecido la seguridad ni la efectividad en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad con

dermatitis atópica.

Asma

En pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores, se ha establecido la seguridad y la efectividad de DUPIXENT para un tratamiento de mantenimiento complementario en pacientes con asma moderado a grave caracterizado por un fenotipo eosinofílico o dependiente de corticosteroides orales. El uso de DUPIXENT para esta indicación está respaldado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados en pacientes adultos y pediátricos de 12 años y mayores [véase Estudios Clínicos (14.2)].

Sujetos Pediátricos de 12 a 17 Años de Edad:

Se inscribió a un total de 107 sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con asma moderada a grave en el ensayo QUEST; recibieron 200 mg (N = 21) o 300 mg (N = 18) de DUPIXENT (o un placebo equivalente, ya sea 200 mg [N = 34] o 300 mg [N = 34]) cada dos semanas. Las exacerbaciones del asma y de la función pulmonar se evaluaron tanto en sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad y en adultos. Tanto en el caso de la dosis de 200 mg como la de 300 mg cada dos semanas, se observaron mejoras en el VEF₁ (cambio medio de LS desde el valor inicial en la semana 12) (0.36 L y 0.27 L, respectivamente). En el caso de la dosis de 200 mg cada dos semanas, los sujetos tuvieron una reducción en la tasa de exacerbaciones graves que fue consistente con los adultos. La exposición a dupilumab fue mayor en los sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad que en los adultos al nivel de dosis respectivo, lo que se debió principalmente a la diferencia en el peso corporal [véase *Farmacología clínica* (12.3)]. El perfil de eventos adversos en sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad fue, en general, similar al de los adultos [véase Reacciones adversas (6.1)].

RSCcPN

No se han establecido ni la seguridad ni la efectividad en pacientes pediátricos menores de 18 años con RSCcPN.

8.5 Uso Geriátrico

De los 1472 sujetos con dermatitis atópica expuestos a DUPIXENT en un estudio de rango de dosis y en ensayos controlados con placebo, 67 sujetos tenían 65 años o más. Los ensayos clínicos de DUPIXENT en dermatitis atópica no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes [véase *Farmacología Clínica* (12.3)].

De los 1977 sujetos con asma expuestos a DUPIXENT, un total de 240 sujetos tenían 65 años o más. La eficacia y seguridad en este grupo etario fue similar a las de la población general del estudio.

De los 440 pacientes con RSCcPN expuestos a DUPIXENT, un total de 79 sujetos tenían 65 años o más. La eficacia y seguridad en este grupo etario fue similar a las de la población general del estudio.

10 SOBREDOSIS

No hay un tratamiento específico para la sobredosis de DUPIXENT. En caso de una sobredosis, vigile al sujeto para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas e inicie el tratamiento sintomático apropiado de inmediato.

11 DESCRIPCIÓN

Dupilumab, un antagonista alfa del receptor de interleucina-4, es un anticuerpo monoclonal humano de la subclase IgG4 que se une a la subunidad IL-4R α e inhibe la señalización de IL-4 e IL-13. Dupilumab tiene un peso molecular aproximado de 147 kDa.

Dupilumab se produce por tecnología de ADN recombinante en cultivo de suspensión de células de ovario de hámster chino.

DUPIXENT (dupilumab) Inyección se suministra como solución estéril, sin preservantes, transparente a ligeramente opalescente, incolora a amarillo pálido para inyección subcutánea. DUPIXENT se proporciona en una jeringa

precargada de dosis única con protector de aguja/sistema de seguridad en una jeringa de vidrio transparente Tipo-1 siliconado. La tapa de la aguja no está hecha con látex de caucho natural.

Cada jeringa precargada libera 300 mg de dupilumab en 2 mL, que también contiene clorhidrato de L-arginina (10.5 mg), L-histidina (6.2 mg), polisorbato 80 (4 mg), acetato de sodio (2 mg), sacarosa (100 mg) y agua para inyectables, pH 5.9.

Cada jeringa precargada de 200 mg administra 200 mg de dupilumab en una solución de 1.14 mL que también contiene clorhidrato de L-arginina (12 mg), L-histidina (3.5 mg), polisorbato 80 (2.3 mg), acetato de sodio (1.2 mg), sacarosa (57 mg) y agua para inyección, pH 5.9.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal de la IgG4 humana que inhibe la señalización de la interleucina-4 (IL-4) y la interleucina-13 (IL-13) por la unión específica a la subunidad IL-4R α compartida por los complejos de receptores de IL-4 y de IL-13. Dupilumab inhibe la señalización de IL-4 a través del receptor de Tipo I y tanto la señalización de IL-4 como de IL-13 a través del receptor de Tipo II.

La inflamación provocada por IL-4 e IL-13 es un componente importante en la patogénesis del asma, la dermatitis atópica y la RSCcPN. En la inflamación, participan múltiples tipos de células que expresan el IL-4R α (por ejemplo, mastocitos, eosinófilos, macrófagos, linfocitos, células epiteliales, células caliciformes) y mediadores inflamatorios (por ejemplo, histamina, eicosanoides, leucotrienos, citocinas, quimiocinas). El bloqueo de IL-4R α con dupilumab inhibe las respuestas inflamatorias inducidas por las citocinas IL-4 e IL-13, incluyendo la liberación de citocinas proinflamatorias, quimiocinas óxido nítrico e IgE. El mecanismo de acción de dupilumab no se ha establecido definitivamente.

12.2 Farmacodinamia

Consistente con la inhibición de las señales de IL-4 e IL-13, el tratamiento con dupilumab disminuyó algunos biomarcadores de inflamación. En sujetos con asma, disminuyó la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) y las concentraciones circulantes de eotaxina-3, IgE total, IgE específica para alérgenos, TARC y periostina respecto al grupo tratado con placebo. Reducciones en estos biomarcadores fueron comparables para los regímenes de 300 mg cada dos semanas y 200 mg cada dos semanas. Estos marcadores estaban cerca de la supresión máxima después de 2 semanas de tratamiento, a excepción de la IgE que disminuyó más lentamente. Estos efectos se mantuvieron durante todo el tratamiento. La mediana del porcentaje de reducción desde el valor inicial en las concentraciones totales de IgE con tratamientos con dupilumab fue del 52% en la semana 24 (DRI12544) y del 70% en la semana 52 (ensayo QUEST). En el caso de la FeNO, la media del porcentaje de reducción desde el valor inicial en la semana 2 fue del 35% y 24% en los ensayos DRI12544 y QUEST, respectivamente, y en la población general para análisis de seguridad, la media del nivel de FeNO disminuyó a 20 ppb.

Respuesta de Anticuerpos a Vacunas No Vivas Durante el Tratamiento con DUPIXENT

En un estudio clínico, los sujetos adultos con dermatitis atópica se trataron con 300 mg de DUPIXENT una vez a la semana durante 16 semanas (el doble de la frecuencia posológica recomendada). Después de 12 semanas de administración, los sujetos recibieron una vacuna Tdap y una vacuna antimeningocócica de polisacáridos. Las respuestas de anticuerpos al toxoide tetánico y al polisacárido meningocócico del serogrupo C se evaluaron 4 semanas más tarde. Las respuestas de anticuerpos al toxoide tetánico y al polisacárido meningocócico del serogrupo C fueron similares en los sujetos tratados con DUPIXENT y tratados con placebo. No se evaluaron las respuestas de anticuerpos a los otros componentes activos de ambas vacunas. Tampoco se evaluaron las respuestas de anticuerpos a otras vacunas no vivas.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de dupilumab es similar en sujetos con dermatitis atópica, asma y RSCcPN.

Absorción

Después de una dosis inicial subcutánea (SC) de 600 mg, 400mg o 300mg, dupilumab alcanzó la media de las concentraciones pico \pm desviación estándar (C_{max}) de 70.1 ± 24.1 mcg/mL, 41.8 ± 12.4 mcg/mL, o 30.5 ± 9.39 mcg/mL respectivamente, aproximadamente 1 semana después de la dosis.

Las concentraciones en estado estable se lograron en la Semana 16 después de la administración de 600 mg como dosis inicial y 300 mg como dosis una vez a la semana o cada dos semanas o de la dosis inicial de 400 mg y de una dosis de 200 mg cada dos semanas, o 300 mg cada dos semanas sin una dosis de carga. En todos los ensayos clínicos, las concentraciones medias mínimas en estado estable \pm DE tuvieron valores entre 60.3 ± 35.1 mcg/mL y 80.2 ± 35.3 mcg/mL para 300 mg administrados cada dos semanas, entre 173 ± 75.9 mcg/mL y 195 ± 71.7 mcg/mL para 300 mg administrados semanalmente, y entre 29.2 ± 18.7 y 36.5 ± 22.2 mg/L para 200 mg administrados cada dos semanas.

La biodisponibilidad de dupilumab después de una dosis SC es similar entre los pacientes con AD, asma y RSCcPN, con una variación entre el 61% y el 64%.

Distribución

El volumen total de distribución estimado fue de aproximadamente 4.8 ± 1.3 L.

Eliminación

No se ha caracterizado la vía metabólica de dupilumab. Como un anticuerpo monoclonal de la IgG4 humana, se espera que dupilumab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que la IgG endógena. Después de la última dosis en estado estable de 300 mg Q2W o 300 mg QW (léase: cada semana), 200 mg Q2W, 300 mg Q4W o 200 mg Q4W de dupilumab, la mediana de tiempo hasta la concentración no detectable (<78 ng/mL) varió entre 9 y 13 semanas en adultos y sujetos pediátricos entre 12 y 17 años de edad. Los análisis de farmacocinética poblacional indican que la mediana de los tiempos hasta la concentración no detectable son aproximadamente 1.5 veces (hasta 19 semanas) y 2.5 veces (hasta 32 semanas) mayores en sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad y en sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años de edad, respectivamente.

Linealidad de la Dosis

Dupilumab mostró una farmacocinética no lineal mediada por el objetivo con exposiciones que aumentaron de una manera mayor que la dosis proporcional. La exposición sistémica aumentó en 30 veces cuando la dosis aumentó 8 veces después de una dosis única de dupilumab de 75 mg a 600mg (es decir, de 0.25 veces a 2 veces la dosis recomendada).

Peso

Las concentraciones mínimas de dupilumab fueron menores en sujetos con mayor peso corporal.

Edad

Según el análisis farmacocinético de la población, la edad no afectó la depuración de dupilumab en adultos ni en sujetos pediátricos de 6 a 17 años de edad. En sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años de edad, la depuración se incrementó con la edad.

Inmunogenicidad

El desarrollo de anticuerpos contra dupilumab se asoció con concentraciones séricas más bajas de dupilumab. Algunos sujetos que tenían títulos altos de anticuerpos tampoco tenían concentraciones detectables de dupilumab en

suero.

Poblaciones Específicas

Pacientes geriátricos

En sujetos de 65 años o más, la media de las concentraciones mínimas \pm desviación estándar de dupilumab en estado estable fue de 69.4 ± 31.4 mcg/mL y 166 ± 62.3 mcg/mL, respectivamente, para 300 mg administrados cada 2 semanas y semanalmente, y de 39.7 ± 21.7 mcg/mL para los sujetos a los que se les administraron 200 mg cada dos semanas.

Pacientes pediátricos

Dermatitis atópica

Para sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica que reciben dosis cada dos semanas de 200 mg (<60 kg) o 300 mg (≥ 60 kg), las concentraciones medias mínimas en estado estable \pm DE de dupilumab fueron de 54.5 ± 27.0 mcg/mL.

Para sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica que reciben dosis cada dos semanas de 200 mg (≥ 30 kg) o dosis cada cuatro semanas de 300 mg (<30 kg), las concentraciones medias mínimas en estado estable \pm DE fueron de 86.0 ± 34.6 mcg/mL y 98.7 ± 33.2 mcg/mL, respectivamente.

Para sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años de edad con DA que reciben dosis cada cuatro semanas (Q4W) con 300 mg (≥ 15 a <30 kg) o 200 mg (≥ 5 a <15 kg), las concentraciones medias mínimas en estado estable \pm DE fueron de 110 ± 42.8 mcg/mL y 109 ± 50.8 mcg/mL, respectivamente.

Asma

Un total de 107 sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con asma se inscribieron en el ensayo QUEST. Las concentraciones medias mínimas en estado estable \pm DE fueron de 107 ± 51.6 mcg/mL y 46.7 ± 26.9 mcg/mL, respectivamente, para los sujetos a los que se les administraron 300 mg o 200 mg cada dos semanas.

Estudios de Interacción Medicamentosa

No se espera un efecto del dupilumab en la PK de los medicamentos administrados de forma conjunta. En función del análisis de la población, los medicamentos comúnmente administrados de forma conjunta no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de DUPIXENT en pacientes con asma moderada a grave.

Sustratos del Citocromo P450

Se evaluaron los efectos de dupilumab en la farmacocinética de midazolam (metabolizado por el CYP3A4), warfarina (metabolizada por el CYP2C9), omeprazol (metabolizado por el CYP2C19), metoprolol (metabolizado por CYP2D6) y cafeína (metabolizada por el CYP1A2) en un estudio con 12-13 sujetos evaluables con dermatitis atópica (una dosis de carga SC de 600 mg seguida de 300 mg SC semanalmente durante seis semanas). No se observaron cambios clínicamente significativos en el AUC. El mayor efecto se observó para metoprolol (CYP2D6) con un aumento en el AUC de 29%.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

No se han realizado estudios en animales para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico de dupilumab.

No se observaron efectos en los parámetros de fertilidad, como órganos reproductivos, duración del ciclo menstrual o análisis de espermatozoides en ratones sexualmente maduros que fueron administrados por vía subcutánea con un anticuerpo homólogo contra IL-4R α en dosis de hasta 200 mg/kg/semana.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS
14.1 Dermatitis atópica
Adultos con dermatitis atópica

Tres ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1 (NCT 02277743), SOLO 2 (NCT02277769), y CHRONOS (NCT02260986)) incluyeron un total de 2119 sujetos adultos de 18 años de edad y mayores con dermatitis atópica (DA) moderada a grave no controlados adecuadamente con medicamentos tópicos.

La gravedad de la enfermedad fue definida por puntajes ≥ 3 en la Evaluación Global del Investigador (Investigator's Global Assessment, IGA) en la evaluación general de lesiones de DA en una escala de gravedad de 0 a 4, un puntaje ≥ 16 en el Índice de Gravedad y Área del Eczema (Eczema Area and Severity Index, EASI) en una escala de 0 a 72 y una afectación mínima en el área de superficie corporal de $\geq 10\%$. Al inicio, 59% de los sujetos eran hombres, 67% eran de raza blanca, 52% de los sujetos presentó un puntaje de la IGA basal de 3 (DA moderada) y 48% de los sujetos presentó una IGA basal de 4 (DA grave). La media del puntaje basal del EASI fue de 33 y la media basal semanal de la Escala de Calificación Numérica (Numeric Rating Scale, NRS) del prurito máximo fue de 7 en una escala de 0-10.

En los tres ensayos, los sujetos del grupo de DUPIXENT recibieron inyecciones subcutáneas de DUPIXENT 600 mg en la Semana 0, seguidas de 300 mg cada dos semanas (Q2W). En los ensayos de monoterapia (SOLO 1 y SOLO 2), los sujetos recibieron DUPIXENT o placebo durante 16 semanas.

En el ensayo de terapia concomitante (CHRONOS), los sujetos recibieron DUPIXENT o placebo con corticosteroides tópicos (CST) concomitantes y, según fue necesario, inhibidores tópicos de calcineurina solo para áreas con problemas, como la cara, el cuello, las áreas intertriginosas y genitales durante 52 semanas.

Los tres ensayos evaluaron el criterio de valoración primario, el cambio desde el inicio hasta la Semana 16 en la proporción de sujetos con una IGA 0 (claro) o 1 (casi claro) y al menos una mejora de 2 puntos. Otros criterios de valoración incluyeron la proporción de sujetos con el EASI-75 (mejora de al menos 75% en el puntaje del EASI desde el inicio) y la reducción de la picazón, definida por al menos una mejora de 4 puntos en la NRS del prurito máximo desde el inicio hasta la semana 16.

Respuesta Clínica en la Semana 16 (SOLO 1, SOLO 2, y CHRONOS)

Los resultados de los ensayos de monoterapia DUPIXENT (SOLO 1 y SOLO 2) y del ensayo de DUPIXENT con CST concomitante (CHRONOS) se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7: Resultados de Eficacia de DUPIXENT Con o Sin CST Concomitante en la Semana 16 (FAS) en Sujetos Adultos de 18 Años de Edad y Mayores con DA Moderada a Grave

	SOLO 1		SOLO 2		CHRONOS	
	DUPIXENT 300 mg Q2W	Placebo	DUPIXENT 300 mg Q2W	Placebo	DUPIXENT 300 mg Q2W+CST	Placebo +CST
Número de sujetos distribuidos aleatoriamente (FAS) ^a	224	224	233	236	106	315
IGA 0 o 1 ^{b,c}	38%	10%	36%	9%	39%	12%
EASI-75 ^c	51%	15%	44%	12%	69%	23%
EASI-90 ^c	36%	8%	30%	7%	40%	11%

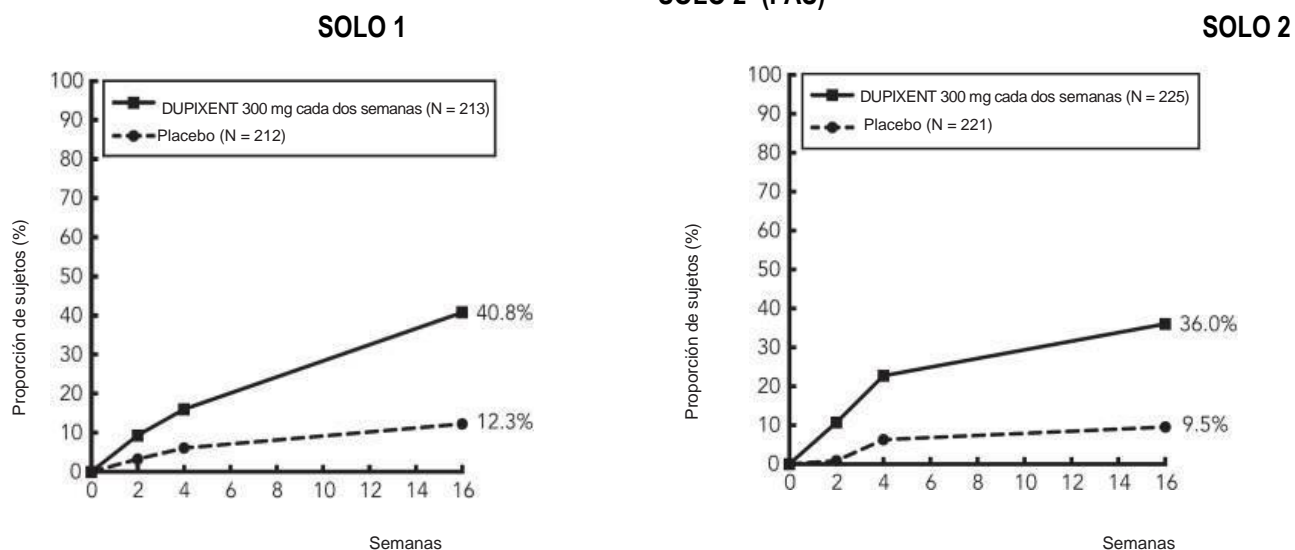
Número de sujetos con puntaje ≥ 4 basal en la NRS de Prurito Máximo	213	212	225	221	102	299
NRS de Prurito Máximo (mejora de ≥ 4 puntos)	41%	12%	36%	10%	59%	20%

^a El Conjunto de Análisis Completo (Full Analysis Set, FAS) incluye todos los sujetos distribuidos aleatoriamente.

^b El respondedor se definió como un sujeto con IGA 0 o 1 ("claro" o "casi claro") con una reducción de ≥ 2 puntos en una escala de 0-4 IGA.

^c Los sujetos que recibieron tratamiento de rescate o con datos faltantes se consideraron como norespondedores.

Figura 1: Proporción de Sujetos Adultos de 18 Años de Edad y Mayores con DA Moderada a Grave con una Mejora de ≥ 4 Puntos en la NRS de Prurito en los Estudios del Ensayo SOLO 1^a y del Ensayo SOLO 2^a (FAS)^b



^a En los análisis primarios de los criterios de valoración de eficacia, los sujetos que recibieron tratamiento de rescate o con datos faltantes se consideraron no respondedores.

^b El Conjunto de Análisis Completo (FAS) incluye todos los sujetos distribuidos aleatoriamente.

En el Ensayo CHRONOS, de los 421 sujetos, 353 habían estado en estudio durante 52 semanas en el momento del análisis de los datos. De estos 353 sujetos, los respondedores en la Semana 52 representan una mezcla de sujetos que mantuvieron su eficacia en la Semana 16 (por ejemplo, 53% de los que respondieron a DUPIXENT IGA 0 o 1 en la Semana 16 continuaron respondiendo en la Semana 52) y los sujetos que no respondieron en la Semana 16 que luego respondieron al tratamiento (por ejemplo, 24% con DUPIXENT IGA 0 o 1 que no respondieron en la Semana 16 se convirtieron en respondedores en la Semana 52). Los resultados de los análisis de soporte de los 353 sujetos en el ensayo de DUPIXENT con CST concomitante (CHRONOS) se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8: Resultados de Eficacia (IGA 0 o 1) de DUPIXENT con CST Concomitante en la Semana 16 y 52 en Sujetos Adultos de 18 Años de Edad y Mayores con DA Moderada a Grave

	DUPIXENT 300 mg Q2W + CST	Placebo + CST
Número de Sujetos ^a	89	264
Respondedor ^{b, c} en la Semana 16 y 52	22%	7%

Respondedor en la Semana 16, pero No Respondedor en la Semana 52	20%	7%
No Respondedor en la Semana 16 y Respondedor en la Semana 52	13%	6%
No Respondedores en la Semana 16 y 52	44%	80%
Tasa general de respuesta a la semana 52 ^{b, c}	36%	13%

^a En el ensayo CHRONOS, de los 421 sujetos distribuidos aleatoriamente y tratados, 68 sujetos (16%) no habían estado en estudio durante 52 semanas en el momento del análisis de datos.

^b El respondedor se definió como un sujeto con IGA 0 o 1 ("claro" o "casi claro") con una reducción de ≥ 2 puntos en una escala del IGA 0-4.

^c Los sujetos que recibieron tratamiento de rescate o con datos faltantes se consideraron como no respondedores.

Los efectos del tratamiento en los subgrupos (peso, edad, género, raza y tratamiento previo, incluidos inmunosupresores) en los Ensayos SOLO 1, SOLO 2 y CHRONOS fueron generalmente consistentes con los resultados en la población general del estudio.

En los Ensayos SOLO 1, SOLO 2 y CHRONOS, un tercer grupo de tratamiento distribuido aleatoriamente de DUPIXENT 300 mg QW no demostró un beneficio de tratamiento adicional sobre DUPIXENT 300 mg Q2W.

Los sujetos de los Ensayos SOLO 1 y SOLO 2 que tenían un IGA 0 o 1 con una reducción de ≥ 2 puntos se volvieron a distribuir aleatoriamente al SOLO CONTINUE (NCT02395133). El Ensayo SOLO CONTINUE evaluó múltiples regímenes de dosis de monoterapia con DUPIXENT para mantener la respuesta al tratamiento. El estudio incluyó sujetos distribuidos aleatoriamente para continuar con DUPIXENT 300 mg Q2W (62 sujetos) o cambiar a placebo (31 sujetos) durante 36 semanas. Las respuestas IGA 0 o 1 en la Semana 36 fueron las siguientes: 33 (53%) en el grupo de Q2W y 3 (10%) en el grupo de placebo.

Sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica

Se evaluaron la eficacia de la monoterapia con DUPIXENT en sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad en un ensayo multicéntrico aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo (AD-1526, NCT03054428) en 251 sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica moderada a grave definidos por una puntuación de IGA ≥ 3 (escala de 0 a 4), una puntuación del EASI ≥ 16 (escala de 0 a 72) y un área de superficie corporal involucrada mínima del $\geq 10\%$. Los sujetos elegibles que se inscribieron en este ensayo tuvieron previamente una respuesta inadecuada a los medicamentos tópicos.

Los sujetos en el grupo tratado con DUPIXENT con un peso inicial de < 60 kg recibieron una dosis inicial de 400 mg en la semana 0, seguida de 200 mg cada dos semanas durante 16 semanas. Los sujetos con un peso inicial de ≥ 60 kg recibieron una dosis inicial de 600 mg en la semana 0, seguida de 300 mg cada dos semanas durante 16 semanas. Los sujetos podían recibir tratamiento de rescate a criterio del investigador. Los sujetos que recibieron tratamiento de rescate se consideraron como sujetos que no respondieron.

En el AD-1526, la edad media fue de 14.5 años, el peso medio fue de 59.4 kg, el 41% de los sujetos fueron mujeres, el 63% de los sujetos fueron blancos, el 15% fueron asiáticos y el 12% fueron negros. Al inicio, el 46% de los sujetos tenía una puntuación de IGA de 3 (DA moderada), el 54% tenía una puntuación de IGA de 4 (DA grave), el área de superficie corporal involucrada media era del 57% y el 42% había recibido inmunosupresores sistémicos previamente. Además, al inicio, la puntuación media del EASI era de 36 y NRS de prurito máximo promedio semanal era de 8 en una escala de 0 a 10. En general, el 92% de los sujetos padecía al menos una afección alérgica comórbida, el 66% padecía rinitis alérgica, el 54% padecía asma y el 61% padecía alergia alimentaria.

El criterio de valoración principal fue la proporción de sujetos con una IGA 0 (normal) o 1 (prácticamente normal) y que hayan tenido una mejora de, al menos, 2 puntos desde el inicio hasta la semana 16. Otros resultados evaluados

incluyeron la proporción de sujetos con EASI-75 o EASI-90 (mejora de al menos un 75% o un 90% del EASI desde el inicio, respectivamente) y una reducción de la picazón medida por el NRS de prurito máximo (mejora ≥ 4 puntos).

Los resultados de la eficacia en la semana 16 para el AD-1526 se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9: Resultados de eficacia de DUPIXENT en el ensayo AD-1526 en la semana 16 (FAS)^a en Sujetos Pediátricos 12 a 17 Años de Edad con DA Moderada a Grave

	DUPIXENT ^d 200 mg (<60 kg) o 300 mg (≥ 60 kg) cada dos semanas N = 82 ^a	Placebo N = 85 ^a
IGA 0 o 1 ^{b,c}	24%	2%
EASI-75 ^c	42%	8%
EASI-90 ^c	23%	2%
Valor de NRS deprurito máximo (mejora ≥ 4 puntos) ^c	37%	5%

^a El conjunto de análisis completo (FAS) incluye a todos los sujetos aleatorizados.

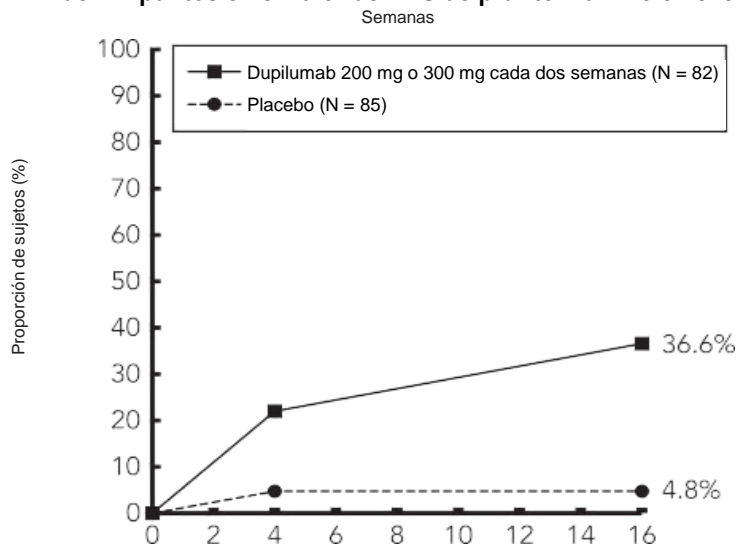
^b Se definió a un sujeto que respondió como un sujeto con IGA 0 o 1 ("normal" o "prácticamente normal") con una reducción de ≥ 2 puntos en la escala de IGA que va del 0 al 4.

^c Los sujetos que recibieron tratamiento de rescate o que les faltaban datos fueron considerados sujetos que no respondieron (59% y 21% en los grupos con placebo y con DUPIXENT, respectivamente).

^d En la semana 0, los sujetos recibieron 400 mg (peso de inicio <60kg) o 600 mg (peso de inicio ≥ 60 kg) de DUPIXENT.

Una mayor proporción de sujetos aleatorizados tratados con DUPIXENT logró una mejora en el NRS de prurito máximo, en comparación con aquellos tratados con placebo (definida como mejora de ≥ 4 puntos en la semana 4). Consulte la Figura 2.

Figura 2: Proporción de sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con DA Moderado a Grave con mejora de ≥ 4 puntos en el valor de NRS de prurito máximo en el ensayo AD-1526^a (FAS)^b



^a En los análisis principales de los criterios de valoración de eficacia, los sujetos que recibieron tratamiento de rescate o que les faltaban datos se consideraron como sujetos que no respondieron.

^b El conjunto de análisis completo (FAS) incluye a todos los sujetos aleatorizados.

Sujetos pediátricos 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de DUPIXENT usado con CST concomitantes en sujetos pediátricos en un ensayo multicéntrico aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo (AD-1652, NCT03345914) en 367 sujetos de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica definidos por una puntuación de IGA 4 (escala de 0 a 4), una puntuación del EASI ≥ 21 (escala de 0 a 72) y un área de superficie corporal involucrada mínima del $\geq 15\%$. Los sujetos elegibles que se inscribieron en este ensayo tuvieron previamente una respuesta inadecuada a los medicamentos tópicos. La inscripción se estratificó según el peso al inicio (<30 kg; ≥ 30 kg).

Los sujetos en el grupo tratado con DUPIXENT + CST cada cuatro semanas recibieron una dosis inicial de 600 mg en el día 1, seguida de 300 mg cada cuatro semanas desde la semana 4 hasta la semana 12, independientemente del peso. Los sujetos en el grupo tratado con DUPIXENT + CST cada dos semanas con un peso inicial de ≤ 30 kg recibieron una dosis inicial de 200 mg en el día 1, seguida de 100 mg cada dos semanas desde la semana 2 hasta la semana 14, y los sujetos con un peso inicial de > 30 kg recibieron una dosis inicial de 400 mg en el día 1, seguida de 200 mg cada dos semanas desde la semana 2 hasta la semana 14. Los sujetos podían recibir tratamiento de rescate a criterio del investigador. Los sujetos que recibieron tratamiento de rescate se consideraron como sujetos que no respondieron.

En el AD-1652, la edad media fue de 8.5 años, el peso medio fue de 29.8 kg, el 50% de los sujetos fueron mujeres, el 69% de los sujetos fueron blancos, el 17% fueron negros y el 8% fueron asiáticos. Al inicio, el área de superficie corporal involucrada media era del 58% y el 17% había recibido inmunosupresores sistémicos no esteroideos previamente. Además, al inicio, la puntuación media del EASI era de 37.9 y el promedio semanal de la peor puntuación diaria de picazón era de 7.8 en una escala de 0 a 10. En general, el 92% de los sujetos padecía al menos una afección alérgica comórbida, el 64% padecía alergias alimentarias, el 63% padecía otras alergias, el 60% padecía rinitis alérgica y el 47% padecía asma.

El criterio de valoración principal fue la proporción de sujetos con una IGA 0 (normal) o 1 (prácticamente normal) en la semana 16. Otros resultados evaluados incluyeron la proporción de sujetos con EASI-75 o EASI-90 (mejora de al menos un 75% o un 90% del EASI desde el inicio, respectivamente) y una reducción de la picazón medida por el NRS de prurito máximo (mejora ≥ 4 puntos).

En la Tabla 10 se presentan los resultados según los estratos de peso al inicio para los regímenes de dosis aprobados.

Tabla 10: Resultados de eficacia de DUPIXENT con CST concomitantes en el ensayo AD-1652 en la semana 16 (FAS)^a en sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con DA

	300 mg de DUPIXENT cada cuatro semanas ^d + CST (N = 61)	Placebo + CST (N = 61)	200 mg de DUPIXENT cada dos semanas ^e + CST (N = 59)	Placebo + CST (N = 62)
	<30 kg	<30 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 o 1 ^{b,c}	30%	13%	39%	10%
EASI-75 ^c	75%	28%	75%	26%
EASI-90 ^c	46%	7%	36%	8%
Valor de NRS de prurito máximo (mejora ≥ 4 puntos) ^c	54%	12%	61%	13%

^a El conjunto de análisis completo (FAS) incluye a todos los sujetos aleatorizados.

^b Se definió a un sujeto que respondió como un sujeto con IGA 0 o 1 (“normal” o “prácticamente normal”).

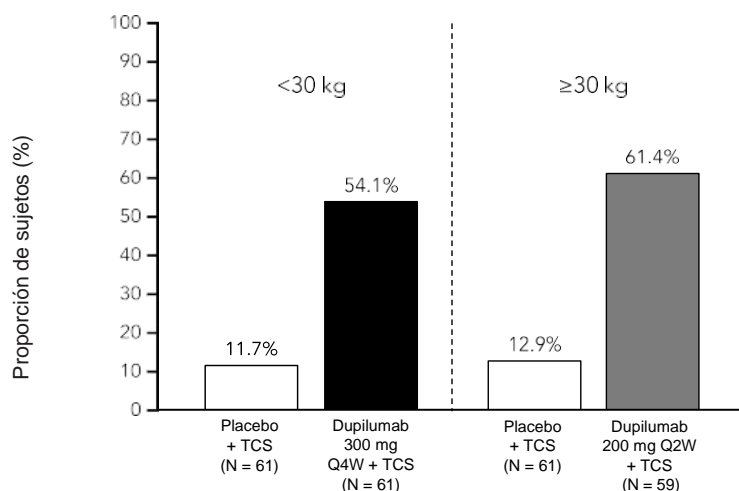
^c Los sujetos que recibieron tratamiento de rescate o que les faltaban datos se consideraron como sujetos que no respondieron.

^d En el día 1, los sujetos recibieron 600 mg de DUPIXENT.

^e En el día 1, los sujetos recibieron 200 mg (peso de inicio <30kg) o 400 mg (peso de inicio ≥30kg) de DUPIXENT.

Una mayor proporción de sujetos aleatorizados tratados con DUPIXENT + CST logró una mejora en elNRS de prurito máximo, en comparación con aquellos tratados con placebo + CST (definida como mejora de ≥4 puntos en la semana 16). Consulte la Figura 3.

Figura 3: Proporción de sujetos pediátricos con mejora de ≥4 puntos en el valor deNRS de prurito máximo en la semana 16 en el ensayo 8^a (FAS)^b



^a En los análisis principales de los criterios de valoración de eficacia, los sujetos que recibieron tratamiento de rescate o que les faltaban datos se consideraron como sujetos que no respondieron.

^b El conjunto de análisis completo (FAS) incluye a todos los sujetos aleatorizados.

Sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años de edad con dermatitis atópica

La eficacia y seguridad del uso concomitante de DUPIXENT con CST en sujetos pediátricos se evaluó en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (AD-1539; NCT03346434) en 162 sujetos de 6 meses a 5 años de edad, con DA moderada a grave definida por una puntuación IGA ≥3 (escala de 0 a 4), una puntuación EASI ≥16 (escala de 0 a 72) y una ASC mínima involucrada de ≥10%. Los sujetos elegibles inscritos en este ensayo tuvieron una respuesta inadecuada previa a la medicación tópica. La inscripción se estratificó por peso basal (≥5 a <15 kg y ≥15 a <30 kg).

Los sujetos del grupo DUPIXENT Q4W + CST con un peso inicial de ≥5 a <15 kg recibieron una dosis inicial de 200 mg el día 1, seguida de 200 mg Q4W desde la semana 4 hasta la semana 12, y los sujetos con un peso inicial de ≥15 a <30 kg recibieron una dosis inicial de 300 mg el día 1, seguido de 300 mg Q4W desde la semana 4 hasta la semana 12. A los sujetos se les permitió recibir tratamiento de rescate a discreción del investigador. Los sujetos que recibieron tratamiento de rescate se consideraron no respondedores.

En AD-1539, la media de edad fue de 3.8 años, el peso medio fue de 16.5 kg, el 39% de los sujetos eran mujeres, el 69% eran blancos, el 19% eran negros y el 6% eran asiáticos. Al inicio del estudio, el ASC mínima involucrada fue del 58%, y el 29% de los sujetos habían recibido inmunosupresores sistémicos previos. Además, al inicio del estudio, la puntuación media de EASI fue de 34,1, y el promedio semanal de la peor puntuación diaria de rascado/picazón fue de 7.6 en una escala de 0-10. En general, el 81.4% de los sujetos tenían al menos una afección alérgica comórbida; el 68.3% tenía alergias alimentarias, el 52.8% tenía otras alergias, el 44.1% tenía rinitis alérgica y el 25.5% tenía asma.

El criterio de valoración primario fue la proporción de sujetos con un IGA 0 (claro) o 1 (casi claro) en la semana 16. Otros resultados evaluados incluyeron la proporción de sujetos con EASI-75 o EASI-90 (mejoría de al menos 75% o 90% en EASI desde el inicio, respectivamente), y la reducción de la picazón medida por el peor NRS de

Rascado/Picazón (mejora de ≥ 4 puntos).

Los resultados de eficacia en la semana 16 para AD-1539 se presentan en la [Tabla 11](#).

Tabla 11: Resultados de eficacia de DUPIXENT con CST concomitante en AD-1539 en la semana 16 (FAS) a en sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años de edad con DA moderada a grave

	DUPIXENT + CST 200 mg (5 a <15 kg) o 300 mg (15 a <30 kg) Q4W ^d (N=83) ^a	Placebo + CST (N=79) ^a	Diferencia vs. placebo (IC del 95 %)
IGA 0 o 1 ^{b,c}	28%	4%	24% (13%, 34%)
EASI-75 ^c	53%	11%	42% (29%, 55%)
EASI-90 ^c	25%	3%	23% (12%, 33%)
Peor NRS de rascado/picazón (\geq mejora de 4 puntos) ^c	48%	9%	39% (26%, 52%)

IC = intervalo de confianza

^a El conjunto de análisis completo (FAS) incluye a todos los sujetos aleatorizados.

^b El respondedor se definió como un sujeto con un IGA 0 o 1 ("claro" o "casi claro").

^c Los sujetos que recibieron tratamiento de rescate (63% y 19% en los brazos de placebo y DUPIXENT, respectivamente) o con datos faltantes se consideraron no respondedores.

^d En el día 1, los sujetos recibieron 200 mg (5 a <15 kg) o 300 mg (15 a <30 kg) de DUPIXENT.

14.2 Asma

El programa de desarrollo para el asma para pacientes con 12 años de edad y mayores incluyó tres ensayos multicéntricos, aleatorizados, de doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos (DRI12544 (NCT01854047), QUEST (NCT02414854), y VENTURE (NCT02528214)) de 24 a 52 semanas de duración del tratamiento que inscribieron a un total de 2888 sujetos. Los sujetos inscritos en los ensayos DRI12544 y QUEST debían tener antecedentes de 1 o más exacerbaciones de asma que requirieran tratamiento con corticosteroides sistémicos o una visita al departamento de emergencias u hospitalización para el tratamiento del asma en el año anterior al ingreso en el ensayo. Los sujetos inscritos en el ensayo VENTURE debían tener dependencia de los corticosteroides orales diarios además del uso regular de corticosteroides inhalados en dosis altas más controladores adicionales. En los 3 ensayos, se inscribió a los sujetos sin requerir un recuento inicial mínimo de eosinófilos en sangre. En los ensayos QUEST y VENTURE, se excluyeron los sujetos con un nivel de eosinófilos en sangre durante la selección de >1500 células/mcL ($>1.3\%$). DUPIXENT se administró como complemento al tratamiento de base para el asma. Los sujetos continuaron con el tratamiento de base para el asma durante la duración de los estudios, excepto en el ensayo VENTURE, en el que la dosis de economizadores de corticosteroides orales (OCS) se redujo como se describe más adelante.

Ensayo DRI12544

El ensayo DRI12544 fue un estudio de dosis variable de 24 semanas que incluyó 776 sujetos adultos (de 18 años o más). Se evaluó DUPIXENT en comparación con placebo en sujetos adultos con asma moderada a grave que recibían un corticosteroide inhalado de dosis media o alta y una agonista beta de acción prolongada. Se aleatorizó a los sujetos para que recibieran 200 mg (N = 150) o 300 mg (N = 157) de DUPIXENT cada dos semanas o 200 mg (N = 154) o 300 mg (N = 157) de DUPIXENT cada 4 semanas después de la dosis inicial de 400 mg, 600 mg o placebo (N = 158), respectivamente. El criterio de valoración principal fue el cambio medio desde el inicio hasta la semana 12 en VEF₁ (L) en sujetos con recuentos iniciales de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/mcL. Otros criterios de valoración incluyeron el cambio porcentual desde el inicio en VEF₁ y la tasa anualizada de eventos de exacerbación grave del asma durante el período de tratamiento controlado con placebo de 24 semanas. Los resultados se evaluaron en la población general y en los subgrupos según el recuento inicial de eosinófilos en sangre (≥ 300 células/mcL y <300 células/mcL). Los criterios de valoración secundarios adicionales incluyeron tasas de respuesta en los puntajes informados por los pacientes en el Cuestionario de control del asma (ACQ-5) y el Cuestionario de calidad de vida del asma versión estandarizada (AQLQ[S]).

Ensayo QUEST

El ensayo QUEST fue un estudio de 52 semanas que incluyó 1902 sujetos adultos y pediátricos (de 12 años o más). Se evaluó DUPIXENT en comparación con placebo en 107 sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad y 1795 sujetos adultos con asma moderada a grave que recibían un corticosteroide inhalado (CSI) de dosis media o alta y un mínimo de uno y hasta dos medicamentos controladores adicionales. Se aleatorizó a los sujetos para que recibieran 200 mg (N=631) o 300 mg (N=633) de DUPIXENT cada dos semanas (o un placebo equivalente, ya sea 200 mg [N=317] o 300 mg [N=321] cada dos semanas) después de la dosis inicial de 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. Los criterios de valoración principales fueron la tasa anualizada de eventos de exacerbación grave durante el período controlado con placebo de 52 semanas y el cambio respecto del valor inicial en VEF₁ antes del broncodilatador en la semana 12 en la población general (no restringido por el recuento inicial mínimo de eosinófilos en sangre). Los criterios de valoración secundarios adicionales incluyeron tasas de exacerbación grave anualizadas y VEF₁ en pacientes con diferentes niveles iniciales de eosinófilos en sangre, así como tasas de respuesta en los puntajes de ACQ-5 y AQLQ(S).

Ensayo VENTURE

El ensayo VENTURE fue un estudio de reducción de corticosteroides orales de 24 semanas en 210 sujetos adultos y pediátricos de 15 años de edad y mayores con asma que requirieron corticosteroides orales diarios además del uso regular de corticosteroides inhalados en dosis altas más un controlador adicional. Después de optimizar la dosis de OCS durante el período de selección, los sujetos recibieron 300 mg de DUPIXENT (N=103) o placebo (N=107) una vez cada dos semanas durante 24 semanas luego de una dosis inicial de 600 mg o placebo. Durante el estudio, los sujetos continuaron recibiendo el medicamento para el asma que ya tomaban; sin embargo, su dosis de OCS se redujo cada 4 semanas durante la fase de reducción de OCS (semanas 4 a 20), siempre que se mantuviera el control del asma. El criterio de valoración principal fue el porcentaje de reducción de la dosis de corticosteroides orales en las semanas 20 a 24 en comparación con la dosis inicial, mientras se mantenía el control del asma en la población general (no restringido por el recuento inicial mínimo de eosinófilos en sangre). Los criterios de valoración secundarios adicionales incluyeron la tasa anualizada de eventos de exacerbación grave durante el período de tratamiento y la tasa de respuesta en los puntajes de ACQ-5 y AQLQ(S). Las características demográficas y de referencia de estos 3 ensayos se proporcionan en la Tabla 12 a continuación.

Tabla 12: Características demográficas y de referencia de los ensayos sobre asma

Parámetro	DRI12544 (N = 776)	QUEST (N = 1902)	VENTURE (N = 210)
Edad media (años) (DE)	49 (13)	48 (15)	51 (13)
% mujeres	63	63	61
% blancos	78	83	94
Duración del asma (años), media (± DE)	22 (15)	21 (15)	20 (14)
Nunca fumó (%)	77	81	81
Media de exacerbaciones en el año anterior (± DE)	2.2 (2.1)	2.1 (2.2)	2.1 (2.2)
Uso de dosis alta de CSI (%)	50	52	89
VEF ₁ (L) antes de la dosis al inicio (± DE)	1.84 (0.54)	1.78 (0.60)	1.58 (0.57)
Media del porcentaje de VEF ₁ esperado al inicio (%) (± DE)	61 (11)	58 (14)	52 (15)
% de reversibilidad (± DE)	27 (15)	26 (22)	19 (23)

% de historial médico de atopia general (% de DA, % de PNa, % de RA)	73 (8, 11, 62)	78 (10, 13, 69)	72 (8, 21, 56)
Media de FeNO en ppb (\pm DE)	39 (35)	35 (33)	38 (31)
Media de IgE total en UI/mL (\pm DE)	435 (754)	432 (747)	431 (776)
Media de recuento inicial de eosinófilos en sangre (\pm DE)/mL	350 (430)	360 (370)	350 (310)

CSI = corticosteroide inhalado; VEF₁ = volumen espiratorio forzado en 1 segundo; DA = dermatitis atópica; PNa = poliposis nasal; AR = rinitis alérgica; FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico.

Exacerbaciones

Los ensayos DRI12544 y QUEST evaluaron la frecuencia de las exacerbaciones graves del asma definidas como el deterioro del asma que requiere el uso de corticosteroides sistémicos durante, al menos, 3 días o la hospitalización o la visita a la sala de emergencias debido al asma que requirió corticosteroides sistémicos. En la población para el análisis principal (sujetos con un recuento inicial de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/mcL en el ensayo DRI12544 y la población general en el ensayo QUEST), los sujetos que recibieron 200 mg o 300 mg de DUPIXENT cada dos semanas tuvieron reducciones significativas en la tasa de exacerbaciones del asma en comparación con los sujetos que recibieron placebo. En la población general del ensayo QUEST, la tasa de exacerbaciones graves fue de 0.46 y 0.52 para 200 mg de DUPIXENT cada dos semanas y 300 mg de DUPIXENT cada dos semanas, respectivamente, en comparación con las mismas tasas de placebo de 0.87 y 0.97. El índice de la tasa de exacerbaciones graves en comparación con el placebo fue de 0.52 (IC del 95%: 0.41, 0.66) y del 0.54 (IC del 95%: 0.43, 0.68) para 200 mg de DUPIXENT cada dos semanas y 300 mg de DUPIXENT cada dos semanas, respectivamente. Los resultados en sujetos con recuentos iniciales de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/mcL en los ensayos DRI12544 y QUEST se muestran en la Tabla 13.

Las tasas de respuesta por eosinófilos en sangre inicial y FeNO inicial para el ensayo QUEST se muestran para la población general en la Figura 4 y la Figura 5, respectivamente. La elevación de FeNO puede ser un marcador del fenotipo de asma eosinofílica cuando está respaldado por datos clínicos. Los análisis de los subgrupos preseleccionados de los ensayos DRI12544 y QUEST demostraron que hubo reducciones más altas en las exacerbaciones graves en sujetos con niveles iniciales de eosinófilos en sangre más altos (≥ 150 células/mcL) o FeNO (≥ 25 ppb). En el ensayo QUEST, las reducciones en las exacerbaciones fueron significativas en el subgrupo de sujetos con recuentos iniciales de eosinófilos en sangre ≥ 150 células/mcL. En sujetos con un recuento inicial de eosinófilos en sangre < 150 células/mcL y FeNO < 25 ppb, se observaron tasas de exacerbación graves similares entre los tratados con DUPIXENT y los tratados con placebo.

En el ensayo QUEST, el índice estimado de la tasa de exacerbaciones que llevaron a hospitalizaciones o visitas a la sala de emergencias frente a la del grupo tratado con placebo fue de 0.53 (IC del 95%: 0.28, 1.03) y del 0.74 (IC del 95%: 0.32, 1.70) con 200 mg o 300 mg de DUPIXENT cada dos semanas, respectivamente.

Tabla 13: Tasa de exacerbaciones graves en los ensayos DRI12544 y QUEST

Ensayo	Tratamiento	Recuento inicial de EOS en sangre ≥ 300 células/mcL (población para el análisis principal, DRI12544)		
		N	Tasa (IC del 95%)	Índice de la tasa (IC del 95%)
DRI12544	DUPIXENT 200 mg cada dos semanas	65	0,30 (0,13, 0,68)	0,29 (0,11, 0,76)
	DUPIXENT	64	0,20	0,19

	300 mg cada dos semanas		(0,08, 0,52)	(0,07, 0,56)
	Placebo	68	1,04 (0,57, 1,90)	
QUEST	DUPIXENT	264	0,37 (0,29, 0,48)	0,34 (0,24, 0,48)
	200 mg cada dos semanas			
	Placebo	148	1,08 (0,85, 1,38)	
	DUPIXENT	277	0,40 (0,32, 0,51)	0,33 (0,23, 0,45)
	300 mg cada dos semanas			
	Placebo	142	1,24 (0,97, 1,57)	

Figura 4: Riesgo relativo en la tasa de eventos anualizados de exacerbaciones graves según el recuento inicial de eosinófilos en sangre (células/mcL) en sujetos con asma moderada a grave (QUEST)

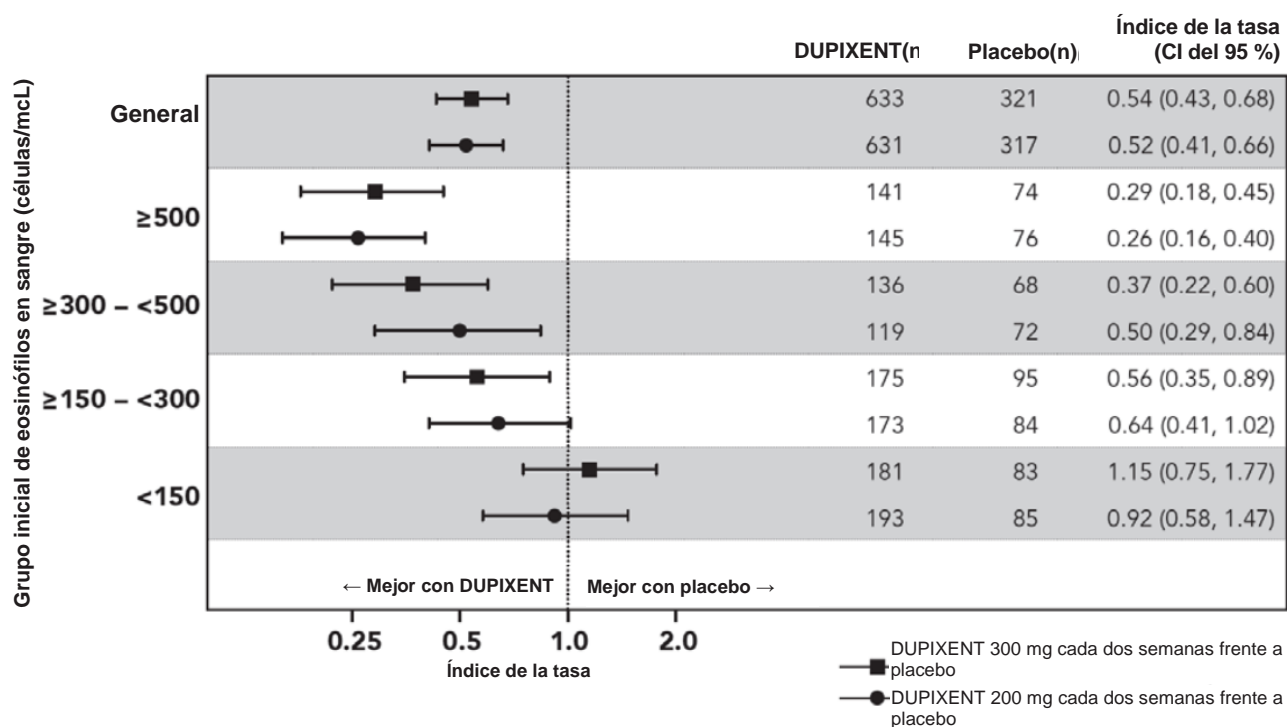
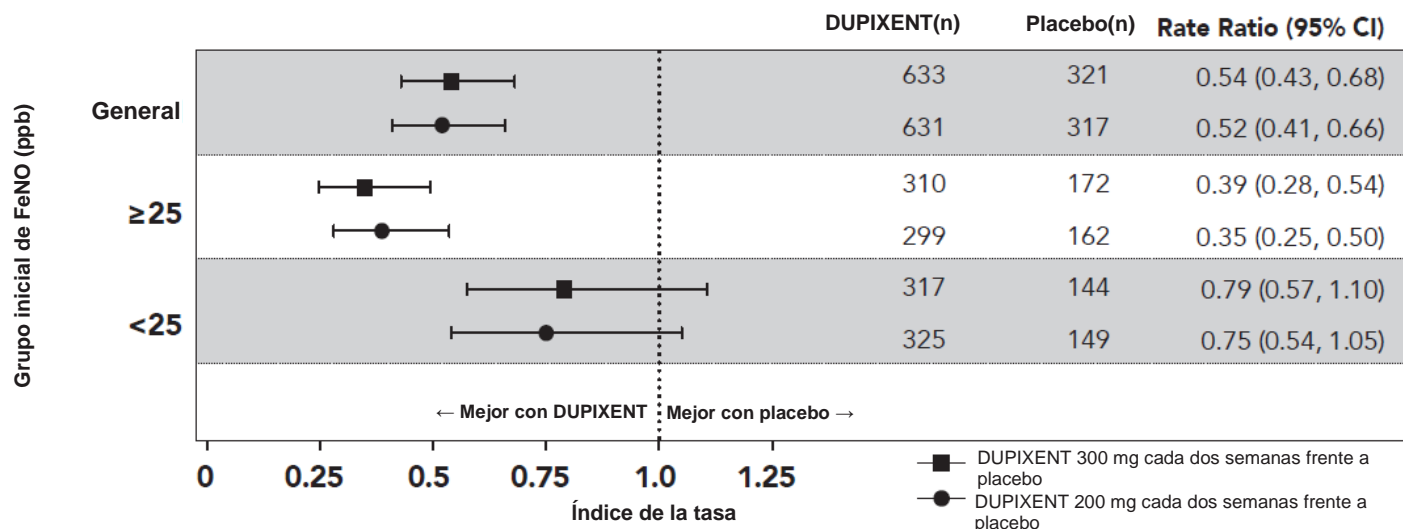


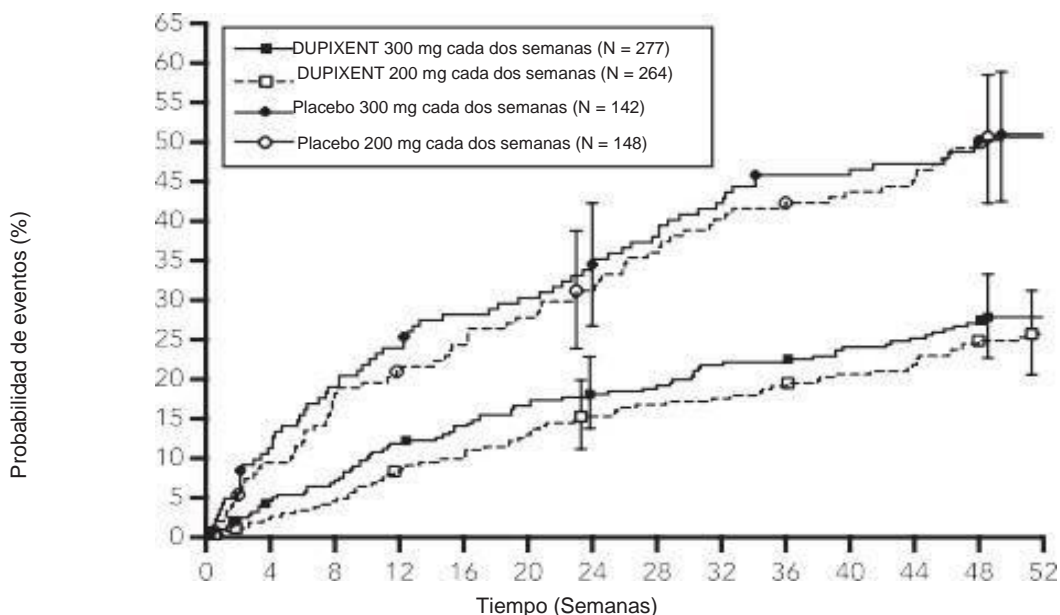
Figura 5: Riesgo relativo en la tasa de eventos anualizados de exacerbaciones graves según el grupo inicial de FeNO (ppb) en Sujetos con Asma Moderada a Grave (QUEST)

Índice de la tasa
(CI del 95 %)



El tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación fue más prolongado para los sujetos que recibieron DUPIXENT en comparación con placebo en el ensayo QUEST (Figura 6).

Figura 6: Curva de incidencia de Kaplan-Meier para el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación grave en sujetos con asma moderado a grave con recuentos iniciales de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/mcL (QUEST)^a



	Número en riesgo					
	0	4	8	12	16	20
DUPIXENT 300 mg cada dos semanas	277	244	221	208	189	145
DUPIXENT 200 mg cada dos semanas	264	240	220	210	195	154
Placebo 300 mg cada dos semanas	142	108	94	75	69	54
Placebo 200 mg cada dos semanas	148	116	100	84	72	52

^aEn el momento del cierre de la base de datos, no todos los pacientes habían completado la semana 52.

Se observaron aumentos significativos en el VEF₁ antes del broncodilatador en la semana 12 para los ensayos DRI12544 y QUEST en las poblaciones para análisis principales (sujetos con un recuento inicial de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/mcL en el ensayo DRI12544 y la población general en el ensayo QUEST). En la población general del ensayo QUEST, el cambio medio de LS del VEF₁ desde el inicio fue de 0.32 L (21%) y 0.34 L (23%) para 200 mg de DUPIXENT cada dos semanas y 300 mg de DUPIXENT cada dos semanas, respectivamente, en comparación con los mismos cambios medios de placebo de 0.18 L (12%) y 0.21 L (14%). La diferencia media de tratamiento frente a la del placebo fue de 0.14 L (IC del 95%: 0.08, 0.19) y de 0.13 L (IC del 95%: 0.08, 0.18) para 200 mg de DUPIXENT cada dos semanas y 300 mg de DUPIXENT cada dos semanas, respectivamente. Los resultados en sujetos con recuentos iniciales de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/mcL en los ensayos DRI12544 y QUEST se muestran en la Tabla 14.

Las mejoras en el VEF₁ según los recuentos iniciales de eosinófilos en sangre y FeNO inicial para el QUEST se muestran en la Figura 7 y 8, respectivamente. Los análisis de los subgrupos de los ensayos DRI12544 y QUEST demostraron una mejora más alta en sujetos con niveles iniciales de eosinófilos en sangre más altos (≥ 150 células/mcL) o FeNO (≥ 25 ppb). En sujetos con recuentos iniciales de eosinófilos en sangre < 150 células/mcL y FeNO < 25 ppb, se observaron diferencias similares en el FEV₁ entre DUPIXENT y el placebo.

Los cambios medios en FEV₁ a lo largo del tiempo en el ensayo QUEST se muestran en la Figura 9.

Tabla 14: Cambio medio desde el inicio y diferencia frente a placebo en el VEF₁ antes del broncodilatador en la semana 12 en sujetos con asma moderada a grave (DRI12544 y QUEST)

Ensayo	Tratamiento	Recuento inicial de EOS en sangre ≥ 300 células/mcL (población para el análisis principal, DRI12544)		
		N	Cambio medio de LS desde el inicio L (%)	Diferencia media de LS frente a placebo (IC del 95%)
DRI12544	DUPIXENT 200 mg Q2W	65	0.43 (25.9)	0.26 (0.11, 0.40)
	DUPIXENT 300 mg cada dos semanas	64	0.39 (25.8)	0.21 (0.06, 0.36)
	Placebo	68	0.18 (10.2)	
QUEST	DUPIXENT 200 mg Q2W	264	0.43 (29.0)	0.21 (0.13, 0.29)
	Placebo	148	0.21 (15.6)	
	DUPIXENT 300 mg cada dos semanas	277	0.47 (32.5)	0.24 (0.16, 0.32)
	Placebo	142	0.22 (14.4)	

Figura 7: Diferencia media de LS en el cambio desde el inicio frente al placebo hasta la semana 12 en el VEF₁ antes del broncodilatador en los recuentos iniciales de eosinófilos en sangre (células/mcL) en sujetos con asma moderado a grave (QUEST)

Diferencia media de LS (L)
(CI del 95 %)

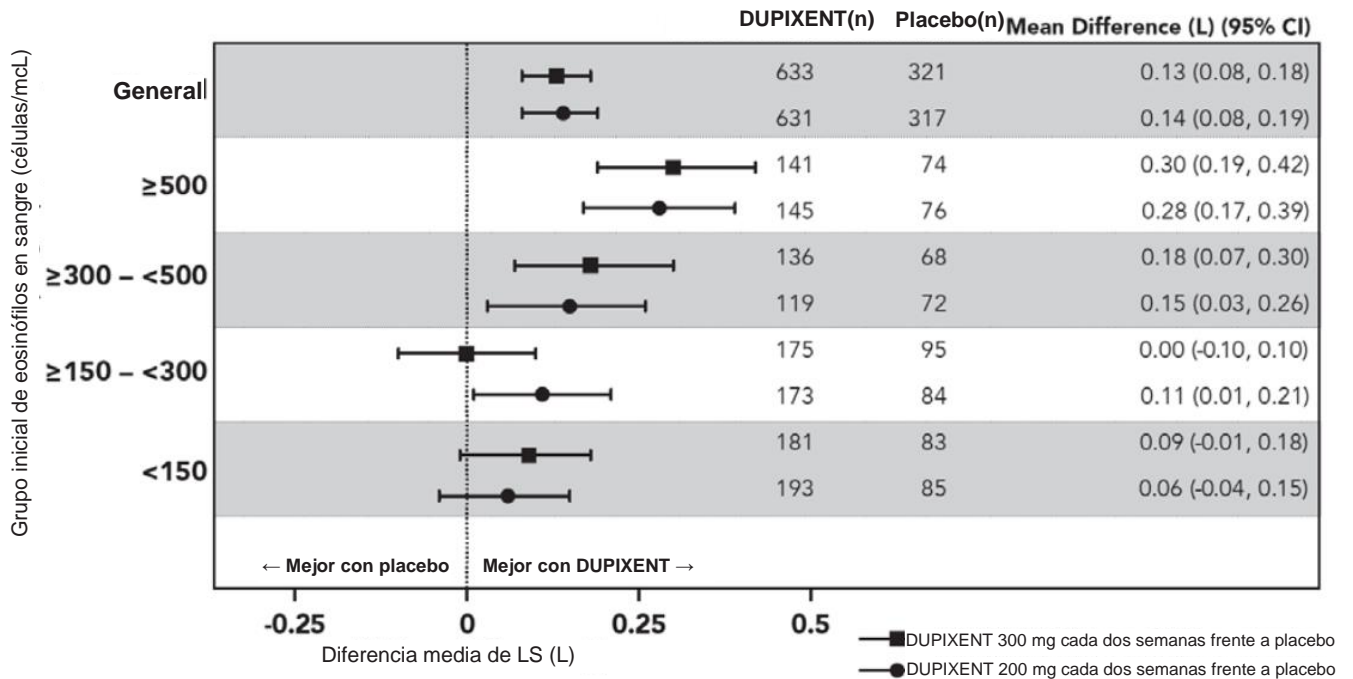


Figura 8: Diferencia media de LS en el cambio desde el inicio frente al placebo hasta la semana 12 en el VEF₁ antes del broncodilatador en FeNO Inicial (ppb) en Sujetos con Asma Moderada a Grave (QUEST)

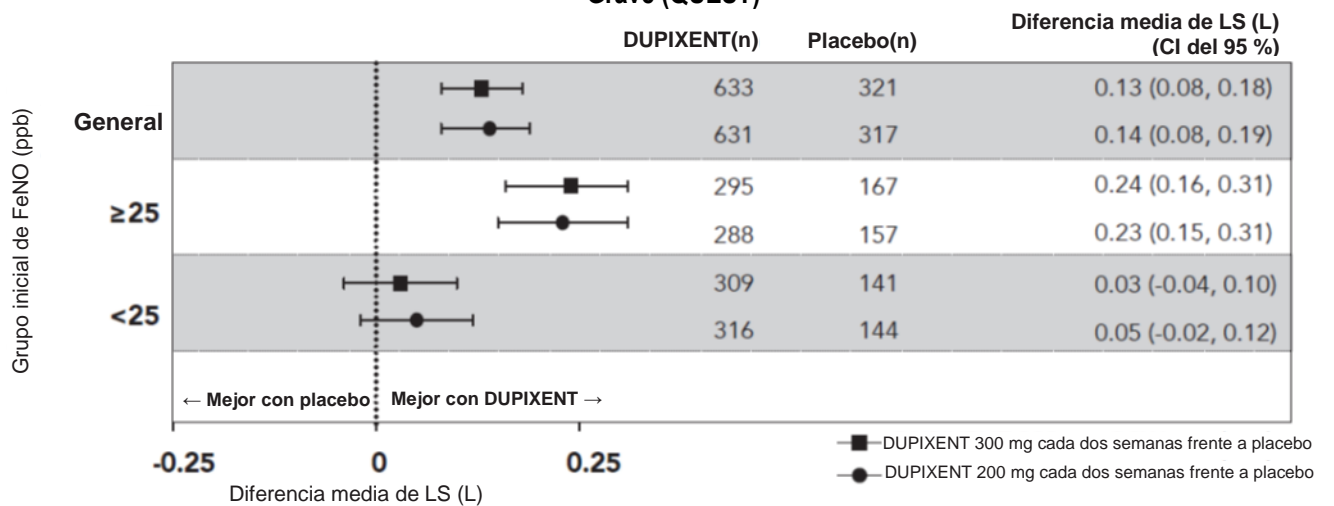
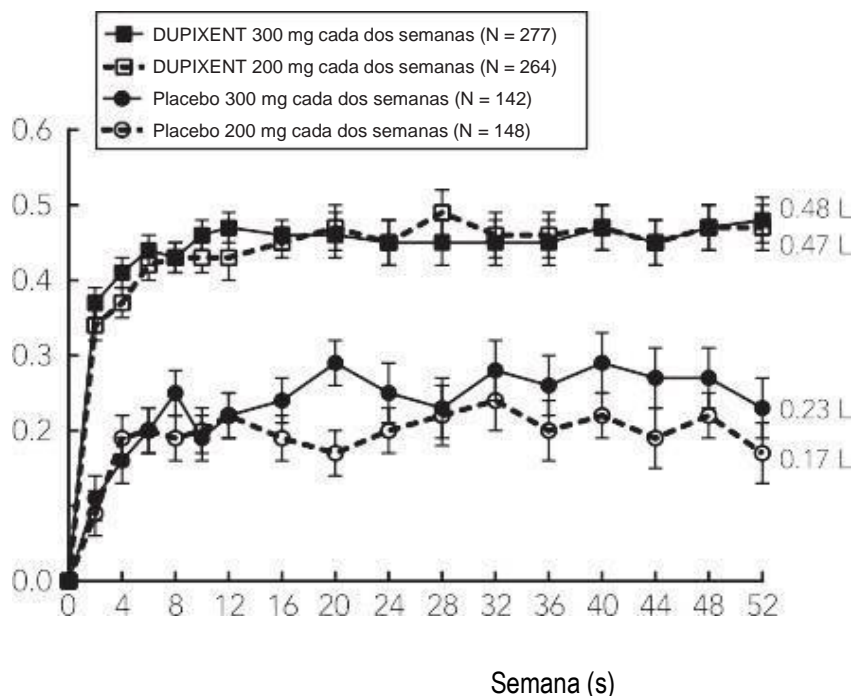


Figura 9: Cambio medio desde el inicio en el VEF₁ (L) antes del broncodilatador con el tiempo en sujetos con asma moderada a grave con recuentos iniciales de eosinófilos en sangre ≥300 células/mcL (QUEST)



Criterios de valoración secundarios adicionales

Se evaluaron los ACQ-5 y AQLQ(S) en el ensayo QUEST a las 52 semanas. La tasa de respuesta se definió como una mejora en el puntaje de 0.5 o más (rango de escala 0 a 6 para el ACQ-5 y 1 a 7 para el AQLQ[S]).

- La tasa de los que respondieron el ACQ-5 para 200 mg y 300 mg de DUPIXENT cada dos semanas en la población general fue del 69% frente al 62% para placebo (razón de posibilidades de 1.37; IC del 95%: 1.01, 1.86) y del 69% frente al 63% para placebo (razón de posibilidades de 1.28; IC del 95%: 0.94, 1.73), respectivamente, y las tasas de los que respondieron el AQLQ(S) fueron del 62% frente al 54% para placebo (razón de posibilidades de 1.61; IC del 95%: 1.17, 2.21) y del 62% frente al 57% para placebo (razón de posibilidades de 1.33; IC del 95%: 0.98, 1.81), respectivamente.
- La tasa de los que respondieron el ACQ-5 para 200 mg y 300 mg de DUPIXENT cada dos semanas en sujetos con recuentos iniciales de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/mcL fue del 75% frente al 67% para placebo (razón de posibilidades: 1.46; IC del 95%: 0.90, 2.35) y del 71% frente al 64% para placebo (razón de posibilidades: 1.39; IC del 95%: 0.88, 2.19), respectivamente, y las tasas de los que respondieron el AQLQ(S) fueron del 71% frente al 55% para placebo.

Reducción de corticosteroides orales (VENTURE)

El ensayo VENTURE evaluó el efecto de DUPIXENT en la reducción del uso de corticosteroides orales de mantenimiento. La dosis media inicial de corticosteroides orales fue de 12 mg en el grupo que recibió placebo y de 11 mg en el grupo que recibió DUPIXENT. El criterio de valoración principal fue el porcentaje de reducción desde el inicio de la dosis final de corticosteroides orales en la semana 24 mientras se mantuvo el control del asma.

En comparación con el grupo que recibió placebo, los sujetos que recibieron DUPIXENT lograron mayores reducciones en la dosis diaria de corticosteroides orales de mantenimiento, mientras se mantuvo el control del asma. La media del porcentaje de reducción en la dosis diaria de CSO desde el inicio fue del 70% (mediana del 100%) en sujetos que recibieron DUPIXENT (IC del 95% CI: 60%, 80%) comparado con 42% (mediana 50%) en sujetos recibiendo placebo (95% CI: 33%, 51%) Se observaron reducciones del 50% o más en la dosis de CSO en 82 sujetos (el 80%) que recibieron DUPIXENT en comparación con 57 sujetos (el 53%) que recibieron placebo. La proporción de sujetos con una media de dosis final menor que 5 mg en la semana 24 fue del 72% para DUPIXENT y del 37% para

placebo (razón de posibilidades de 4.48; IC del 95%: 2.39, 8.39). Un total de 54 sujetos (el 52%) que recibieron DUPIXENT frente a 31 sujetos (el 29%) en el grupo de tratamiento con placebo tuvieron una reducción del 100% en su dosis de CSO.

En este ensayo de 24 semanas, las exacerbaciones del asma (definidas como un aumento temporal en la dosis de corticosteroides orales durante, al menos, 3 días) fueron menores en los sujetos que recibieron DUPIXENT en comparación con los que recibieron placebo (tasa anualizada de 0.65 y 1.60 para el grupo tratado con DUPIXENT y para el grupo tratado con placebo, respectivamente; índice de la tasa de 0.41 [IC del 95%: 0.26, 0.63]) y la mejora en el VEF₁ antes del broncodilatador desde el inicio hasta la semana 24 fue mayor en los sujetos que recibieron DUPIXENT en comparación con los que recibieron placebo (diferencia media de LS para DUPIXENT frente a placebo de 0.22 L [IC del 95%: 0.09 a 0.34 L]). Los efectos sobre la función pulmonar y sobre la reducción de esteroides orales y la exacerbación fueron similares independientemente de los niveles iniciales de eosinófilos en sangre. En el ensayo VENTURE, también se evaluaron los ACQ-5 y AQLQ(S); estos mostraron mejoras similares a las del ensayo QUEST.

14.3 Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

El programa de desarrollo para la rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) incluyó dos estudios multicéntricos, aleatorizados, de doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos (SINUS-24 (NCT02912468) y SINUS-52 (NCT02898454)) en 724 sujetos adultos de 18 años de edad y más con terapia de base con corticosteroides intranasales (CSIN). Estos estudios incluyeron a sujetos con RSCcPN a pesar de haber recibido una cirugía nasosinusal o un tratamiento con corticosteroides sistémicos, o bien que no hayan sido elegibles para recibir o hayan sido intolerantes a los corticosteroides sistémicos en los últimos dos años. No se incluyeron pacientes con rinosinusitis crónica sin poliposis nasal en estos ensayos. Se permitió el rescate con corticosteroides sistémicos o cirugía durante los estudios según los criterios del investigador. En el ensayo SINUS-24, se aleatorizó a un total de 276 sujetos para que recibieran 300 mg de DUPIXENT (N = 143) o placebo (N = 133) semana de por medio durante 24 semanas. En el ensayo SINUS-52, se aleatorizó a 448 sujetos para que recibieran 300 mg de DUPIXENT (N = 150) semana de por medio durante 52 semanas, 300 mg de DUPIXENT (N = 145) semana de por medio hasta la semana 24 seguido de 300 mg de DUPIXENT cada 4 semanas hasta la semana 52, o placebo (N = 153). Todos los sujetos mostraron evidencia de opacificación sinusal en la puntuación Lund Mackay (LMK) de la TAC sinusal y del 73% al 90% de los sujetos tuvieron opacificación de todos los senos. Se estratificó a los sujetos según sus antecedentes de cirugías previas y asma comórbida/enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorio no esteroideo (AINE-ERE). Un total del 63% de los sujetos informaron cirugía sinusal previa, con una cantidad media de 2.0 de cirugías previas, el 74% usó corticosteroides sistémicos durante los dos años anteriores con una cantidad media de 1.6 lapsos de corticosteroides sistémicos en los dos años anteriores, el 59% tenía asma comórbida, y el 28% tenía AINE-ERE.

Los criterios de valoración de eficacia principales fueron el cambio desde el inicio hasta la semana 24 en la puntuación de poliposis nasal bilateral detectada por endoscopia (NPS; escala de 0 a 8) según la puntuación de los lectores centrales sin información, y el cambio desde el inicio hasta la semana 24 en la puntuación de congestión/obstrucción nasal promedio durante 28 días (CN; escala de 0 a 3), según lo determinaron los sujetos que tienen un registro diario. Para los NPS, los pólipos de cada lado de la nariz se clasificaron según una escala categórica (0 = sin pólipos; 1 = pólipos pequeños en el meato medio que no pasan por debajo del borde inferior del cornete medio; 2 = pólipos que no pasan el borde superior del cornete medio; 3 = pólipos grandes que alcanzan el borde inferior del cornete inferior o pólipos intermedios en la mitad del cornete; 4 = pólipos grandes que obstruyen completamente la cavidad nasal inferior). La puntuación total fue la suma de las puntuaciones de la derecha y de la izquierda. La congestión nasal fue clasificada diariamente por sujetos en una escala de gravedad categórica de va del 0 al 3 (0 = sin síntomas; 1 = síntomas leves; 2 = síntomas moderados; 3 = síntomas graves).

En ambos estudios, el criterio de valoración secundario clave de la semana 24 incluyó el cambio con respecto al valor inicial en lo siguiente: Puntuación Lund-Mackay (LMK) de la TAC sinusal, pérdida diaria de olfato, y cuestionario de resultados naso sinusales de 22 ítems (SNOT-22). La puntuación (LMK) de la TAC sinusal evaluó la opacificación de los senos usando una escala del 0 al 2 (0 = normal; 1 = opacificación parcial; 2 = opacificación total) para obtener una puntuación máxima de 12 por lado y una puntuación total máxima de 24 (las puntuaciones más altas indican más

opacificación). La pérdida del olfato fue clasificada por los pacientes de manera razonable todas las mañanas en una escala del 0 al 3 (0 = sin síntomas, 1 = síntomas leves; 2 = síntomas moderados, 3 = síntomas severos). El SNOT-22 incluye 22 ítems que evalúan los síntomas y el impacto de los síntomas asociados a la RSCcPN, clasificando a cada ítem de 0 (sin problema) a 5 (el peor problema que pueda existir) con una puntuación global que va de 0 a 110. El SNOT-22 tuvo un período de evocación de 2 semanas. En los resultados agrupados de la eficacia, se evaluó la reducción en la proporción de sujetos rescatados con corticosteroides sistémicos o cirugía nasosinusal (hasta la semana 52).

Las características demográficas y de referencia de estos 2 ensayos se proporcionan en la Tabla 15 a continuación.

Tabla 15: Características demográficas y de referencia de los ensayos sobre RSCcPN

Parámetro	SINUS-24 (N = 276)	SINUS-52 (N = 448)
Edad media (años) (DE)	50 (13)	52 (12)
% de sexo masculino	57	62
Duración media de RSCcPN (años) (DE)	11 (9)	11 (10)
Pacientes con ≥1 cirugía previa (%)	72	58
Pacientes que usaron corticosteroides sistémicos en los 2 años anteriores (%)	65	80
NPS bilateral media detectada por endoscopia ^a (DE), escala de 0 a 8	5.8 (1.3)	6.1 (1.2)
Puntuación media de congestión nasal (NC) ^a (DE), escala de 0 a 3	2.4 (0.6)	2.4 (0.6)
Puntuación total media (LMK) de la TAC sinusal ^a (DE), escala de 0 a 24	19 (4.4)	18 (3.8)
Puntuación media de pérdida del olfato ^a (AM), (DE), escala de 0 a 3	2.7 (0.5)	2.8 (0.5)
Puntuación total media del SNOT-22 ^a (DE) escala de 0 a 110	49.4 (20.2)	51.9 (20.9)
Media de eosinófilos en sangre (células/mcL) (DE)	440 (330)	430 (350)
Media de IgE total en UI/mL (DE)	212 (276)	240 (342)
Historial médico de atopía, % general	75	82
Asma (%)	58	60
AINE-ERE (%)	30	27

^a Las puntuaciones más altas indican mayor gravedad de la enfermedad.

DE = desviación estándar; AM = por la mañana; NPS = puntuación de poliposis nasal; SNOT-22 = cuestionario de resultados nasosinuales de 22 ítems; AINE-ERE = asma/enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorio no esteroideo

Respuesta clínica (SINUS-24 y SINUS-52)

Los resultados de los criterios de evaluación principales en los estudios sobre RSCcPN se presentan en la Tabla 16.

Tabla 16: Resultados de los criterios de evaluación principales en ensayos sobre RSCcPN

	SINUS-24	SINUS-52
--	----------	----------

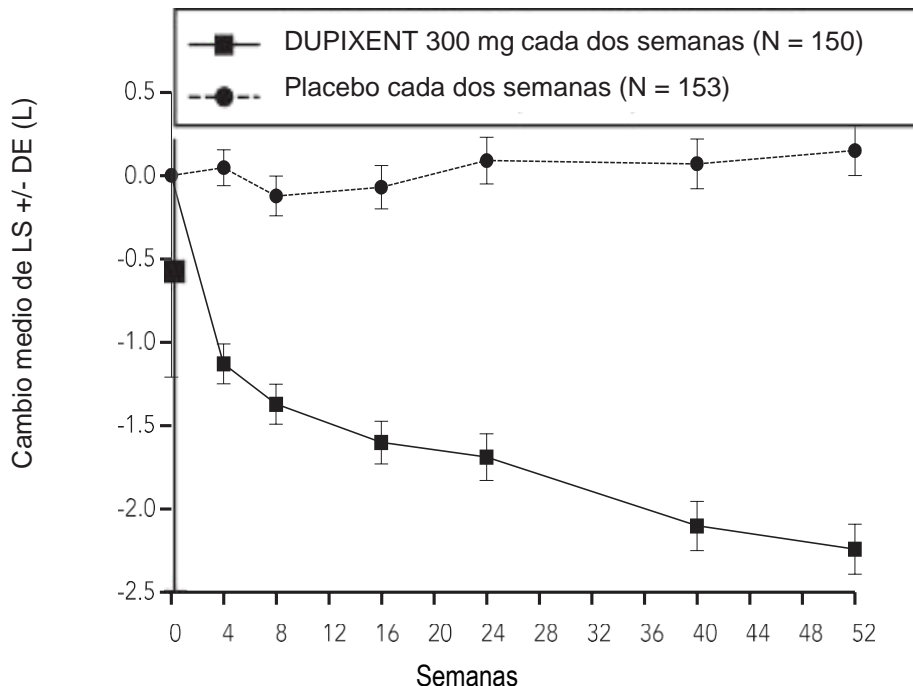
	Placebo(n=133)		DUPIXENT 300 mg cada dos semanas (n = 143)		Diferencia media de LS frente a placebo (IC del 95%)	Placebo (n=153)		DUPIXENT 300 mg cada dos semanas(n = 295)		Diferencia media de LS frente a placebo (IC del 95%)
Criterios de valoración principales en la semana 24										
Puntuaciones	Valor inicial medio	Cambio medio de LS	Valor inicial medio	Cambio medio de LS		Valor inicial medio	Cambio medio de LS	Valor inicial medio	Cambio medio de LS	
NPS	5,86	0,17	5,64	-1,89	-2,06 (-2,43, -1,69)	5,96	0,10	6,18	-1,71	-1,80 (-2,10, -1,51)
NC	2,45	-0,45	2,26	-1,34	-0,89 (-1,07, -0,71)	2,38	-0,38	2,46	-1,25	-0,87 (-1,03, -0,71)

Una reducción en la puntuación indica una mejora.

NPS = puntuación de poliposis nasal; CN = congestión/obstrucción nasal

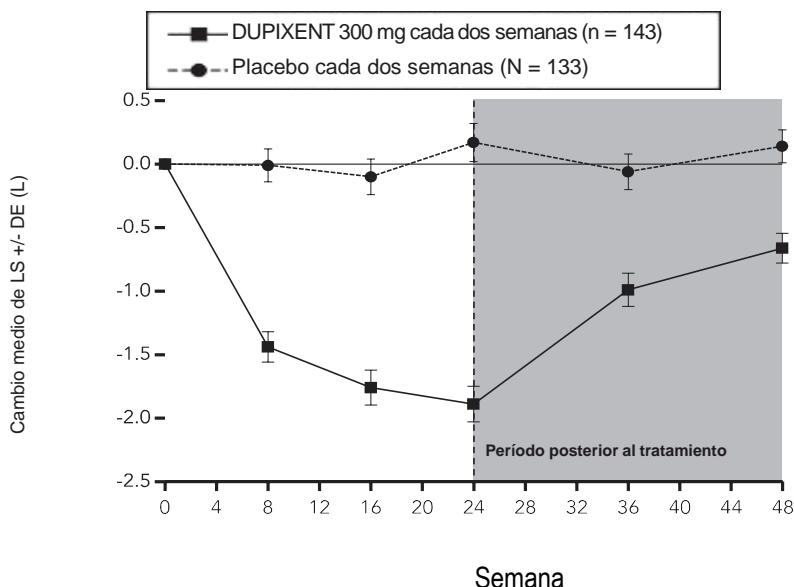
Se observó una eficacia estadísticamente significativa en el ensayo SINUS-52 con respecto a la mejora en la NPS bilateral detectada por endoscopia en la semana 24 y en la semana 52 (consulte la Figura 10).

Figura 10: Cambio medio de LS desde el inicio en la puntuación de pólipos nasales (NPS) bilateral hasta la semana 52 en Sujetos de 18 años de edad y mayores con RSCcPN (SINUS-52 - población ITT)



Se observaron resultados similares en el ensayo SINUS-24 en la semana 24. En el período posterior al tratamiento, cuando los sujetos no recibían DUPIXENT, el efecto del tratamiento se redujo con el tiempo (consulte la Figura 11).

Figura 11: Cambio medio de LS desde el inicio en la puntuación de pólipos nasales bilaterales (NPS) hasta la semana 48 en sujetos de 18 años de edad y mayores con RSCcPN (SINUS-24 - población ITT)



En la semana 52, la diferencia media de LS para la congestión nasal en el grupo tratado con DUPIXENT frente al grupo tratado con placebo fue de -0.98 (IC del 95% - 1.17, -0.79). En ambos estudios, se observaron mejoras importantes en la congestión nasal a partir de la primera evaluación en la semana 4. La diferencia de la media de LS para la congestión nasal en la semana 4 en el grupo tratado con DUPIXENT frente al grupo tratado con placebo fue de -0.41 (IC del 95%: -0.52, -0.30) en el ensayo SINUS-24 y -0.37 (IC del 95%: -0.46, -0.27) en el SINUS-52.

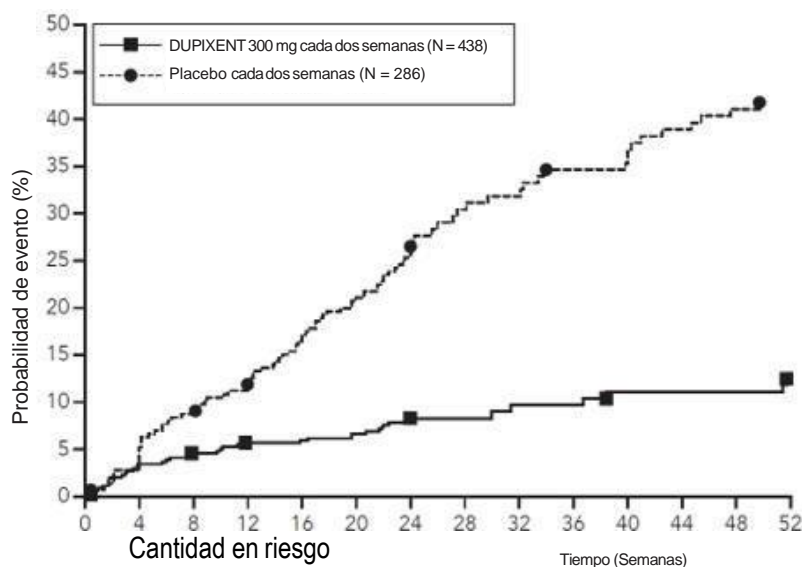
Se observó una disminución importante en la puntuación LMK de la TAC sinusal. La diferencia media de LS para la puntuación LMK de la TAC sinusal en la semana 24 en el grupo tratado con DUPIXENT frente al grupo tratado con placebo fue de -7.44 (IC del 95%: -8.35, -6.53) en el ensayo SINUS-24 y -5.13 (IC del 95%: -5.80, -4.46) en el ensayo SINUS-52. En la semana 52, en el ensayo SINUS-52, la diferencia media de LS para la puntuación LMK de la TAC sinusal en el grupo tratado con DUPIXENT frente al grupo tratado con placebo fue de -6.94 (IC del 95%: -7.87, -6.01).

Dupilumab mejoró significativamente la pérdida del olfato en comparación con el placebo. La diferencia de la media de LS para la pérdida del olfato en la semana 24 en el grupo tratado con DUPIXENT frente al grupo tratado con placebo fue de -1.12 (IC del 95%: -1.31, -0.93) en el ensayo SINUS-24 y -0.98 (CI del 95%: -1.15, -0.81) en el ensayo SINUS-52. En la semana 52, la diferencia de la media de LS para la pérdida del olfato en el grupo tratado con DUPIXENT frente al grupo tratado con placebo fue de -1.10 (IC del 95%: -1.31, -0.89). En ambos estudios, se observaron mejoras importantes en la gravedad de la pérdida del olfato diaria a partir de la primera evaluación en la semana 4.

Dupilumab disminuyó significativamente los síntomas nasosinusales según la medición del SNOT-22 en comparación con el placebo. La diferencia de la media de LS para el SNOT-22 en la semana 24 en el grupo tratado con DUPIXENT frente al grupo tratado con placebo fue de -21.12 (IC del 95%: -25.17, -17.06) en el ensayo SINUS-24 y -17.36 (CI del 95%: -20.87, -13.85) en el ensayo SINUS-52. En la semana 52, la diferencia media de LS en el grupo tratado con DUPIXENT frente al grupo tratado con placebo fue de -20.96 (IC del 95%: -25.03, -16.89).

En el análisis conjunto adaptado a la multiplicidad especificada previamente de los dos estudios, el tratamiento con DUPIXENT generó una reducción importante del uso de corticosteroides sistémicos y la necesidad de una cirugía nasosinusal frente al placebo (HR de 0.24; IC del 95%: 0.17, 0.35) (consulte la Figura 12). La proporción de sujetos que necesitaron corticosteroides sistémicos se redujo un 74% (HR de 0.26; IC del 95%: 0.18, 0.38). La cantidad total de lapsos de corticosteroides sistémicos por año se redujo un 75% (RR de 0.25; IC del 95%: 0.17, 0.37). La proporción de sujetos que necesitaron cirugía se redujo un 83% (HR de 0.17; IC del 95%: 0.07, 0.46).

Figura 12: Curva de Kaplan Meier para el tiempo transcurrido hasta el primer uso de corticosteroides sistémicos o cirugía nasosinusal durante el período de tratamiento en sujetos de 18 años de edad y mayores con RSCcPN (SINUS-24 y SINUS-52 agrupados -población ITT)



DUPIXENT 300 mg cada dos semanas	438	416	411	376	129	100
Placebo cada dos semanas	286	260	253	187	93	61

Los efectos de DUPIXENT en los criterios de valoración principales de la NPS y la congestión nasal y el criterio de valoración secundario clave de la puntuación LMK de la TAC sinusal fueron consistentes en pacientes con y sin cirugía previa.

En sujetos con asma comórbida, las mejoras en VEF₁ antes del broncodilatador fueron similares a las de los pacientes del programa para el asma.

16 COMO SE SUMINISTRA / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentaciones

DUPIXENT (dupilumab) La inyección es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a amarillo pálido, que se suministra en jeringas precargadas de dosis única con protector de aguja/sistema de seguridad

La jeringa precargada con protector de aguja/sistema de seguridad está diseñada para administrar:

- 300 mg de DUPIXENT en la solución de 2 mL
- 200 mg de DUPIXENT en la solución de 1,14 mL

DUPIXENT está disponible en cajas que contienen 2 jeringas precargadas con protector de aguja/sistema de seguridad

Tamaño del empaque	300 mg/2 mL Jeringa Precargada con Protector de Aguja/Sistema de Seguridad	Jeringa precargada de 200 mg/1.14 mL con protector de aguja/ Sistema de Seguridad
---------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------

Almacenamiento y Manipulación

DUPIXENT es estéril y libre de preservantes. Deseche cualquier porción no utilizada.

Consérvese en refrigeración a 2°C a 8°C (36°F a 46°F) en la caja original para protegerlo de la luz.

DUPIXENT 200 mg:

Si es necesario, DUPIXENT se puede mantener a temperatura ambiente hasta 30°C (86°F) por un máximo de 14 días. No almacenar a una temperatura superior a 30°C (86°F). Después de retirarlo del refrigerador, DUPIXENT debe usarse dentro de los 14 días o descartarlo.

DUPIXENT 300 mg:

Si es necesario, DUPIXENT se puede mantener a temperatura ambiente hasta 25°C (77°F) por un máximo de 14 días. No almacenar a una temperatura superior a 25°C (77°F). Después de retirarlo del refrigerador, DUPIXENT debe usarse dentro de los 14 días o descartarlo.

No exponga DUPIXENT al calor ni a la luz solar directa.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

NO congelar. NO exponer al calor. NO agitar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ventas bajo prescripción médica.

17 INFORMACIÓN DE ASESORÍA DEL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea la etiqueta del paciente aprobada (Información del Paciente e Instrucciones de Uso).

Registro de Embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a DUPIXENT durante el embarazo. Fomente la participación y aconseje a los pacientes sobre cómo pueden inscribirse en el registro [véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*].

Instrucciones de Administración

Proporcionar capacitación adecuada a los pacientes y/o cuidadores sobre la técnica adecuada de inyección subcutánea, incluyendo la técnica aséptica y la preparación y administración de DUPIXENT antes de su uso. Aconseje a los pacientes que sigan las recomendaciones de eliminación de objetos punzantes [véase *Dosis y Administración (2.1)* y *las Instrucciones de Uso*].

Hipersensibilidad

Aconseje a los pacientes que suspendan DUPIXENT y busquen atención médica inmediata si experimentan algún síntoma de reacciones de hipersensibilidad sistémicas [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

Conjuntivitis y Queratitis.

Aconseje a los pacientes que consulten a su profesional médico en caso que aparezcan nuevossíntomas oculares o que empeoren [véase *Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Afecciones eosinofílicas

Recomiende a los pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si tienen características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistentes con granulomatosis eosinofílica con poliangiitis [véase *Advertencias y Precauciones (5.3)*].

No se administra para síntomas de asma aguda o enfermedad en deterioro

Informe a los pacientes que DUPIXENT no trata los síntomas de asma aguda ni las exacerbaciones agudas. Informe a los pacientes que deben consultar al médico si el asma sigue fuera de control o empeora después de iniciar el tratamiento con DUPIXENT [véase *Advertencias y Precauciones* (5.4)].

Reducción de la dosis de corticosteroides

Infórmeles a los pacientes que no deben interrumpir los corticosteroides sistémicos o inhalados, excepto bajo la supervisión directa de un médico. Infórmeles a los pacientes que la reducción de la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémicos o desenmascaramiento de afecciones previamente suprimidas mediante el tratamiento sistémico con corticosteroides [véase *Advertencias y Precauciones* (5.5)].

Pacientes con asma comórbida

Aconseje a los pacientes con asma comórbida que no ajusten o interrumpan su tratamiento para el asma sin consultar con sus médicos [véase *Advertencias y Precauciones* (5.6)].

Artralgia

Aconseje a los pacientes que reporten nuevo inicio o empeoramiento de los síntomas en la articulación a su profesional médico [véase *Advertencias y Precauciones* (5.7)].

Infecciones parasitarias (helmintos)

Aconseje a los pacientes que reporten a su profesional de la salud si usted presenta características clínicas compatibles con una infección por helmintos [véase *Advertencias y Precauciones* (5.8)].

Vacunas

Informe a los pacientes que no se recomienda la vacunación con vacunas vivas inmediatamente antes y durante el tratamiento con DUPIXENT. Instruya a los pacientes a que reporten a su profesional de salud que están tomando DUPIXENT antes de una posible vacuna [véase *Advertencias y Precauciones* (5.9)].

REGENERONSANOFI GENZYME 

Fabricante: Sanofi Winthrop Industrie, Le Trait –Francia

DUPIXENT® es una marca registrada de Sanofi Biotechnology

© 2020 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. / sanofi-aventis U.S. LLC. Todos los derechos reservados.

REFERENCIAS:

Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos - FDA

DUPIXENT

USPI – 17/10/22

URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761055s046lbl.pdf

REVISIÓN LOCAL:

12/07/2023