

Información Prescriptiva e Inserto: CCDS V15 LRC 14.01.2021_Revisión Local: Abril 2021

**DUPIXENT® 200mg
(Dupilumab)**

1. DESCRIPCIÓN

1.1. INGREDIENTE ACTIVO

Dupixent® es un anticuerpo monoclonal completamente humano que inhibe la señalización de la interleucina 4 y de la interleucina 13 uniéndose específicamente a la subunidad IL-4R α compartida por los complejos receptores de la IL-4 y de la IL-13.

Dupixent® inhibe la señalización de la IL-4 mediante el receptor tipo I (IL-4R α / γ c) y la señalización de la IL-4 y de la IL-13 mediante el receptor tipo II (IL-4R α /IL-13R α).

Dupilumab se produce mediante tecnología de ADN recombinante en un cultivo de suspensión celular de ovario de hámster chino.

Dupilumab es un heterotetrámero covalente que consiste en dos cadenas pesadas humanas ligadas por disulfuro, cada una de las cuales está ligada de forma covalente mediante un enlace de disulfuro a una cadena liviana kappa humana. Hay solamente un sitio de N-glicosilación en cada cadena pesada, ubicado dentro del dominio CH2 de la región constante Fc de la molécula. La cadena pesada de Dupixent® tiene una región constante de isotipo G4^P de la inmunoglobulina (inmunoglobulin, Ig). La IgG4^P es una región constante de IgG4 con solamente una sustitución de aminoácidos en la región bisagra que recrea la secuencia bisagra de IgG1 para estabilizar la formación de dímeros de IgG4. Los dominios variables de las cadenas pesadas y livianas se combinan para formar el sitio de unión de la IL-4R α dentro del anticuerpo.

Dupilumab tiene un peso molecular de 147 kDa aproximadamente.

1.2. CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA

Inmunomoduladores, inhibidores de la interleucina.

Código ATC: D11AH05

1.3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inyección subcutánea en una jeringa prellenada con sistema de seguridad, de un solo uso.

Solución incolora a amarillo pálido, transparente a levemente opalescente, libre de partículas visibles.

1.4. COMPOSICIÓN

Jeringa prellenada de 200 mg

Cada jeringa prellenada de un solo uso con sistema de seguridad contiene 200 mg de dupilumab en una solución de 1,14 ml (175mg/ml).

Excipientes:

Cada jeringa prellenada suministra 200 mg de dupilumab en 1,14 ml, que también contienen L-arginina clorhidrato (50 mM), L-histidina/L-histina clorhidrato monohidrato (20 mM), polisorbato 80 (0,2 % [p/v]), acetato de sodio trihidrato/ácido acético glacial (12,5 mM), sacarosa (5 % [p/v]) y agua para inyección, ajustada a un pH de 5,9

1.5. NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Jeringa prellenada de 200 mg con sistema de seguridad

Dupixent® se suministra como solución estéril, sin conservantes, transparente a levemente opalescente, incolora a amarillo pálido para inyección subcutánea. Dupixent® se proporciona como dosis única en una jeringa prellenada de vidrio transparente tipo I siliconizado de 1,14 ml con una aguja de acero inoxidable fija integrada calibre 27 de pared delgada de ½ pulgada y sistema de seguridad pasivo. La tapa de la aguja no está fabricada con látex de caucho natural.

Cada jeringa prellenada está diseñada para administrar 200 mg de Dupixent® en una solución de 1,14 ml (175 mg/ml).

2. INDICACIONES

Dupixent® está indicado para las siguientes enfermedades inflamatorias tipo 2:

Dermatitis atópica: Dupixent® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes de 12 años o mayores con dermatitis atópica de moderada a severa, cuya enfermedad no está controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Asma: Dupixent® está indicado en adultos como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

3. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

3.1. GENERAL

Vía de administración

Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea

PI: CO_Dupilumab_200mg_InjSol_PI_L
Clean: VV-LBL-0220108
Annotated: VV-LBL-0220109

PII ASOCIADO: NA
Clean: NA
Annotated: NA

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

Pacientes pediátricos y Adolescentes (de 6 a 17 años de edad)

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes pediátricos y adolescentes de 6 a 17 años de edad se especifica en la tabla 1:

Tabla 1: Dosis de Dupixent® para administración subcutánea en pacientes pediátricos y adolescentes de 6 a 17 años de edad con dermatitis atópica

Peso corporal	Dosis inicial	Dosis subsiguientes
15 o menos de 30Kg	600mg (2 inyecciones de 300mg)	300mg cada 4 semanas (Q4W)
30 o menos de 60 Kg	400 mg (2 inyecciones de 200 mg)	200 mg cada 2 semanas (Q2W)
60 kg o más	600 mg (2 inyecciones de 300 mg)	300 mg cada 2 semanas (Q2W)

Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico

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

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta después de 16 semanas de tratamiento para la dermatitis atópica. Algunos pacientes con respuesta parcial inicial

pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado después de 16 semanas. Si la interrupción del tratamiento con dupilumab se hace necesaria, los pacientes aún pueden ser tratados nuevamente con éxito.

Asma

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos es:

- Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas. La dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada dos semanas basándose en la evaluación del médico.

3.2. DOSIS OMITIDA:

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

3.3. POBLACIONES ESPECIALES
Pacientes pediátricos
Dermatitis atópica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 6 años con dermatitis atópica.

Asma

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con asma menores de 18 años.

Pacientes adultos mayores

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

Insuficiencia hepática

No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave.

Peso

No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal en pacientes con asma ni en adultos con dermatitis atópica.

En pacientes entre los 6 y 17 años con dermatitis atópica, la dosis recomendada es de 300 mg Q4W (15 Kg a <30 Kg), 200 mg Q2W (30 Kg a <60 Kg), y 300 mg Q2W (≥60 Kg).

3.4 ADMINISTRACIÓN

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 600 mg, administre dos inyecciones de 300 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 400 mg, administre dos inyecciones de 200 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Dupixent® está previsto para el uso según las instrucciones de un proveedor de atención médica. Un paciente puede autoinyectarse Dupixent®, o bien su cuidador puede hacerlo. Proporcione la capacitación adecuada a los pacientes o cuidadores acerca de la preparación y la administración de Dupixent® antes del uso, de acuerdo con las Instrucciones de uso (IFU).

Dupixent® se autoadministra mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen, salvo las 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo, con una jeringa prellenada de un solo uso. Si otra persona administra la inyección, también puede usarse la parte superior del brazo.

Se recomienda cambiar el lugar de inyección en cada aplicación.

Dupixent® no debe inyectarse sobre la piel sensible, dañada, o si tiene moretones o cicatrices.

4. CONTRAINDICACIONES

Dupixent® está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero y angioedema.

Eventos relacionados con Conjuntivitis y Queratitis

Se ha informado eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis con Dupixent®, predominantemente en pacientes con dermatitis atópica. Algunos pacientes informaron alteraciones visuales (por ejemplo, visión borrosa) asociadas con conjuntivitis o queratitis. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica. Los pacientes tratados con Dupixent® que desarrollen conjuntivitis que no se resuelva después del tratamiento estándar o signos y síntomas que sugieran queratitis deben someterse a un examen oftalmológico, según corresponda.

Condiciones Eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides.

Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Fueron reportados casos de neumonía eosinofílica en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de RSCcPN así como también en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo de RSCcPN. . No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópicas que tienen asma comórbida que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Al suspender el tratamiento con Dupixent®, considere los efectos potenciales sobre otras afecciones atópicas.

6. INTERACCIONES

6.1. Vacunas de virus vivos:

Dupixent® no se ha estudiado con vacunas de virus vivos. No se deben administrar vacunas de virus vivos junto con Dupixent®.

6.2. Vacunas inactivadas:

Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacunación en un estudio donde se trataron pacientes con dermatitis atópica una vez por semana durante 16 semanas con 300 mg de dupilumab. Después de 12 semanas de administración de dupilumab, se vacunó a los pacientes con una vacuna Tdap (dependiente de los linfocitos T, Adacel®) y con una vacuna antimeningocócica de polisacáridos (independiente de los linfocitos T, Menomune®), y se evaluaron las respuestas inmunitarias 4 semanas después. Las respuestas de los anticuerpos a la vacuna antitetánica y a la vacuna antimeningocócica de polisacáridos fueron similares en pacientes tratados con dupilumab y con placebo. No se observaron interacciones adversas entre cualquiera de las vacunas inactivadas y dupilumab en el estudio.

6.3. Interacciones con sustratos para CYP450:

En un estudio clínico de pacientes con dermatitis atópica, se evaluaron los efectos de dupilumab en la farmacocinética de los sustratos de CYP. Los datos recopilados de este estudio no indicaron un efecto clínicamente relevante de dupilumab en la actividad de CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9.

6.4. Uso con otros medicamentos para el tratamiento del asma:

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

7. EMBARAZO

Se dispone de una cantidad limitada de datos acerca del uso de dupilumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva (consulte la sección 14.7-Teratogenicidad). Dupixent® debe usarse durante el embarazo únicamente si el posible beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

8. LACTANCIA

Se desconoce si dupilumab se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos pueden excretarse en la leche humana, habrá que decidir si se interrumpe la lactancia o se suspende la terapia con Dupixent®, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el hijo y el beneficio de la terapia para la mujer.

9. CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS O REALIZACIÓN DE OTRAS TAREAS PELIGROSAS

Dupixent® no influye, o influye de manera insignificante, en la capacidad para conducir vehículos u operar máquinas.

10. REACCIONES ADVERSAS**10.1. DERMATITIS ATÓPICA****Adultos**

En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent® 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent® durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (AD) de moderada a grave. La población del estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

Se evaluó la seguridad de Dupixent® con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (CHRONOS). Se trató a un total de 740 pacientes durante un máximo de 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W (cada 2 semanas), del 1,5 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW (una vez por semana) y 1,9 % del grupo de placebo. Un paciente que recibía Dupixent® suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa: conjuntivitis alérgica.

En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS, del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW + TCS y del 7,6 % del grupo de placebo + TCS. Tres pacientes que recibían Dupixent® suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente).

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® durante las primeras 16 semanas del tratamiento en estudios controlados con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas con Dupixent® que ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes con dermatitis atópica tratados hasta la semana 16 en estudios controlados con placebo

Reacción adversa	Dupixent® Monoterapia ^a			Dupixent® + TCS ^b		
	Placebo N = 517 n (%)	Dupixent® 300 mg Q2W N = 529 n (%)	Dupixent® 300 mg QW N = 518 n (%)	Placebo + TCS N = 315 n (%)	Dupixent® 300 mg Q2W + TCS N = 110 n (%)	Dupixent® 300 mg QW + TCS N = 315 n (%)
Reacciones en la zona de inyección	28 (5,4 %)	51 (9,6 %)	72 (13,9 %)	18 (5,7 %)	11 (10,0 %)	50 (15,9 %)
Conjuntivitis alérgica	5 (1,0 %)	16 (3,0 %)	12 (2,3 %)	10 (3,2 %)	7 (6,4 %)	22 (7,0 %)
Blefaritis	1 (0,2 %)	2 (0,4 %)	6 (1,2 %)	2 (0,6 %)	5 (4,5 %)	8 (2,5 %)
Conjuntivitis	3 (0,6 %)	21 (4,0 %)	20 (3,9 %)	1 (0,3 %)	0	1 (0,3 %)
Herpes bucal	8 (1,5 %)	20 (3,8 %)	13 (2,5 %)	5 (1,6 %)	3 (2,7 %)	8 (2,5 %)
Prurito ocular	1 (0,2 %)	3 (0,6 %)	2 (0,4 %)	2 (0,6 %)	2 (1,8 %)	9 (2,9 %)
Conjuntivitis bacteriana	2 (0,4 %)	7 (1,3 %)	8 (1,5 %)	2 (0,6 %)	1 (0,9 %)	6 (1,9 %)
Ojo seco	0	1 (0,2 %)	6 (1,2 %)	1 (0,3 %)	2 (1,8 %)	3 (1,0 %)
Herpes simple ^c	4 (0,8 %)	9 (1,7 %)	4 (0,8 %)	1 (0,3 %)	1 (0,9 %)	4 (1,3 %)
Eosinofilia	2 (0,4 %)	9 (1,7 %)	1 (0,2 %)	0	1 (0,9 %)	1 (0,3 %)

^a Datos de seguridad de un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis, y de los estudios SOLO 1 y SOLO 2.

^b Datos de seguridad del estudio CHRONOS. Los pacientes recibían terapia de base con TCS.

^c En estudios clínicos, los casos de herpes simple eran mucocutáneos, por lo general de gravedad entre leve y moderada, y no incluyeron eccema herpético. Se informaron casos de eccema herpético por separado, y la incidencia fue más baja en pacientes tratados con Dupixent® en comparación con placebo.

El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS hasta la semana 52 coincide con el perfil de seguridad observado en la semana 16.

Las reacciones adversas se describen por el sistema de clase de órgano y frecuencia usando la siguiente convención: Muy frecuente $\geq 10\%$; frecuente ≥ 1 y $\leq 10\%$; poco frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$; rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; muy rara $< 0,01\%$; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 3: Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de dermatitis atópica^a

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Conjuntivitis (4%) Herpes oral (3,8%) Conjuntivitis bacteriana (1,9%) Herpes simple ^b (1,7%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático.	Frecuente	Eosinofilia (1,7%)
Trastornos oculares	Frecuente	Conjuntivitis alérgica (7,0%)

		Prurito ocular (2,9%) Blefaritis (4,5%) Ojo seco (1,8%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Reacción en el sitio de inyección (15,9%)

^a Datos combinados de los estudios clínicos de monoterapia controlada con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y fase 2, datos del estudio de rango de dosis) y estudio de terapia concomitante con TCS controlada con placebo (CHRONOS) en Dermatitis Atópica, pacientes expuestos a 300 mg cada dos semanas o 300 mg una vez a la semana, con o sin corticosteroides tópicos, hasta por 16 semanas.

^b En los estudios clínicos, los casos de herpes simple fueron mucocutáneos, generalmente de gravedad leve a moderada, y no incluye eczema herpético. Los casos de eccema herpético fueron reportados por separado y la incidencia fue numéricamente más baja en los pacientes tratados con Dupixent® en comparación con el placebo.

Adolescentes (12 a 17 años de edad)

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

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio de extensión abierto en pacientes de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1434). El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes seguidos durante la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

Pacientes pediátricos (6 a 11 años de edad)

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 367 pacientes de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica severa (AD-1652). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios en adultos y adolescentes con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® fue evaluada en un estudio de extensión abierto en 368 pacientes entre 6 y 11 años de edad con dermatitis atópica (AD-1434). Entre los pacientes que participaron en este estudio, 110 (29,9%) tenían dermatitis atópica moderada y 72 (19,6%) severa al momento de la inscripción en el estudio AD-1434. El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes en seguimiento hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

10.2. ASMA

Se evaluó un total de 2888 pacientes adolescentes y adultos con asma de moderada a grave en 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves el año previo a la inscripción, a pesar del uso habitual de corticosteroides inhalados de medio a alto más un controlador adicional de (DRI12544 y QUEST). Se inscribió un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibían una dosis alta de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una media de edad de 48,1 años, el 63,4 % era de sexo femenino, el 81,9 % era de raza blanca, el 12,5 % eran asiáticos, el 4,4 % era de raza negra, el 76,9 % informó infecciones atópicas comórbidas tales como, rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14,5 %), rinosinusitis crónica (17,3 %), poliposis nasal (12,3 %), dermatitis atópica (9,7 %) y alergia a los alimentos (8,5 %).

Dupixent® 200 mg o de 300 mg se administró por vía subcutánea cada dos semanas, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 3,2 % del grupo de 200 mg de Dupixent® Q2W, del 6,1 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y del 4,3 % del grupo de placebo.

La tabla 4 resume las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia de al menos el 3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y a mayor velocidad que en sus respectivos grupos de comparador en los estudios DRI12544 y QUEST.

La frecuencia de las reacciones adversas se describe en la siguiente convención: Muy frecuente $\geq 10\%$; frecuente ≥ 1 y $\leq 10\%$; poco frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$, rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; muy rara $< 0,01\%$; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones adversas que se produjeron en $\geq 3\%$ de los grupos de Dupixent® en DRI12544 y QUEST

Reacción adversa	DRI12544 y QUEST		
	Dupixent 200 mg Q2W N=779 n (%)	Dupixent 300 mg Q2W N=788 n (%)	Placebo N=792 n (%)
Eritema en el lugar de la inyección	97 (12,5 %)	132 (16,8 %)	47 (5,9 %)
Edema en el lugar de la inyección	27 (3,5 %)	48 (6,1 %)	8 (1,0 %)
Prurito en el lugar de la inyección	31 (4,0 %)	43 (5,5 %)	9 (1,1 %)

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio abierto de extensión en 2282 pacientes de 12 años o más con asma moderada a severa (TRAVERSE). En este estudio, los pacientes fueron seguidos por hasta 96 semanas, resultando 3169 pacientes-año en una exposición acumulada a Dupixent®. El perfil de seguridad de Dupixent® en

TRAVERSE fue consistente con el perfil de seguridad observado en estudios pivotaes de asma por hasta 52 semanas de tratamiento. No se identificaron reacciones adversas adicionales.

Tabla 5. Lista de reacciones adversas n estudios clínicos de asma

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</i>	Muy frecuente	Eritema en el sitio de inyección (14,6%)
	Frecuente	Edema en el sitio de inyección (4,8%)
	Frecuente	Prúrigo en el sitio de inyección (4,7%)

10.3. DESCRIPCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS SELECCIONADAS:

Hipersensibilidad

Se ha informado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero. **Eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis**

Los eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o se estaban recuperando durante el período de tratamiento. Entre los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis y queratitis fue baja y similar entre Dupixent® y placebo.

Eosinófilos

Los pacientes tratados con Dupixent® presentaron un mayor aumento inicial medio con respecto al basal en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron a los niveles casi basales durante el tratamiento del estudio. Los recuentos de eosinófilos continuaron disminuyendo por debajo del valor inicial durante el estudio abierto de extensión en pacientes con asma.

En todas las indicaciones, la incidencia de eosinofilia emergente al tratamiento (≥ 500 células/mcL) fue similar en los grupos de Dupixent® y de placebo. Se informó eosinofilia emergentes al tratamiento (≥ 5.000 células/mcL) en $< 2\%$ de los pacientes tratados con Dupixent® y $< 0,5\%$ en pacientes tratados con placebo.

Infecciones

En dermatitis atópica y asma, la tasa de infecciones graves fue similar entre los pacientes tratados con Dupixent® y los tratados con placebo.

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones o infecciones graves con Dupixent® en comparación con placebo en estudios clínicos de **dermatitis atópica**. Se informaron infecciones graves en el $0,5\%$ de los pacientes tratados con Dupixent® y en el $1,0\%$ de los pacientes tratados con placebo, en estudios clínicos con monoterapia

de 16 semanas. Se informaron infecciones graves en el 0,2 % de los pacientes tratados con **Dupixent®** y en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo, en el estudio CHRONOS de 52 semanas.

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

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

Aproximadamente 5 % de los pacientes con dermatitis atópica o asma que recibieron Dupixent® 300 mg cada dos semanas durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibody, ADA) a dupilumab; aproximadamente 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2 % tuvieron anticuerpos neutralizantes. Resultados similares fueron observados en pacientes pediátricos (6 a 11 años de edad) con dermatitis atópica quienes recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas o 300mg cada 4 semanas durante 16 semanas.

Aproximadamente el 16% de pacientes adolescentes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent® 300 mg o 200mg cada dos semanas durante 16 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 3 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 5 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9 % de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Independientemente de la edad de la población, aproximadamente del 2 al 4 % de los pacientes en los grupos de placebo fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 1 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

En general, las respuestas de ADA no estuvieron asociadas con impacto en la exposición, la seguridad, o la eficacia de **Dupixent®**. Menos del 1% de los pacientes que recibieron Dupixent® en regímenes de dosificación aprobados, presentó respuestas de ADA de títulos más altos, asociadas con disminución de la exposición y la eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero (< 0,1 %) asociado con altos niveles de ADA.

La incidencia observada de respuestas de ADA y actividad neutralizante persistentes, en el ensayo, depende en mayor medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo usado.

Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente en particular. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Dupixent® y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

10.4 Experiencia post-comercialización

Se ha informado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Dupixent®. Las reacciones adversas se derivan de reportes espontáneos y, por lo tanto, la frecuencia es “no conocida” (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles).

- Trastornos del sistema inmunológico:
 - Angioedema
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
 - Erupción facial
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
 - Artralgia
- Trastornos oculares:
 - Queratitis, queratitis ulcerosa

11. SOBREDOSIS

11.1. SIGNOS Y SÍNTOMAS

En estudios clínicos, no se identificaron problemas de seguridad con dosis únicas intravenosas de hasta 12 mg/kg.

11.2. TRATAMIENTO

No hay un tratamiento específico para la sobredosis de Dupixent®.

En caso de sobredosis, monitoree al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas, e inicie el tratamiento sintomático adecuado inmediatamente.

12. FARMACODINÁMICA

12.1. MODO DE ACCIÓN/CARACTERÍSTICAS FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de acción

Dupixent® es un anticuerpo monoclonal recombinante humano IgG4 que inhibe la señalización de la interleucina 4 y de la interleucina 13 uniéndose específicamente a la subunidad IL-4R α compartida por los complejos receptores de la IL-4 y de la IL-13. Dupixent® inhibe la señalización de la IL-4 mediante el receptor tipo I (IL-4R α / γ c) y la señalización de la IL-4 y de la IL-13 mediante el receptor tipo II (IL-4R α /IL-13R α).

La IL-4 y la IL-13 son citocinas tipo 2 claves (incluidos los Th2) involucradas en enfermedades atópicas.

La inflamación tipo 2 desempeña un papel importante en la patogénesis varias de las enfermedades atópicas incluido el asma, en las que contribuye a la limitación del flujo de aire y aumenta el riesgo de exacerbaciones. IL-4 e IL-13 actúan como factores importantes de la inflamación tipo 2 al activar múltiples tipos de células (p. ej. mastocitos, linfocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos) y múltiples mediadores de la inducción (p. ej. IgE, histamina, eicosanoides, leucotrienos, quimiocinas y citocinas, incluidas eotaxina/CCL11, TARC/CCL17 e interleucina 5) que participan en la inflamación tipo 2. El bloqueo de la vía IL-4/IL-13 con dupilumab en los pacientes disminuye muchos de estos marcadores de inflamación tipo 2, incluidos IgE, periostina y múltiples citocinas y quimiocinas proinflamatorias (p. ej. eotaxina, TARC), así como fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), un marcador de inflamación pulmonar. El bloqueo de la vía IL-4/IL-13 con dupilumab en modelos animales humanizados ha demostrado prevenir las acciones posteriores de estas citocinas y quimiocinas, incluidas la hiperplasia de células caliciformes, la hiperreactividad del músculo liso de las vías respiratorias, la inflamación eosinofílica del pulmón, así como otros procesos inflamatorios de pulmón, mientras también previene la insuficiencia de la función pulmonar; la disminución en la inflamación eosinofílica de pulmón se produce a pesar de la presencia de la normalidad o un aumento de los niveles de eosinófilos en sangre.

Propiedades farmacodinámicas

Dermatitis atópica (DA)

En ensayos clínicos, en pacientes con dermatitis atópica, el tratamiento con Dupixent® se asoció con disminuciones con respecto al inicio en las concentraciones de biomarcadores asociados del tipo 2, tales como timo y quimiocina regulada por activación (TARC/CCL17), IgE total en suero e IgE en suero específica para alérgenos. Tras el tratamiento con Dupixent®, se observó una reducción de lactato deshidrogenasa (LDH), un biomarcador asociado con la actividad y la gravedad de la enfermedad de DA.

Dupixent® suprimió la quimiocina tímica y regulada por activación (thymus and activation-regulated chemokine, TARC) en relación con placebo ya en la semana 2, con una tendencia de disminución continua a una supresión máxima y sostenida en la semana 12. La mayoría de los pacientes tratados con Dupixent® en el estudio CHRONOS (el 87,0 % y el 84,9 % de los pacientes en el grupo de 300 mg de Dupixent® dos veces por semana (Q2W) y 300 mg una vez por semana (QW), respectivamente) alcanzaron niveles de TARC normalizados en comparación con el 20,0 % en el grupo de placebo en la semana 52.

El IgE total se redujo en 74,8 % y 73,9 % en la semana 52 (mediana del cambio con respecto al inicio) con Dupixent® 300 mg Q2W y 300 mg QW, respectivamente, en comparación con 0 % en el grupo de placebo. Se observaron tendencias similares para IgEs específica para alérgenos. Después de la semana 52 de tratamiento, IgE total se normalizó en 11,7 % y 15,9 % de los pacientes que recibieron Dupixent® 300 mg Q2W y 300 mg QW, respectivamente, en comparación con 4,4 % en el grupo de placebo. Se

observaron tendencias similares con IgEs específicas para antígenos, incluidos enterotoxina A específica de *S. aureus*, pasto y alérgenos de los árboles.

Asma

Conforme con la inhibición de la señalización de IL-4 e IL-13, el tratamiento con dupilumab descendido notablemente FeNO y las concentraciones circulantes de eotaxina-3, IgE total, IgE específicas de alérgenos, TARC, periostina y en sujetos que padecen asma en relación con el placebo. Estas reducciones en los biomarcadores de inflamación fueron comparables para los 200 mg C2S y 300 mg C2S regímenes. Estas reducciones en los marcadores fueron cercanas a la supresión máxima después de 2 semanas de tratamiento, excepto para IgE que disminuyeron más lentamente. Estos efectos se mantuvieron durante todo el tratamiento.

12.2. EFICACIA CLÍNICA/ESTUDIOS CLÍNICOS

Dermatitis atópica (DA)

Adultos

Se evaluó la eficacia y la seguridad de Dupixent® como monoterapia y con corticosteroides tópicos concomitantes (TCS) en tres estudios fundamentales aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y CHRONOS) en 2119 pacientes mayores de 18 años con dermatitis atópica (DA) de moderada a severa definida por un puntaje ≥ 3 en la evaluación global del investigador (Investigator's Global Assessment, IGA), un puntaje ≥ 16 del índice de gravedad del área de eccema (Eczema Area and Severity Index, EASI) y un área de superficie corporal (body surface area, BSA) mínima afectada de ≥ 10 %. Los pacientes inscritos en los tres estudios tuvieron una respuesta previa inadecuada a la medicación tópica.

En los tres estudios, los pacientes recibieron 1) una dosis inicial de 600 mg de Dupixent® (dos inyecciones de 300 mg) el día 1, seguida de 300 mg una vez cada dos semanas (Q2W); 2) una dosis inicial de 600 mg de Dupixent® el día 1, seguida de 300 mg una vez por semana (QW); ó 3) placebo equivalente. Dupixent® se administró por vía subcutánea (SC) mediante inyección en todos los estudios. Si fuera necesario para el control de los síntomas, a los pacientes se les permitió recibir tratamiento de rescate a discreción del investigador. Pacientes que recibieron tratamiento de rescate fueron considerados no-respondedores.

Se inscribieron 671 pacientes en SOLO 1 (224 para placebo, 224 para 300 mg de Dupixent® Q2W y 223 para 300 mg de Dupixent® QW), y el período de tratamiento fue de 16 semanas.

Se inscribieron 708 pacientes en SOLO 2 (236 para placebo, 233 para 300 mg de Dupixent® Q2W y 239 para 300 mg de Dupixent® QW), y el período de tratamiento fue de 16 semanas.

Se inscribieron 740 pacientes en CHRONOS (315 para placebo + TCS, 106 para 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS, y 319 para 300 mg de Dupixent® QW+ TCS), y el período de tratamiento fue de 52 semanas. Los pacientes recibieron DUPIXENT o placebo con uso

concomitante de TCS, empezando en el inicio mediante un régimen estandarizado. Los pacientes también pudieron usar inhibidores de la calcineurina tópicos (topical calcineurin inhibitors, TCI).

Criterios de valoración

En los tres estudios pivotaes, los criterios de valoración fueron la proporción de pacientes con puntaje 0 o 1 en la IGA (“aclaramiento completo” o “casi completo”) con una reducción ≥ 2 puntos en una escala de 0-4 en la IGA, y la proporción de pacientes con mejorías de, por lo menos, el 75 % en el EASI (EASI-75) con respecto al inicio hasta la semana 16. Otros resultados evaluados incluyeron la proporción de pacientes con mejorías de, por lo menos, el 50 % o el 90 % en el EASI (EASI-50 o EASI-90, respectivamente), la reducción de la picazón medida por el pico del prurito según la Escala de calificación numérica (NRS) y el cambio porcentual en la escala de Puntaje de dermatitis atópica (SCORAD) con respecto al inicio hasta la semana 16. Los criterios de valoración secundarios adicionales incluyeron el cambio en la media con respecto al inicio hasta la semana 16 en los puntajes de la Medición del eccema orientada al paciente (Patient Oriented Eczema Measure, POEM), del Índice de calidad de vida dermatológica (Dermatology Life Quality Index, DLQI) y de la Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). En CHRONOS, también se evaluó la eficacia en la semana 52.

La IGA refleja la evaluación general del médico (promedio de todo el cuerpo) de lesiones cutáneas causadas por la DA. El EASI es un puntaje compuesto (de 0-72) basado en el alcance y la gravedad de las lesiones causadas por la DA evaluadas de manera sistemática para determinar la presencia de eritema, induración/papulación/edema, excoriación y liquenificación para cada región anatómica. El prurito NRS es una medida informada por el paciente que evalúa la máxima intensidad de picazón en las últimas 24 horas utilizando una escala 0 a 10 puntos (0 = sin picazón; 10 = peor picazón imaginable). La SCORAD se utiliza para evaluar el alcance y la gravedad de los signos de DA e incluye dos escalas visuales análogas para los síntomas (picazón y sueño). La POEM evalúa la frecuencia de los síntomas de la DA (incluida la picazón) y el impacto de la DA en el sueño (puntaje de 0-28). EL DLQI evalúa la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes dermatológicos (puntaje de 0-30). La HADS mide los síntomas de ansiedad y de depresión (puntaje total de 0 a 42).

Características basales

En los estudios con monoterapia (SOLO 1 y SOLO 2), en todos los grupos de tratamiento, el 51,6 % de los pacientes tuvo un puntaje de la IGA al inicio de 3 (DA moderada), el 48,3 % de los pacientes tuvo un puntaje de la IGA al inicio de 4 (DA severa) y el 32,4 % de los pacientes había recibido inmunosupresores sistémicos previamente. El puntaje medio de EASI fue 33,0, el puntaje de prurito promediado semanal NRS fue 7,4, el puntaje medio de SCORAD fue 67,8, el puntaje de POEM medio inicial fue 20,5, el DLQI medio inicial fue 15,0 y el puntaje total medio de HADS desde el inicio fue 13,3.

En los estudios con TCS concomitante (CHRONOS), en todos los grupos de tratamiento, el 53,1 % de los pacientes tuvo un puntaje de la IGA al inicio de 3, el 46,9 % de los pacientes tuvo un puntaje de la IGA al inicio de 4 y el 33,6 % de los pacientes había recibido inmunosupresores sistémicos previamente. La media inicial del puntaje del EASI

fue de 32,5, el prurito según la NRS promedio semanal inicial fue de 7,3, la media inicial del puntaje de la SCORAD fue de 66,4, la media inicial del puntaje de la POEM fue de 20,1, la media inicial del DQLI fue de 14,5 y la media inicial del puntaje total de la HADS fue de 12,7.

Respuesta clínica

Estudio con monoterapia de 16 semanas (SOLO 1 y SOLO 2)

En SOLO 1 y SOLO 2, con respecto al inicio hasta la semana 16, una proporción significativamente mayor de pacientes aleatorizados a Dupixent® alcanzó una respuesta de 0 a 1 en la IGA, el EASI-75 o una mejoría >4 puntos en el prurito según la NRS en comparación con placebo (consulte la Tabla 6).

Una proporción significativamente mayor de pacientes aleatorizados a Dupixent® alcanzó una mejoría rápida en el prurito según la NRS en comparación con placebo (definida como una mejoría >4 puntos ya en la semana; 2 ($p < 0.01$), y la proporción de pacientes que respondieron en la NRS de prurito continuó aumentando durante el período de tratamiento (consulte la Figura 2). La mejoría en el prurito según la NRS se produjo en conjunto con la mejoría de los signos objetivos de la dermatitis atópica.

La Figura 1 y la Figura 3 muestran la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta de 0 o 1 en la IGA y el EASI-75, respectivamente, hasta la semana 16.

La Figura 2 muestra la proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría >4 puntos en la NRS de prurito hasta la semana 16.

Se alcanzó la respuesta según EASI-90 en la semana 16 en el 7,6 % de los pacientes en el grupo de placebo, 35,7 % en el grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y 33,2 % en el grupo de 300 mg de Dupixent® QW respectivamente en el estudio SOLO 1, y 7,2 %, 30 % y 30,5 % de los pacientes respectivamente en el estudio SOLO 2

Se alcanzó la respuesta según EASI-50 en la semana 16 en el 24,6 % de los pacientes en el grupo de placebo, 68,8 % en el grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y 61,0 % en el grupo de Dupixent® QW respectivamente en el estudio SOLO 1, y 22 %, 65,2 % y 61,1 % de los pacientes respectivamente en el estudio SOLO 2.

Tabla 6: Resultados de eficacia de la monoterapia con Dupixent® en la semana 16 (CAC)

	SOLO 1 (CAC) ^a			SOLO 2 (CAC) ^a		
	Placebo	Dupixent® 300mg Q2W	Dupixent® 300 mg QW	Placebo	Dupixent® 300mg Q2W	Dupixent® 300 mg QW
Pacientes aleatorizados	224	224	223	236	233	239
0 o 1 ^b de IGA, % que respondió al tratamiento ^c	10,3 %	37,9 % ^e	37,2 % ^e	8,5 %	36,1 % ^e	36,4 % ^e

EASI-50, % que respondió al tratamiento ^c	24,6 %	68,8 % ^e	61,0 % ^e	22,0 %	65,2 % ^e	61,1 % ^e
EASI-75, % que respondió al tratamiento ^c	14,7 %	51,3 % ^e	52,5 % ^e	11,9 %	44,2 % ^e	48,1 % ^e
EASI-90, % que respondió al tratamiento ^c	7,6 %	35,7 % ^e	33,2 % ^e	7,2 %	30,0 % ^e	30,5 % ^e
EASI, % de cambio en la media de los MC con respecto al inicio (+/- EE)	-37,6% (3,28)	-72,3 % ^e (2,63)	-72,0 % ^e (2,56)	-30,9 % (2,97)	-67,1 % ^e (2,52)	-69,1 % ^e (2,49)
SCORAD, % de cambio en la media de los MC con respecto al inicio (+/- EE)	-29,0% (3,21)	-57,7 % ^e (2,11)	-57,0 % ^e (2,11)	-19,7 % (2,52)	-51,1 % ^e (2,02)	-53,5 % ^e (2,03)
NRS de prurito, % de cambio en la media de los MC con respecto al inicio (+/- EE)	-26,1% (3,02)	-51,0 % ^e (2,50)	-48,9 % ^e (2,60)	-15,4% (2,98)	-44,3 % ^e (2,28)	-48,3 % ^e (2,35)
Cantidad de pacientes con puntaje inicial de prurito en la NRS de >4	212	213	201	221	225	228
Prurito NRS (mejoría de >4 puntos), % que respondió al tratamiento ^{c, d}	12,3 %	40,8 % ^e	40,3 % ^e	9,5%	36,0 % ^e	39,0 % ^e

MC: mínimos cuadrados; EE: error estándar

^a El conjunto de análisis completo (CAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

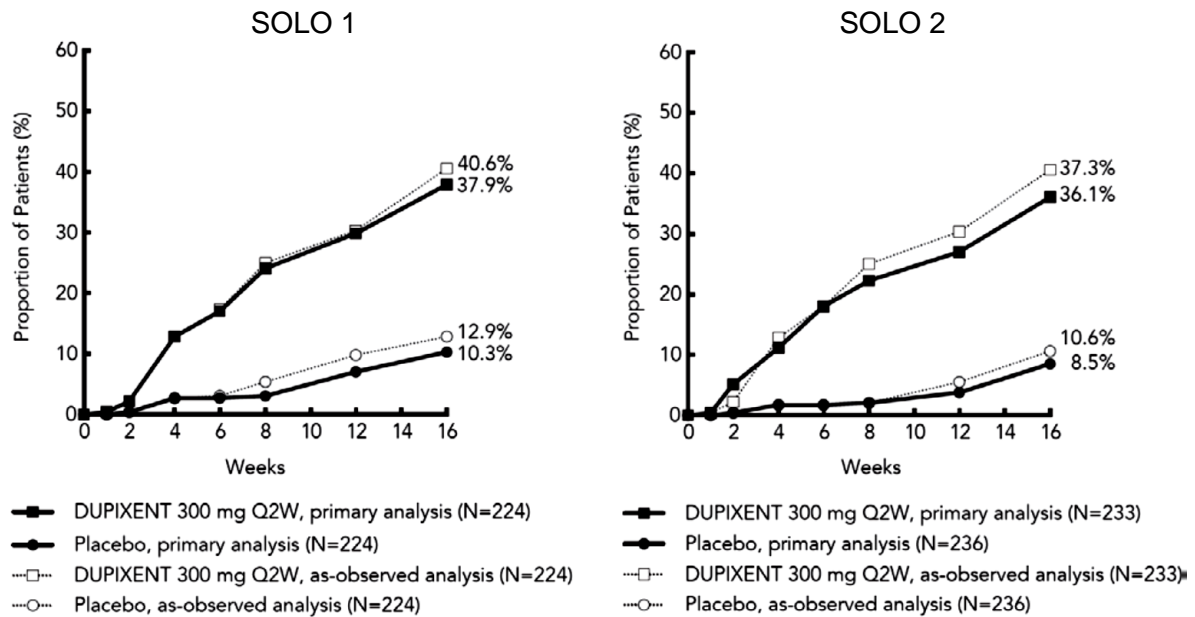
^b Los pacientes que respondieron al tratamiento se definieron como pacientes con un puntaje de 0 o 1 en la IGA (“aclaramiento completo” o “casi completo”) con una reducción >2 puntos en una escala de la IGA de 0-4.

^c Se consideró que los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o los pacientes con datos faltantes no respondieron.

^duna proporción significativamente mayor de pacientes con Dupixent® tuvieron una mejoría en NRS de prurito ≥ 4 puntos, en comparación con el placebo en la semana 2 ($p < <0,01$). ^d

^e valor $p < 0,0001$

Figura 1: Proporción de pacientes con puntaje de 0 o 1^a en la IGA en SOLO 1^b y SOLO 2^b (CAC)^c

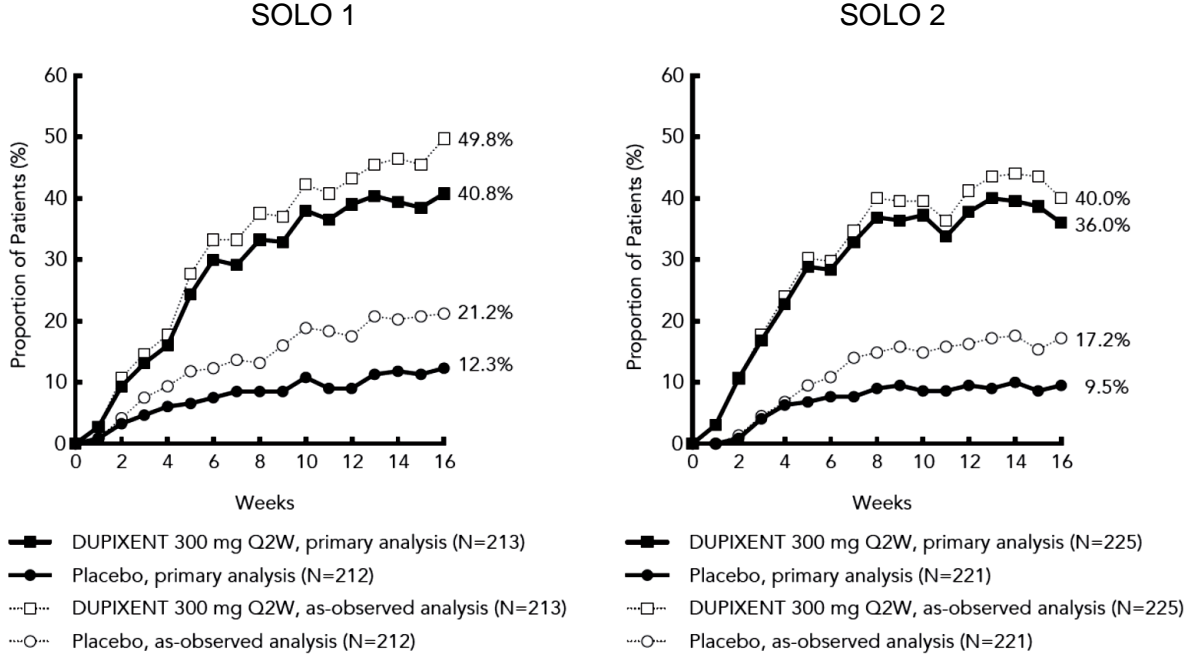


^aLos pacientes que respondieron al tratamiento se definieron como pacientes con un puntaje de 0 o 1 en la IGA (“aclaramiento completo” o “casi completo”) con una reducción >2 puntos en una escala de la IGA de 0-4.

^bEn los análisis primarios de los criterios de valoración de eficacia (línea sólida arriba), se consideró que los pacientes que recibieron tratamiento de rescate no respondieron para los fines de este análisis estadístico. El análisis como se observó (línea punteada anteriormente) incluye todos los datos independientemente del tratamiento de rescate. En ambos casos, los pacientes con datos faltantes se consideraron como pacientes sin respuesta al tratamiento.

^cEl conjunto de análisis completo (CAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

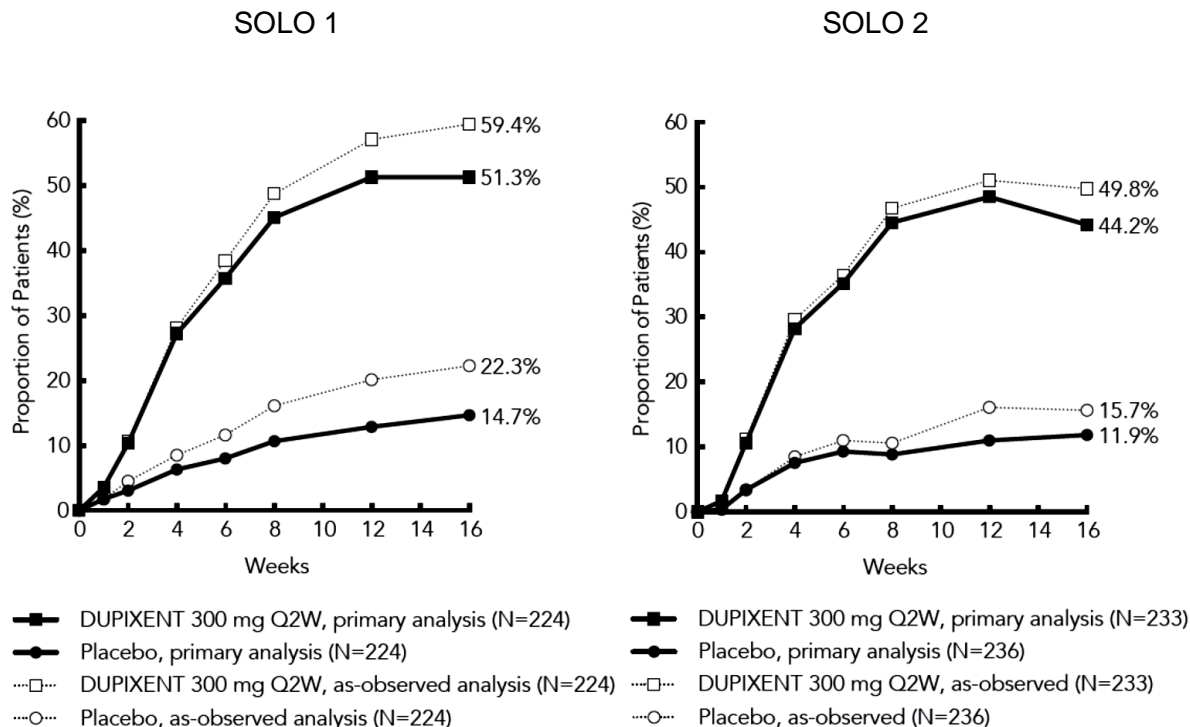
Figura 2: Proporción de pacientes con >4 puntos de mejoría en la NRS de prurito en SOLO 1^a y SOLO 2^a (CAC)^b



^aEn los análisis primarios de los criterios de valoración de eficacia (línea sólida arriba), se consideró que los pacientes que recibieron tratamiento de rescate no respondieron para los fines de este análisis estadístico. El análisis como se observó (línea punteada anteriormente) incluyó todos los datos independientemente del tratamiento de rescate. En ambos casos, los pacientes con datos faltantes se consideraron como pacientes sin respuesta al tratamiento.

^bEl conjunto de análisis completo (CAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

Figura 3: Proporción de pacientes con EASI-75 en SOLO 1^a y SOLO 2^a (CAC)^b



^bEn los análisis primarios de los criterios de valoración de eficacia (línea sólida arriba), se consideró que los pacientes que recibieron tratamiento de rescate no respondieron. El análisis como se observó (línea punteada anteriormente) incluyó todos los datos independientemente del tratamiento de rescate. En ambos casos, los pacientes con datos faltantes se consideraron como pacientes sin respuesta al tratamiento.

^bEl conjunto de análisis completo (CAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

Los efectos del tratamiento en los subgrupos (peso, edad, sexo, raza y tratamiento de base, incluidos los inmunosupresores) en SOLO 1 y SOLO 2 coincidieron, en general, con los resultados en la población general del estudio.

Estudio con TCS concomitante de 52 semanas (CHRONOS)

En CHRONOS, una proporción significativamente mayor de pacientes aleatorizados a 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS alcanzó una respuesta de 0 a 1 en la IGA, el EASI-75 o una mejoría ≥4 puntos en la NRS de prurito con respecto al inicio hasta la semana 16 y a la semana 52 en comparación con placebo + TCS (consulte la Tabla 7).

Una proporción significativamente mayor de pacientes aleatorizados a Dupixent® + TCS alcanzó una mejoría rápida en el prurito según la NRS en comparación con placebo + TCS (definida como una mejoría ≥4 puntos ya en la semana 2; p<0,05), y la proporción de pacientes que respondieron en la NRS de prurito continuó aumentando durante el período de tratamiento (consulte la Figura 5). La mejoría en el prurito según la NRS se produjo en conjunto con la mejoría de los signos objetivos de la dermatitis atópica.

La Figura 4 y la Figura 6 muestran la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta de 0 o 1 en IGA y el EASI-75, respectivamente, hasta la semana 52 en CHRONOS.

La Figura 5 muestra la proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría ≥ 4 puntos en el prurito según la NRS hasta la semana 52.

Se alcanzó la respuesta según el EASI-90 en el 15,5 % de los pacientes en el grupo de placebo, en el 50,6 % en el grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y en el 50,7 % en el grupo de 300 mg de Dupixent® QW, respectivamente, en el estudio CHRONOS en la semana 52.

Se alcanzó la respuesta según el EASI-50 en el 29,9 % de los pacientes en el grupo de placebo, en el 78,7 % en el grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y en el 70,0 % en el grupo de 300 mg de Dupixent® QW, respectivamente, en el estudio CHRONOS en la semana 52.

Tabla 7: Resultados de eficacia de Dupixent® con TCS^a concomitante en la semana 16 y la semana 52 en CHRONOS

	Semana 16 (CAC) ^b			Semana 52 (CAC) ^b		
	Placebo + TCS	Dupixent® 300 mg Q2W + TCS	Dupixent® 300 mg QW + TCS	Placebo + TCS	Dupixent® 300 mg Q2W + TCS	Dupixent® 300 mg QW + TCS
Pacientes aleatorizados	315	106	319	264	89	270
0 o 1 ^c de IGA, % que respondió al tratamiento ^d	12,4 %	38,7 % ^e	39,2 % ^e	12,5 %	36,0 % ^e	40,0 % ^e
EASI-50, % que respondió al tratamiento ^d	37,5 %	80,2 % ^e	78,1 % ^e	29,9 %	78,7 % ^e	70,0 % ^e
EASI-75, % que respondió al tratamiento ^d	23,2 %	68,9 % ^e	63,9 % ^e	21,6 %	65,2 % ^e	64,1 % ^e
EASI-90, % que respondió al tratamiento ^d	11,1 %	39,6 % ^e	43,3 % ^e	15,5 %	50,6 % ^e	50,7 % ^e
EASI, % de cambio en la media de los MC con respecto al inicio (+/- EE)	-48,4 % (3,82)	-80,5 % ^e (6,34)	-81,5 % ^e (5,78)	-60,9 % (4,29)	-84,9 % ^f (6,73)	-87,8 % ^g (6,19)
SCORAD, %	-36,2 %	-63,9 % ^e	-65,9 % ^e	-47,3 %	-69,7 % ^e	-70,4 % ^e

de cambio en la media de los MC con respecto al inicio (+/- EE)	(1,66)	(2,52)	(1,49)	(2,18)	(3,06)	(1,72)
NRS de prurito, % de cambio en la media de los MC con respecto al inicio (+/- EE)	-30,3 % (2,36)	-56,6 % ^e (3,95)	-57,1 % ^e (2,11)	-31,7 % (3,95)	-57,0 % ^h (6,17)	-56,5 % ^e (3,26)
Cantidad de pacientes con puntaje inicial de prurito en la NRS de >4	299	102	295	249	86	249
Prurito NRS (mejoría de >4 puntos), % que respondió al tratamiento ^{c, d}	19,7 %	58,8 % ^e	50,8 % ^e	12,9 %	51,2 % ^e	39,0 % ^e

MC: mínimos cuadrados; EE: error estándar

^a Todos los pacientes recibían terapia de base con TCS y se les permitía usar inhibidores tópicos de la calcineurina.

^b El conjunto de análisis completo (CAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados. El CAC en la semana 52 incluye a todos los pacientes aleatorizados, por lo menos, un año antes de la fecha de corte del análisis primario.

^c Los pacientes que respondieron se definieron como pacientes con un puntaje de 0 o 1 en la IGA (“aclaramiento completo” o “casi completo”) con una reducción ≥ 2 puntos en una escala de la IGA de 0-4.

^d Se consideró que los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o los pacientes con datos faltantes no respondieron.

una proporción significativamente mayor de pacientes con Dupixent® tuvo una mejoría en la nNRS de prurito ≥ 4 puntos, en comparación con el placebo en la semana 2 ($p < 0,05$).

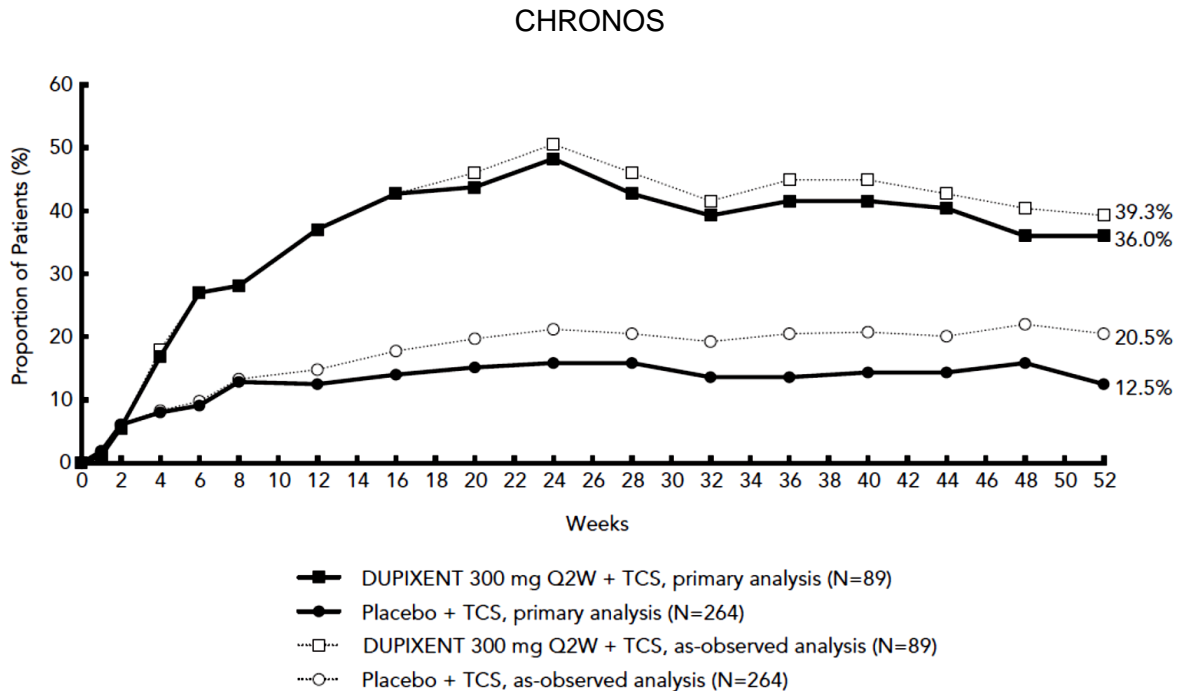
^f valor $p < 0,0001$

^g valor $p = 0,0015$

^h valor $p = 0,0003$

^h valor $p = 0,0005$

Figura 4: Proporción de pacientes con puntaje de 0 o 1^a en la IGA en CHRONOS^b (CAC en la semana 52)^c

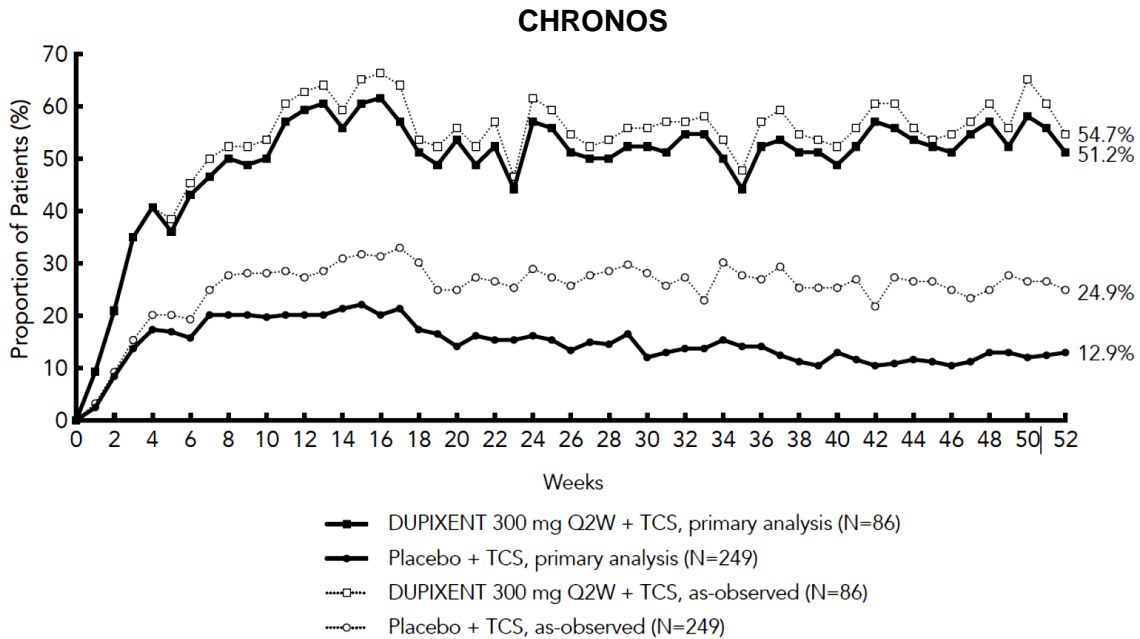


^a Los pacientes que respondieron al tratamiento se definieron como pacientes con un puntaje de 0 o 1 en la IGA (“aclaramiento completo” o “casi completo”) con una reducción ≥ 2 puntos en una escala de la IGA de 0-4.

^b En los análisis primarios de los criterios de valoración de eficacia (línea sólida arriba), se consideró que los pacientes que recibieron tratamiento de rescate no respondieron para los fines de este análisis estadístico. El análisis como se observó (línea punteada anteriormente) incluyó todos los datos independientemente del tratamiento de rescate. En ambos casos, los pacientes con datos faltantes se consideraron como pacientes sin respuesta al tratamiento.

^c El CAC en la semana 52 incluye a todos los pacientes aleatorizados, por lo menos, un año antes de la fecha de corte del análisis primario.

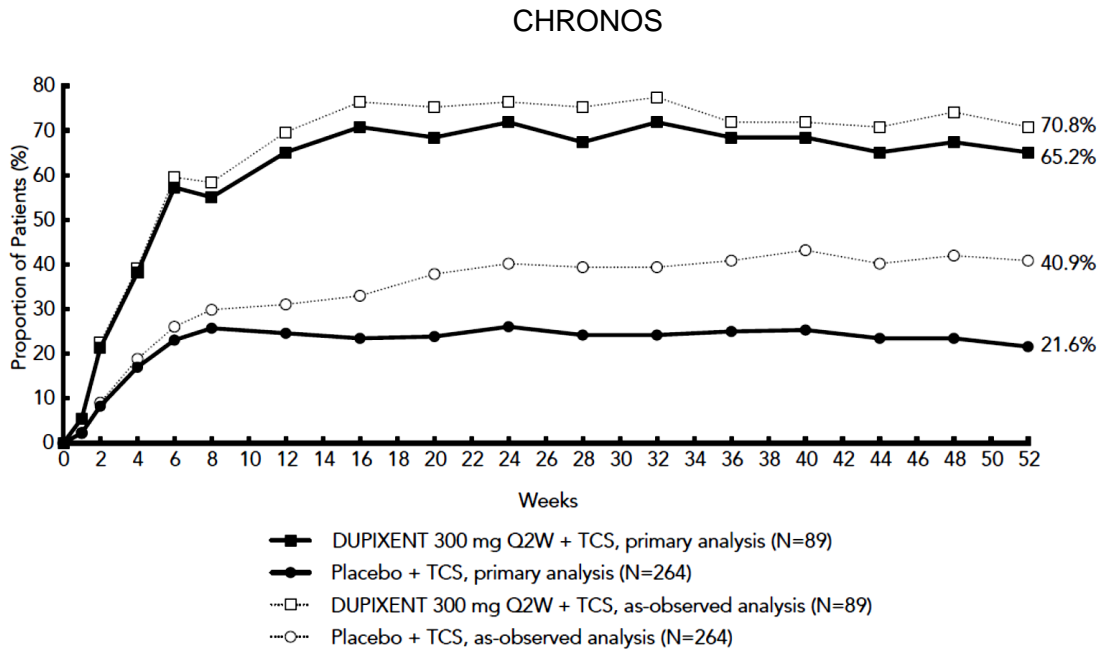
Figura 5: Proporción de pacientes con mejorías de ≥ 4 puntos en la NRS de prurito en CHRONOS^a (CAC en la semana 52)^b



^aEn los análisis primarios de los criterios de valoración de eficacia (línea sólida arriba), se consideró que los pacientes que recibieron tratamiento de rescate no respondieron para los fines de este análisis estadístico. El análisis como se observó (línea punteada anteriormente) incluyó todos los datos independientemente del tratamiento de rescate. En ambos casos, los pacientes con datos faltantes se consideraron como pacientes sin respuesta al tratamiento.

^bEl CAC en la semana 52 incluye a todos los pacientes aleatorizados, por lo menos, un año antes de la fecha de corte del análisis primario.

Figura 6: Proporción de pacientes con EASI-75 en CHRONOS^a (CAC en la semana 52)^b



^aEn los análisis primarios de los criterios de valoración de eficacia (línea sólida arriba), se consideró que los pacientes que recibieron tratamiento de rescate no respondieron para los fines de este análisis estadístico. El análisis como se observó (línea punteada anteriormente) incluyó todos los datos independientemente del tratamiento de rescate. En ambos casos, los pacientes con datos faltantes se consideraron como pacientes sin respuesta al tratamiento.

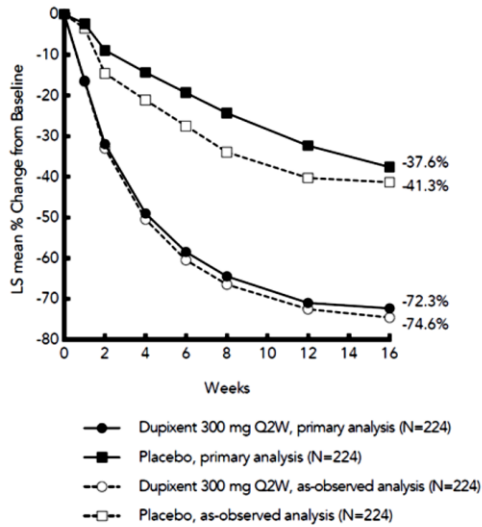
^bEl CAC en la semana 52 incluye a todos los pacientes aleatorizados, por lo menos, un año antes de la fecha de corte del análisis primario.

Los efectos del tratamiento en los subgrupos evaluables (peso, edad, sexo, raza y tratamiento de base, incluidos los inmunosupresores) en CHRONOS coincidieron, en general, con los resultados en la población general del estudio.

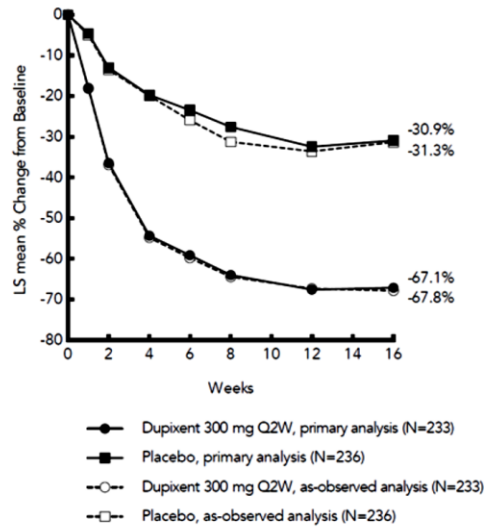
La Figura 7 y la Figura 8 muestran el cambio porcentual medio desde el inicio en el EASI y el cambio porcentual medio desde el inicio en la NRS, respectivamente, hasta la semana 16 en SOLO 1 y SOLO 2.

Figura 7: Cambio porcentual medio con respecto al inicio en el EASI en SOLO 1ª y SOLO 2, yª (CAC)^b

SOLO 1



SOLO 2



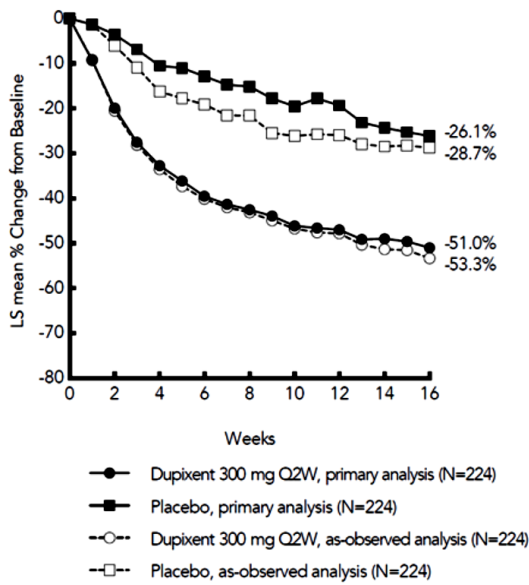
MC: mínimos cuadrados

^aEn el análisis primario de los criterios de valoración de eficacia (línea sólida arriba), se consideró que los pacientes que recibieron tratamiento de rescate no respondieron para los fines de este análisis estadístico. El análisis como se observó (línea punteada anteriormente) incluyó todos los datos independientemente del tratamiento de rescate. En ambos casos, los pacientes con datos faltantes se consideraron como pacientes sin respuesta al tratamiento.

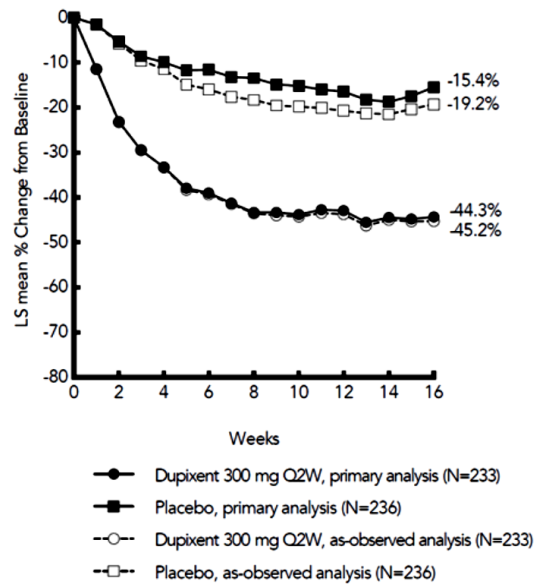
^bEl conjunto de análisis completo (CAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

Figura 8: Cambio porcentual medio con respecto al inicio en la NRS en SOLO 1^a y SOLO 2^a (CAC)^b

SOLO 1



SOLO 2



MC: mínimos cuadrados

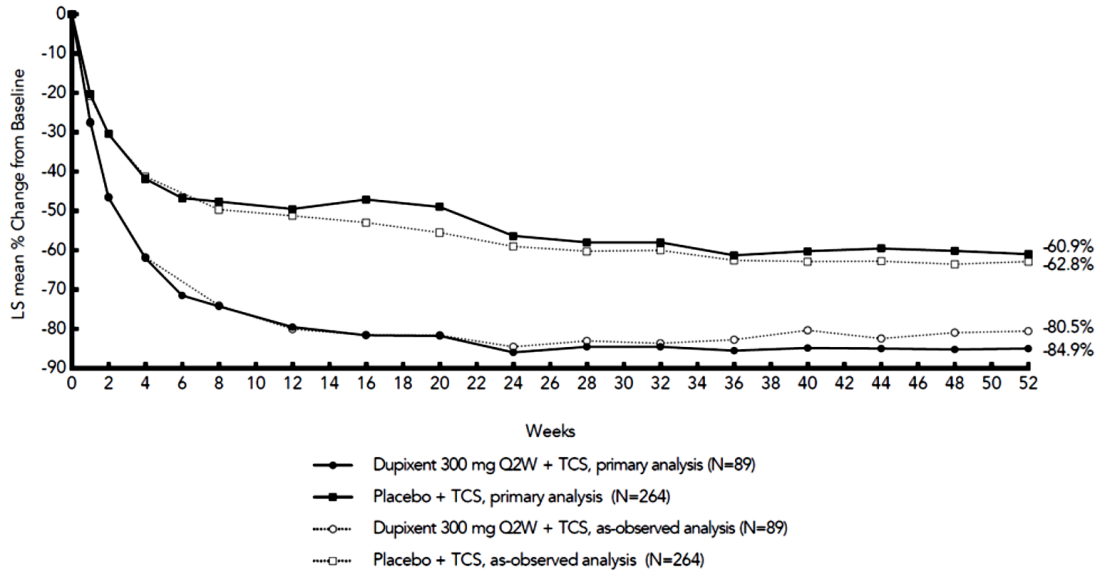
^aEn el análisis primario de los criterios de valoración de eficacia (línea sólida arriba), se consideró que los pacientes que recibieron tratamiento de rescate no respondieron para los fines de este análisis estadístico. El análisis como se observó (línea punteada anteriormente) incluyó todos los datos independientemente del tratamiento de rescate. En ambos casos, los pacientes con datos faltantes se consideraron como pacientes sin respuesta al tratamiento.

^bEl conjunto de análisis completo (CAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

La Figura 9 y la Figura 10 muestran el cambio porcentual medio desde el inicio en el EASI y el cambio porcentual medio desde el inicio en la NRS, respectivamente, hasta la semana 52 en CHRONOS.

Figura 9: Cambio porcentual medio con respecto al inicio en el EASI en CHRONOS^a (FAS Semana 52)^b

CHRONOS

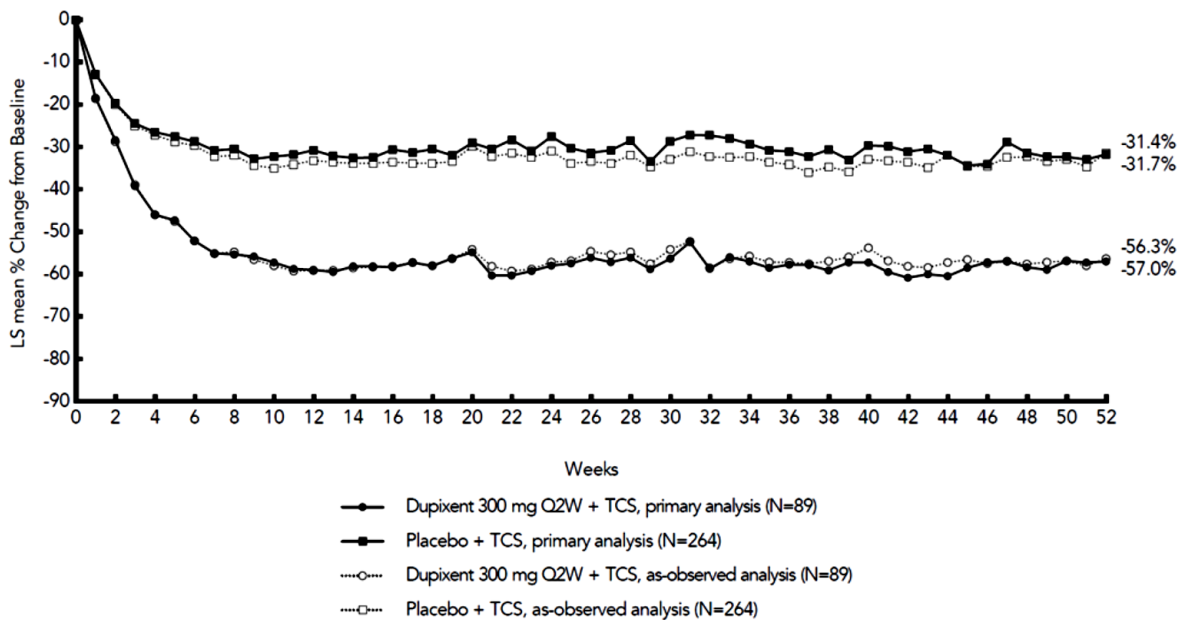


MC: mínimos cuadrados

^aEn el análisis primario de los criterios de valoración de eficacia (línea sólida arriba), se consideró que los pacientes que recibieron tratamiento de rescate no respondieron para los fines de este análisis estadístico. El análisis como se observó (línea punteada anteriormente) incluye todos los datos independientemente del tratamiento de rescate. En ambos casos, los pacientes con datos faltantes se consideraron como pacientes sin respuesta al tratamiento.

^bEl CAC en la semana 52 incluye a todos los pacientes aleatorizados, por lo menos, un año antes de la fecha de corte del análisis primario.

Figura 10: Cambio porcentual medio con respecto al inicio en la NRS en CHRONOS^a (FAS Semana 52)^b

CHRONOS


MC:mínimos cuadrados

^aEn los análisis primarios de los criterios de valoración de eficacia (línea sólida arriba), se consideró que los pacientes que recibieron tratamiento de rescate no respondieron para los fines de este análisis estadístico. El análisis como se observó (línea punteada anteriormente) incluye todos los datos independientemente del tratamiento de rescate. En ambos casos, los pacientes con datos faltantes se consideraron como pacientes sin respuesta al tratamiento.

^bEl CAC en la semana 52 incluye a todos los pacientes aleatorizados, por lo menos, un año antes de la fecha de corte del análisis primario.

Respuesta clínica en pacientes para quienes el tratamiento con Ciclosporina fue desaconsejable.

En los estudios de monoterapia, Dupixent® en ambos grupos de tratamiento, los pacientes para quienes el tratamiento con ciclosporina fue desaconsejable (no controlado con ciclosporina o no reúne los requerimientos para recibir ciclosporina), tuvieron DA generalmente más severa al inicio, en función de los puntajes medios de un EASI (36,3 frente a 31,4), IGA (3,6 frente a 3,4), media de la implicación de BSA (58,9 % frente a 52,5 %), NRS máxima de prurito (7,5 frente al 7,3) y DLQI (16,2 frente a 14,5) en relación con el resto de los pacientes en estos estudios. Se observaron hallazgos similares en pacientes para quienes el tratamiento con ciclosporina fue desaconsejable en el estudio concomitante con TCS.

En los pacientes para quienes el tratamiento con ciclosporina fue desaconsejable, el tratamiento con monoterapia con Dupixent®, en ambos grupos de tratamiento Dupixent® dio lugar a mejoras significativas en los signos y síntomas de DA, en comparación con los pacientes tratados con placebo. Un mayor porcentaje de pacientes tratados con Dupixent® vs los pacientes tratados con placebo alcanzó una IGA de 0 o 1 y una reducción desde el inicio de ≥ 2 puntos en la semana 16 (29,5 % frente a 6,8 %), EASI-75 en la semana 16 (38 % frente a 11,4 %) y una disminución de ≥ 4 puntos en la NRS de prurito desde el inicio hasta la semana 16 (34,9 % en comparación con el 8 %) ($p < 0,001$ para todos los 3 criterios de valoración) Se observaron resultados similares en los

pacientes que recibieron Dupixent® de forma concomitante con TCS. La eficacia de Dupixent® + TCS se mantuvo en la semana 52.

Mantenimiento y duración de la respuesta (estudio SOLO CONTINUE)

Para evaluar el mantenimiento y la duración de la respuesta, los sujetos tratados con Dupixent® durante 16 semanas en los estudios SOLO 1 y SOLO 2 y que lograron un IGA 0 o 1 o EASI-75 fueron aleatorizados en el estudio SOLO CONTINUE para un tratamiento adicional de 36 semanas con Dupixent® o placebo, para un tratamiento acumulado de 52 semanas. Los criterios de valoración fueron evaluados en la semana 51 o 52.

Los criterios de valoración co-primarios fueron la diferencia entre el inicio (semana 0) y la semana 36 como cambio porcentual en el EASI de los estudios SOLO 1 y SOLO 2 y el porcentaje de pacientes con EASI-75 en la semana 36 en pacientes que tuvieron EASI-75 al inicio.

Los pacientes que continuaron con el mismo régimen de dosificación en los estudios SOLO 1 y SOLO 2 (300 mg Q2W o 300 mg QW) mostraron efectos óptimos en el mantenimiento de la respuesta clínica mientras que la eficacia de otros regímenes de dosificación disminuyeron en una manera dosis dependiente.

Los criterios de valoración primarios y secundarios para la semana 52 en el estudio SOLO CONTINUE se resumen en la tabla 8.

Tabla 8: Resultados de los criterios de valoración primarios y secundarios en el estudio SOLO CONTINUE

	Placebo N=83	Dupixent® 300 mg		
		Q8W N=84	Q4W N=86	Q2W/QW N=169
Criterios de valoración co-primarios				
Cambio en la media de los MC (EE) entre el inicio y la semana 36 en cambio porcentual en el puntaje EASI al inicio del estudio base pivotal	21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)
Porcentaje de pacientes con EASI-75 en la semana 36 respecto a los pacientes con EASI-75 al inicio, n (%)	24/79 (30,4%)	45/82 [†] (54,9%)	49/84 ^{**} (58,3%)	116/162 ^{***} (71,6%)
Criterios de valoración secundarios clave				
Porcentaje de pacientes en quienes la respuesta IGA en la semana 36 se mantuvo dentro de 1 punto respecto al inicio, en el subgrupo de pacientes con IGA (0,1) al inicio, n (%)	18/63 (28,6)	32/64 [†] (50,0)	41/66 ^{**} (62,1)	89/126 ^{***} (70,6)
Porcentaje de pacientes con IGA (0,1) en la semana 36, en el subgrupo de pacientes con IGA (0,1) al inicio, n (%)	9/63 (14,3)	21/64 [†] (32,8)	29/66 ^{**} (43,9)	68/126 ^{***} (54,0)
Porcentaje de pacientes en quienes el pico de prurito NRS aumentó ≥3 puntos desde el inicio hasta la semana 35 en el subgrupo de	56/80 (70,0)	45/81 (55,6)	41/83 [†] (49,4)	57/168 ^{***} (33,9)

pacientes con pico de prurito NRS ≤ 7 al inicio, n (%)

†P<0,05; *P<0,01; **P<0,001; ***P \leq 0,0001

En el estudio SOLO CONTINUE se observó una tendencia al aumento en la positividad a ADA emergente con el tratamiento al aumentar los intervalos de dosificación. ADA Emergente con el tratamiento: QW: 1,2%; Q2W: 4,3%; Q4W: 6,0%; Q8W: 11,7%. Respuesta a ADA que duraron más de 12 semanas: QW: 0,0%; Q2W: 1,4%; Q4W: 0,0%; Q8W: 2,6%.

Criterios de valoración secundarios adicionales

En los estudios con monoterapia (SOLO 1 y SOLO 2), los grupos de 300 mg de Dupixent® Q2W y de 300 mg QW mejoraron de manera significativa los síntomas informados por los pacientes y el impacto de la DA en el sueño y en la calidad de vida relacionada con la salud según las mediciones de los puntajes totales de la POEM y del DLQI, respectivamente, a las 16 semanas en comparación con placebo. Una proporción significativamente mayor de grupos de pacientes que recibieron Dupixent® tuvieron reducciones clínicamente significativas en los puntajes totales de la POEM y del DLQI (cada una definida como una mejoría ≥ 4 puntos) con respecto al inicio a la semana 16 en comparación con el grupo de placebo. Además, los síntomas de ansiedad y depresión según la medición del puntaje total de la HADS se redujeron significativamente en los grupos de Dupixent® en comparación con placebo a las 16 semanas. En un subconjunto de pacientes con puntajes de la subescala de ansiedad de la HADS o depresión de la HADS ≥ 8 al inicio (el valor de corte para la ansiedad o la depresión), una proporción mayor de pacientes en los grupos de Dupixent® alcanzó puntajes de ansiedad de la HADS y de depresión de la HADS < 8 en la semana 16 en comparación con placebo (consulte la Tabla 9).

Tabla 9: Resultados del criterio de valoración secundario adicional de la monoterapia con Dupixent® en la semana 16

	Monoterapia					
	SOLO 1 en la semana 16			SOLO 2 en la semana 16		
	Placebo	Dupixent 300mg Q2W	Dupixent 300mg QW	Placebo	Dupixent 300mg Q2W	Dupixent 300mg QW
Pacientes aleatorizados	224	224	223	236	233	239
DLQI, cambio en la media de los MC con respecto al inicio (EE)	-5,3 (0,50)	-9,3 ^a (0,40)	-9,0 ^a (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3 ^a (0,38)	-9,5 ^a (0,39)
POEM, cambio en la media de los MC con respecto al	-5,1 (0,67)	-11,6 ^a (0,49)	-11,0 ^a (0,50)	-3,3 (0,55)	-10,2 ^a (0,49)	-11,3 ^a (0,52)

inicio (EE)						
HADS, cambio en la media de los MC con respecto al inicio (EE)	-3,0 (0,65)	-5,2 ^b (0,54)	-5,2 ^b (0,51)	-0,8 (0,44)	-5,1 ^a (0,39)	-5,8 ^a (0,38)
Cantidad de pacientes con DLQI ≥4 al inicio	213	209	209	225	223	234
DLQI (mejoría ≥4 puntos), % que respondió al tratamiento	30,5 %	64,1 % ^a	58,4 % ^a	27,6 %	73,1 % ^a	62,0 % ^a
Cantidad de pacientes con POEM ≥4 al inicio	223	222	222	234	233	239
POEM (mejoría ≥4 puntos), % que respondió al tratamiento	26,9 %	67,6 % ^a	63,1 % ^a	24,4 %	71,7 % ^a	64,0 % ^a
Cantidad de pacientes con ansiedad de la HADS ≥8 o depresión de la HADS ≥8 al inicio	97	100	102	115	129	136
Pacientes que alcanzaron puntajes de ansiedad de la HADS y de depresión de la HADS <8, %	12,4 %	41,0 % ^a	36,3 % ^b	6,1 %	39,5 % ^a	41,2 % ^a

MC: mínimos cuadrados; EE: error estándar

^a valor p <0,0001

^b valor p <0,001

En el estudio con TCS concomitante (CHRONOS), los grupos de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS y de 300 mg QW + TCS mejoraron de manera significativa los síntomas

informados por los pacientes y el impacto de la DA en el sueño y en la calidad de vida relacionada con la salud según las mediciones de los puntajes totales de la POEM y del DLQI, respectivamente, a las 52 semanas en comparación con placebo + TCS. Una proporción mayor de pacientes que recibieron 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS y 300 mg QW + TCS tuvieron reducciones clínicamente significativas en los puntajes totales de la POEM y del DLQI (cada una definida como una mejoría ≥ 4 puntos) con respecto al inicio a la semana 52 en comparación con el grupo de placebo + TCS. Además, los grupos que recibieron 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS y 300 mg QW + TCS redujeron la ansiedad y la depresión según la medición del puntaje total de la HADS a las 52 semanas en comparación con placebo + TCS. En análisis post-hoc en un subconjunto de pacientes con puntajes de la subescala de ansiedad de la HADS o depresión de la HADS ≥ 8 al inicio (el valor de corte para la ansiedad o la depresión), una proporción mayor de pacientes en los grupos de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS y 300 mg de Dupixent® QW + TCS alcanzó puntajes de ansiedad de la HADS y de depresión de la HADS < 8 en la semana 52 en comparación con placebo + TCS (consulte la Tabla 10).

Tabla 10: Otros resultados del criterio de valoración secundario de DUPIXENT con TCS concomitante en la semana 16 y en la semana 52 en CHRONOS

	Uso concomitante de TCS					
	CHRONOS en la semana 16			CHRONOS en la semana 52		
	Placebo	Dupixent 300mg Q2W+TCS	Dupixent 300mg QW+TCS	Placebo +TCS	Dupixent 300mg Q2W+TCS	Dupixent 300mg QW+TCS
Pacientes aleatorizados	315	106	319	264	89	270
DLQI, cambio en la media de los MC con respecto al inicio (EE)	-5,8 (0,34)	-10,0 ^a (0,50)	-10,7 ^a (0,31)	-7,2 (0,40)	-11,4 ^a (0,57)	-11,1 ^a (0,36)
POEM, cambio en la media de los MC con respecto al inicio (EE)	-5,3 (0,41)	-12,7 ^a (0,64)	-12,9 ^a (0,37)	-7,0 (0,57)	-14,2 ^a (0,78)	-13,2 ^a (0,45)
HADS, cambio en la media de los MC con respecto al inicio (EE)	-4,0 (0,37)	-4,9 (0,58)	-5,4 ^c (0,35)	-3,8 (0,47)	-5,5 ^c (0,71)	-5,9 ^b (0,42)
Cantidad de pacientes con DLQI ≥ 4 al inicio	300	100	311	254	85	264

DLQI (mejoría ≥ 4 puntos), % que respondió al tratamiento	43,0 %	81,0 % ^a	74,3 % ^a	30,3 %	80,0 % ^a	63,3 % ^a
Cantidad de pacientes con POEM ≥ 4 al inicio	312	106	318	261	89	269
POEM (mejoría ≥ 4 puntos), % que respondió al tratamiento	36,9 %	77,4 % ^a	77,4 % ^a	26,1 %	76,4 % ^a	64,7 % ^a
Cantidad de pacientes con ansiedad de la HADS ≥ 8 o depresión de la HADS ≥ 8 al inicio	148	59	154	133	53	138
Pacientes que alcanzaron puntajes de ansiedad de la HADS y de depresión de la HADS < 8 , %	26,4 %	47,5 % ^c	47,4 % ^b	18,0 %	43,4 % ^b	44,9 % ^a

MC: mínimos cuadrados; EE: error estándar

^a valor p $< 0,0001$

^b valor p $< 0,001$

^c valor p $< 0,05$

Adolescentes (12 a 17 años de edad)

La seguridad y eficacia de Dupixent® como monoterapia en pacientes adolescentes fue evaluada en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (AD-1526) en 251 adolescentes entre 12 y 17 años de edad con dermatitis atópica (DA) de moderada a severa definida por un puntaje ≥ 3 en la evaluación global del investigador (Investigator's Global Assessment, IGA) en una escala de severidad de lesiones por DA de 0 a 4, un puntaje ≥ 16 del índice de gravedad del área de eccema (Eczema Area and Severity Index, EASI) en una escala de 0 a 72, y un área de superficie corporal (body surface area, BSA) mínima afectada de ≥ 10 %. Los pacientes elegibles inscritos en este

estudio habían tenido previamente una respuesta inadecuada a los medicamentos tópicos.

Los pacientes recibieron 1) una dosis inicial de 400 mg de Dupixent® (2 inyecciones de 200 mg) en el día 1, seguido de 200 mg cada dos semanas (Q2W) para pacientes con una línea base de peso <60 kg o una dosis inicial de 600 mg de Dupixent® (dos inyecciones de 300 mg) en el día uno, seguido de 300 mg Q2W para los pacientes con línea base de peso ≥ 60 kg; 2) una dosis inicial de 600 mg de Dupixent® (2 inyecciones de 300 mg) en el día 1, seguido de 300 mg cada 4 semanas (Q4W), independientemente de la línea base de peso corporal; o 3) placebo equivalente. Dupixent® fue administrado por inyección subcutánea (SC.) En caso que fuera necesario, a los pacientes se les permitió recibir tratamiento de rescate para el control de los síntomas intolerables, a discreción del investigador. Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate fueron considerados como pacientes que no respondieron al tratamiento.

En este estudio, la edad promedio fue 14,5 años, el peso promedio fue 59,4 kg; el 41,0% de los pacientes fueron mujeres, 62,5% fueron de raza blanca, 15,1% fueron asiáticos y 12,0% fueron de raza negra. El 46,2% de los pacientes tuvieron un puntaje IGA de 3 (DA moderada), una BSA afectada de 56,5% y el 42,4% habían recibido inmunosupresores sistémicos previamente. Así mismo, el puntaje para el índice de gravedad del área de eccema inicial (EASI) fue 35,5; el puntaje de prurito promediado inicial semanal NRS fue 7,6, el puntaje inicial medio SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) fue 70,3, el puntaje de POEM (Patient Oriented Eczema Measure) medio inicial fue 21,0, y el DLQI en niños (CDLQI- Children Dermatology Life Quality Index) medio inicial fue 13,6. En general, el 92,0% de los pacientes tenían al menos 1 condición alérgica co-mórbida; 65,6% tenían rinitis alérgica, 53,6% tenían asma y 60,8% tenían alergia a comidas.

Los criterios de valoración co-primarios fueron la proporción de pacientes con IGA 0 o 1 (“aclaramiento completo” o “casi completo”) al menos una mejoría de 2 puntos y la proporción de sujetos con EASI-75 (mejoría de al menos 75% en EASI), desde el inicio hasta la semana 16. Otros resultados evaluados incluyeron la proporción de pacientes con EASI-50 o EASI-90 (mejoría de al menos 50% o 90% en EASI desde el inicio, respectivamente), la reducción de la picazón medida por el pico de prurito NRS y el cambio porcentual en la escala SCORAD desde el inicio hasta la semana 16. Los criterios de valoración secundarios adicionales incluyeron cambio promedio desde el inicio hasta la semana 16 en los puntajes POEM y CDLQI.

Respuesta clínica

Los resultados de eficacia en la semana 16 en el estudio de dermatitis atópica en adolescentes se presentan en la tabla 11.

Tabla 11: resultados de eficacia de Dupixent® en el estudio de Dermatitis atópica en adolescentes en la semana 16 (CAC)

	AD-1526 (CAC)^a	
	Placebo	Dupixent® 200 mg (<60 Kg) y 300 mg (≥60 Kg) Q2W
<i>Pacientes aleatorizados</i>	85^a	82^a

IGA 0 o 1 ^b , % que respondió al tratamiento ^c	2,4%	24,4%
EASI-50, % que respondió al tratamiento ^c	12,9%	61,0%
EASI-75, % que respondió al tratamiento ^c	8,2%	41,5%
EASI-90, % que respondió al tratamiento ^c	2,4%	23,2%
EASI, cambio % promedio MC desde el inicio (+/-EE)	-23,6% (5,49)	-65,9% (3,99)
SCORAD, cambio % promedio MC desde el inicio (+/-EE)	-17,6% (3,76)	-51,6% (3,23)
Prurito NRS, cambio % promedio MC desde el inicio (+/-EE)	-19,0% (4,09)	-47,9% (3,43)
Prurito NRS (mejoría >4 puntos), % que respondió al tratamiento ^c	4,8%	36,6%
BSA, cambio % promedio MC desde el inicio (+/-EE)	-11,7% (2,72)	-30,1% (2,34)
CDLQI, cambio promedio MC desde el inicio (+/-EE)	-5,1 (0,62)	-8,5 (0,50)
CDLQI (mejoría ≥6 puntos), % que respondió al tratamiento	19,7%	60,6%
POEM, cambio promedio MC desde el inicio (+/-EE)	-3,8 (0,96)	-10,1 (0,76)
POEM, (mejoría ≥6 puntos), % que respondió al tratamiento	9,5%	63,4%

^a El CAC incluye todos los pacientes aleatorizados.

^b Un paciente que respondió al tratamiento se definió como un sujeto con IGA 0 o 1 (“aclaramiento completo” o “casi completo”) con una reducción de ≥2 puntos en una escala IGA de 0-4.

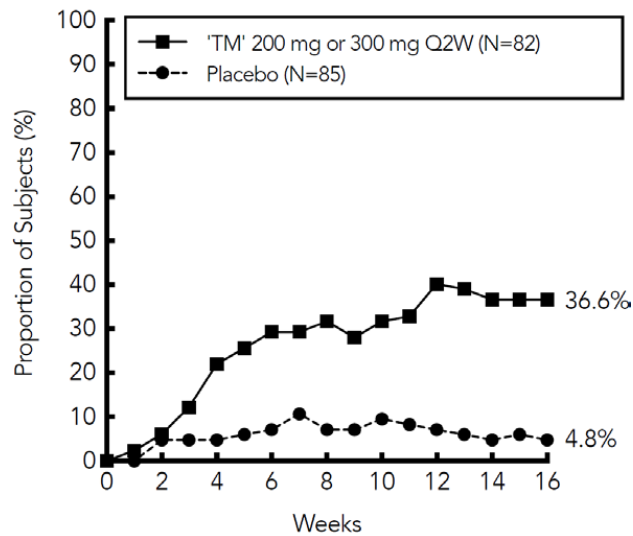
^c Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o quienes tuvieron datos faltantes fueron considerados como pacientes que no respondieron al tratamiento (58,8% y 20,7% en los brazos placebo y Dupixent®, respectivamente).

Todos los valores p fueron <0,0001.

Un mayor porcentaje de pacientes aleatorizados al grupo placebo necesitó tratamiento de rescate (corticosteroides tópicos, sistémicos o inmunosupresores sistémicos no esteroideos), comparado con el grupo tratado con Dupixent® (58,8% y 20,7%, respectivamente.)

Una proporción significativamente mayor de los pacientes aleatorizados al grupo Dupixent® lograron una mejoría rápida en el índice prurito NRS comparado con el placebo (definido como mejoría de >4 puntos en una semana; p nominal<0,001) y la proporción de pacientes que respondieron al tratamiento evaluado con prurito NRS siguió aumentando a lo largo del periodo de tratamiento (ver figura 11.) La mejoría en el prurito NRS ocurrió en conjunto con una mejoría de los signos objetivos de dermatitis atópica.

Figura 11: Proporción de pacientes adolescentes con mejoría ≥4 puntos en Prurito NRS en el estudio DA-1526 (CAC)^a



^a En los análisis primarios de los criterios de valoración de eficacia, los sujetos que recibieron tratamiento de rescate o aquellos que tuvieron datos faltantes fueron considerados como pacientes que no respondieron al tratamiento.

^b El CAC incluye todos los sujetos aleatorizados.

El grupo Dupixent® mejoró significativamente los síntomas informados por los pacientes, sobre el impacto de la dermatitis atópica en el sueño y la calidad de vida relacionada con la salud, según las puntuaciones de POEM, SCORAD y CDLQI a las 16 semanas, en comparación con el placebo.

La eficacia a largo plazo de Dupixent® en adolescentes en pacientes con dermatitis atópica moderada a severa que habían participado en estudios clínicos previos de Dupixent® fue evaluada en un estudio de extensión abierto (AD-1434). Los datos de eficacia de este estudio sugieren que el beneficio clínico que se observa en la semana 16 se mantiene hasta la semana 52.

Pediátrico (de 6 a 11 años)

La eficacia y seguridad de Dupixent® en pacientes pediátricos concomitantemente con TCS se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (AD-1652) en 367 individuos de 6 a 11 años de edad, con AD definida por un IGA de 4 (escala de 0 a 4), en EASI ≥21 (escala de 0 a 72) y una intervención mínima de BSA de ≥15%. Los pacientes elegibles inscritos en este ensayo tenían una respuesta inadecuada previa a la medicación tópica. La inscripción se estratificó por peso inicial (<30 kg; ≥30 kg).

Los pacientes del grupo Dupixent® cada dos semanas + TCS con un peso inicial de <30 kg recibieron una dosis inicial de 200 mg en el Día 1, seguido de 100 mg cada dos semanas desde la semana 2 a la semana 14, y los pacientes con un peso inicial de ≥30 kg recibieron una dosis inicial de 400 mg el Día 1, seguida de 200 mg cada 2 semanas desde la semana 2 hasta la semana 14. Los pacientes del grupo Dupixent® cada cuatro semanas + TCS recibieron una dosis inicial de 600 mg el Día 1, seguida de 300 mg cada 4 semanas desde la semana 4 a la semana 12, independientemente del peso. Se permitió a los pacientes recibir tratamiento de rescate a discreción del investigador. Los pacientes quienes recibieron tratamiento de rescate fueron considerados no respondedores.

En este estudio, la edad media fue de 8.5 años, la mediana de peso fue de 29.8 kg, el 50.1% de los pacientes fueron mujeres, el 69.2% fueron blancos, el 16.9% fueron negros y el 7.6% fueron asiáticos. Al inicio, la media BSA intervenida fue 57.6%, y 16.9% habían recibido previamente inmunosupresores sistémicos no esteroideos. Además, al inicio del estudio, la media EASI fue de 37.9, y el promedio semanal de la peor puntuación diaria de picor fue de 7.8 en una escala de 0 a 10, el valor inicial de la media SCORAD fue de 73.6, la de POEM fue de 20.9 y la media inicial de CDLQI fue de 15.1. En general, el 91.7% de individuos tuvo al menos una enfermedad alérgica comórbida; El 64.4% tenía alergias alimentarias, el 62.7% tenía otras alergias, el 60.2% tenía rinitis alérgica y el 46.7% tenía asma.

El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes con un IGA 0 (claro) o 1 (casi claro) en la semana 16. Otros resultados evaluados incluyeron la proporción de pacientes con EASI-75 o EASI-90 (mejora de al menos 75% o 90% en EASI desde el inicio, respectivamente), cambio porcentual en la puntuación EASI desde el inicio hasta la semana 16, y reducción del prurito medido por el pico de prurito NRS (mejora de ≥ 4 puntos). Las variables secundarias adicionales incluyeron el cambio medio desde el inicio hasta la semana 16 en POEM y CDLQI.

Respuesta clínica

La Tabla 12 presenta los resultados por estratos de peso inicial para los regímenes de dosis aprobados.

Tabla 12: Resultados de eficacia de Dupixent® con TCS concomitante en AD-1652 en la semana 16 (FAS)

	Dupixent® 300 mg cada 4 semanas^a + TCS	Placebo +TCS	Dupixent® 200 mg cada dos semanas^e + TCS	Placebo + TCS
	(N=61)	(N=61)	(N=59)	(N=62)
	<30 kg	<30 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 o 1 ^b , %	29.50%	13.10%	39.00%	9.70%
EASI-50, %	95.10%	42.60%	86.40%	43.50%
EASI-75, %	75.40%	27.90%	74.60%	25.80%
EASI-90, %	45.90%	6.60%	35.60%	8.10%
EASI, LS % media de cambio de inicio (+/-SE)	-84.30%	-49.10%	-80.40%	-48.30%
	(3.08)	(3.30)	(3.61)	(3.63)
SCORAD, LS % media de cambio de inicio (+/- SE)	-65.30%	-28.90%	-62.70%	-30.70%
	(2.87)	(3.05)	(3.14)	(3.28)

Pruritus NRS, LS % media de cambio de inicio (+/- SE)	-55.10%	-27.00%	-58.20%	-25.00%
	(3.94)	(4.24)	(4.01)	(3.95)
Pruritus NRS (≥ 4 - punto de mejora), % respondedores ^c	54.10%	11.70%	61.40%	12.90%
BSA, LS media de cambio de inicio (+/- SE)	-43.2	-23.9	-38.4	-19.8
	(2.16)	(2.34)	(2.47)	(2.5)
CDLQI, LS media de cambio de inicio (+/-SE)	-11.5	-7.2	-9.8	-5.6
	(0.69)	(0.76)	(0.63)	(0.66)
CDLQI, (≥ 6 -punto de mejora), % respondedores	81.80%	48.30%	80.80%	35.80%
POEM, LS media de cambio de inicio (+/- SE)	-14.0	-5.9	-13.6	-4.7
	(0.95)	(1.04)	(0.90)	(0.91)
POEM, (≥ 6 - punto de mejora), % respondedores	81.40%	32.80%	79.30%	31.10%

^aConjunto de análisis completo (FAS) incluye a todos los pacientes asignados al azar.

^bRespondedor fue definido como un paciente con un IGA 0 o 1 ("claro" o "casi claro").

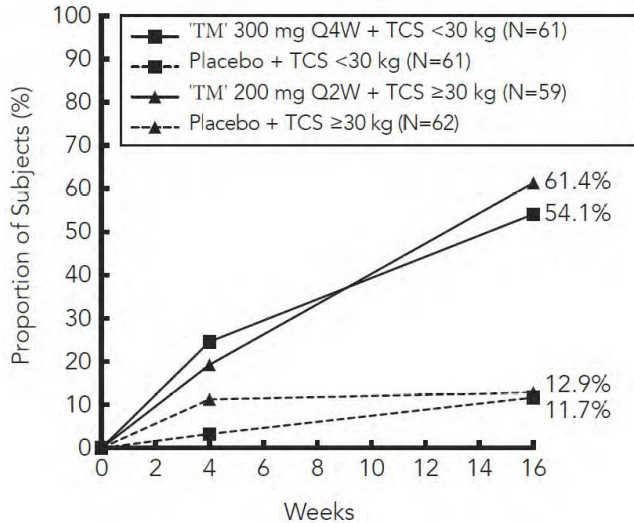
^cLos pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos faltantes se consideraron no respondedores.

^dEn el día 1, los pacientes recibieron 600 mg de dupilumab.

^eEn el día 1, los pacientes recibieron 200 mg (peso inicial <30 kg) o 400 mg (peso inicial \geq 30 kg) de dupilumab.

Una mayor proporción de pacientes asignados al azar a Dupixent® + TCS logró una mejora en el pico de prurito NRS en comparación con placebo + TCS (definido como una mejora de ≥ 4 puntos en la semana 4).

Figura 12: Proporción de individuos pediátricos con ≥ 4 puntos de mejora en el pico de prurito NRS en AD-1652a (FAS) ^b



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

^bFull Analysis Set (FAS) incluye a todos los pacientes asignados al azar.

Los grupos de Dupixent® mejoraron significativamente los síntomas informados por los pacientes, el impacto de la AD en el sueño y la calidad de vida relacionada con la salud según lo medido por las puntuaciones de POEM, SCORAD y CDLQI a las 16 semanas en comparación con el placebo.

La eficacia a largo plazo de Dupixent® + TCS en pacientes pediátricos con dermatitis atópica que habían participado en los ensayos clínicos anteriores de Dupixent® + TCS se evaluó en un estudio de extensión de etiqueta abierta (AD-1434). Los datos de Eficacia de este ensayo sugieren que el beneficio clínico proporcionado en la semana 16 se mantuvo hasta la semana 52.

Asma

El programa de desarrollo del asma incluyó tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo, de grupos paralelos (DRI12544, QUEST y VENTURE) de 24 a 52 semanas en la duración del tratamiento en el que se inscribió un total de 2888 pacientes (12 años de edad y mayores). Los pacientes inscritos en los estudios DRI12544 y QUEST debían tener un antecedente de 1 o más exacerbaciones del asma que requirieran tratamiento con corticosteroides sistémicos o visita al departamento de emergencias u hospitalización para el tratamiento del asma en el año previo a la incorporación al estudio. Los pacientes inscritos en el estudio VENTURE requirieron dependencia de corticosteroides por vía oral diariamente además de su uso habitual de una dosis alta de corticosteroides inhalados más controladores adicionales. En los 3 estudios, los pacientes fueron inscritos sin necesidad de un nivel inicial mínimo de eosinófilos en sangre o de otros biomarcadores de tipo 2 (e.g.FeNO o IgE). En los estudios QUEST y VENTURE, se excluyeron los pacientes con nivel inicial de eosinófilos en sangre de >1500 células/mcL (<1,3 %). Dupixent® se administró como complemento de un tratamiento de base para el asma. Los pacientes continuaron la terapia de base para el asma durante los estudios, excepto en el estudio VENTURE en el que se redujo gradualmente la dosis de OCS como se describe a continuación.

DRI12544

DRI12544 fue un estudio de 24 semanas de determinación del intervalo de dosis que incluyó a 776 pacientes (de 18 años de edad y mayores). Se evaluó Dupixent® en comparación con el placebo en pacientes adultos con asma de moderada a grave en una dosis media o alta de corticosteroide inhalado y un agonista beta de acción prolongada. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 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 administración de una dosis inicial de 400 mg, 600 mg o placebo (N= 158), respectivamente. El criterio de valoración principal fue el cambio desde el inicio hasta la semana 12 en FEV₁ (L). Otros criterios de valoración incluyeron el cambio porcentual desde el inicio en FEV₁ y la tasa anualizada de episodios de exacerbación de asma grave durante el periodo de tratamiento de 24 semanas controlado con placebo. Los resultados se evaluaron en la población general y los subgrupos basado en el recuento inicial de eosinófilos en sangre (\geq 300 células/mcL y $<$ 300 células/mcL). Otros criterios de valoración secundarios fueron el cambio medio desde el inicio y las tasas de personas que respondieron en los puntajes informados por el paciente en el Cuestionario sobre el control del asma (ACQ-5) y el Cuestionario de la Calidad de Vida, Versión estandarizada (AQLQ (S)).

QUEST

QUEST fue un estudio de 52 semanas que incluyó a 1902 pacientes (de 12 años de edad y mayores). Dupixent® en comparación con el placebo se evaluó en 107 pacientes adolescentes y 1795 pacientes adultos con asma de moderada a grave con una dosis media o alta de corticosteroides inhalados (ICS) y un mínimo de 1 y hasta dos medicamentos controladores. Los pacientes que requieran un tercer medicamento controlador podrán participar en este estudio. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 200 mg (N = 631) o 300 mg (N = 633) de Dupixent® cada dos semanas (o placebo equivalente para 200 mg (N = 317) o 300 mg (N = 321) cada dos semanas) después de la administración de una dosis inicial de 400 mg, 600 mg o placebo, respectivamente. Los criterios de valoración principales fueron la tasa anualizada de episodios de exacerbación grave durante el periodo controlado con placebo de 52 semanas y el cambio con respecto al inicio en el FEV₁ prebroncodilatador en la semana 12 en la población general (sin restricciones por un mínimo de eosinófilos basales o de otros biomarcadores tipo 2). Otros criterios de valoración secundarios fueron las tasas de exacerbación y FEV₁ en pacientes con distintos niveles iniciales de eosinófilos así como el cambio medio desde el momento basal y las tasas de respondedores en los puntajes de ACQ-5 y AQLQ (S).

VENTURE

VENTURE fue un estudio de 24 semanas de reducción de corticosteroides orales en 210 pacientes con asma que requirió corticosteroides orales diariamente además del uso regular de dosis altas de corticosteroides inhalados más un controlador complementario. Después de la optimización de la dosis de OCS durante el periodo de selección, los pacientes recibieron 300 mg Dupixent® (N = 103) o placebo (N=107) una vez cada dos semanas durante 24 semanas después de la administración de una dosis inicial de 600 mg o placebo. Los pacientes continuaron recibiendo el medicamento para el asma existente durante el estudio; sin embargo, su dosis de OCS que se redujo cada 4

semanas durante la fase de reducción de OCS (Semana 4-20), mientras se mantenía 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 mantiene el control del asma en la población general (sin restricciones por un mínimo de eosinófilos iniciales o de otros biomarcadores tipo 2). Otros criterios de valoración secundarios incluyeron la tasa anualizada de episodios de exacerbación grave durante el periodo de tratamiento y el cambio medio desde el inicio y la tasa de respondedores en los puntajes de ACQ-5 y AQLQ(S).

Las características demográficas e iniciales de los 3 estudios se muestran en la Tabla 13, a continuación.

Tabla 13: Características demográficas e iniciales de los estudios del asma

Parámetro	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n=210)
Promedio de edad, años (DE)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% Femenino	63,1	62,9	60,5
% Raza blanca	78,2	82,9	93,8
Índice de masa corporal ≥ 30 kg/m ² (%)	40,2	39,5	41,4
Duración del asma (años), media (\pm DE)	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Jamás ha fumado, (%)	77,4	80,7	80,5
Media de exacerbaciones en el año anterior (\pm SD)	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Uso de dosis alta de ICS (%)	49,5	51,5	88,6
FEV ₁ antes de la administración de la dosis (L)	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
La media del porcentaje previsto de FEV ₁ en el momento inicial (%) (\pm DE)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% Reversibilidad (\pm DE)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Puntaje medio del ACQ-5 (\pm DE)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Puntaje medio del AQLQ (\pm DE)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
% general de antecedente médico atópico (AD %, NP %, AR %)	72,9 (8,0, 10,6, 61,7)	77,7 (10,3, 12,7, 68,6)	72,4 (7,6, 21,0, 55,7)
Media de FeNO ppb (\pm DE)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)

% de pacientes con FeNO ppb ≥25 ≥50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
UI/ml IgE total medio (± DE)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Media del recuento inicial de eosinófilos (± DE)	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% de pacientes con EOS ≥150 células/mcL ≥300 células/mcL	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

ICS = corticosteroide inhalado; LABA = agonista beta2 de acción prolongada; FEV1 = volumen espiratorio forzado en 1 segundo; ACQ-5 = Cuestionario-5 de control del asma; AQLQs = Cuestionario de la calidad de vida con asma, Versión estandarizada; DA = dermatitis atópica; PN = poliposis nasal; RA = rinitis alérgica; FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico; EOS = eosinófilos en sangre

Exacerbaciones

Los estudios DRI12544, QUEST y VENTURE evaluaron la frecuencia de exacerbaciones graves del asma, independientemente de los recuentos mínimos de eosinófilos o cualquier otro biomarcador tipo 2 (p. ej. FeNO o IgE) en el inicio. Las exacerbaciones se definieron como empeoramiento del asma que requiere el uso de corticosteroides sistémicos durante al menos 3 días o una hospitalización o una visita a la sala de emergencias debido al asma que requirió corticosteroides sistémicos. Para pacientes que reciben corticosteroides de mantenimiento, una exacerbación del asma se definió como un incremento temporario en la dosis de corticosteroides orales durante al menos 3 días. En la población general, los pacientes que recibieron 200 mg o 300 mg de Dupixent® cada dos semanas experimentaron reducciones clínicamente significativas en la tasa de exacerbaciones graves del asma en comparación con el placebo (ver la Tabla 14). En el análisis combinado de los estudios DRI12544 y QUEST, la tasa de exacerbaciones graves que condujeron a hospitalizaciones o visitas a la sala de emergencias se redujo en 25,5 % y 46,9 % con Dupixent® 200 mg o 300 mg cada dos semanas, respectivamente.

Tabla 14: Tasa de exacerbaciones graves en DRI12544, QUEST y VENTURE (Población general^a)

Estudio	Tratamiento (N)	Exacerbaciones al año		Reducción porcentual
		Tasa (IC del 95 %)	Cociente de tasas (IC del 95 %)	
Todos los exacerbaciones graves				
DRI12544	Dupixent 200 mg Q2W (n= 150)	0,27 ^c (0,16, 0,46)	0,30 ^c (0,16, 0,57)	70 %
	Dupixent 300 mg Q2W (n = 157)	0,27 ^d (0,16, 0,45)	0,30 ^d (0,16, 0,55)	70 %

	Placebo (n =158)	0,90 (0,62, 1,30)		
QUEST	Dupixent 200 mg Q2W (n= 631)	0,46 ^e (0,39, 0,53)	0,52 ^e (0,41, 0,66)	48 %
	Placebo (n =317)	0,87 (0,72,1,05)		
	Dupixent 300 mg Q2W (n =633)	0,52 (0,45, 0,61)	0,54 (0,43, 0,68)	46 %
	Placebo (n =321)	0,97 (0,81, 1,16)		
VENTURE ^b	Dupixent 300 mg Q2W (n = 103)	0,65 (0,44, 0,96)	0,41 (0,26, 0,63)	59 %
	Placebo (n =107)	1,60 (1,25, 2,04)		

^aLa población general no tiene restricciones por mínimos eosinófilos iniciales u otros biomarcadores tipo 2

^bEstudio de retirada de OCS.

^cp value = 0.0002

^dp value = 0.0001

^ep value <0.0001

Los análisis de subgrupos preespecificados de los estudios DRI12544 y QUEST demostraron que hubo mayores reducciones en las exacerbaciones graves en pacientes con niveles iniciales más altos de marcadores de la actividad de tipo 2 como nivel de eosinófilos y FeNO. El análisis preespecificado de los estudios DRI12544 y QUEST de pacientes con recuento inicial de eosinófilos en sangre ≥ 150 y ≥ 300 células/mcL demostraron una mayor reducción con Dupixent® en la tasa de exacerbaciones graves del asma en comparación con la población general (Tabla 13).

Las tasas de respuesta iniciales de los eosinófilos en la sangre para QUEST se muestran en la Figura 13. En QUEST, en comparación con el placebo también se observó una mayor reducción en las exacerbaciones graves en los pacientes con niveles de referencia FeNO ≥ 25 y FeNO ≥ 50 ppb (Tabla 16). Las tasas de respuesta por subgrupos de referencia FeNO para QUEST se muestran en la Figura 14.

En el estudio QUEST, los pacientes que reciben una dosis media de ICS mostraron una reducción similar de la tasa de exacerbaciones graves del asma en comparación con los pacientes que recibían una dosis alta de ICS.

Tabla 15: Tasa de exacerbaciones graves en DRI12544 y QUEST por subgrupos

Estudio	Tratamiento	EOS			
		≥ 150 células/mcL		≥ 300 células/mcL	
		Exacerbaciones al año	Reducción	Exacerbaciones al año	Reducción

		N	Tasa (IC del 95 %)	Cociente de tasas (IC del 95 %)	n porcentual	N	Tasa (IC del 95 %)	Cociente de tasas (IC del 95 %)	n porcentual
Todos los exacerbaciones graves									
DRI12544	Dupixent 200 mg Q2W	120	0,29 ^a - (0,16, 0,53)	0,28 ^a - (0,14, 0,55)	72 %	65	0,30 ^c - (0,13, 0,68)	0,29 ^c - (0,11, 0,76)	71 %
	Dupixent 300 mg Q2W	129	0,28 ^b - (0,158, 0,496)	0,27 ^b - (0,14, 0,52)	73 %	64	0,20 ^d - (0,08, 0,52)	0,19 ^d - (0,07, 0,56)	81 %
	Placebo	127	1,05 (0,69, 1,60)			68	1,04 (0,57, 1,90)		
QUEST	Dupixent 200 mg q2w	437	0,45 ^e - (0,37, 0,54)	0,44 ^e - (0,34,0,58)	56 %	264	0,37 ^e - (0,29, 0,48)	0,34 ^e - (0,24,0,48)	66 %
	Placebo	232	1,01 (0,81, 1,25)			148	1,08 (0,846,1,38)		
	Dupixent 300 mg Q2W	452	0,43 ^e - (0,36, 0,53)	0,40 ^e - (0,31,0,53)	60 %	277	0,40 ^e - (0,32, 0,51)	0,33 ^e - (0,23,0,45)	67 %
	Placebo	237	1,08 (0,88, 1,33)			142	1,24 (0,97, 1,57)		

^ap valor=0,0003

^bp valor= 0.0001

^cp valor = 0.0116

^dp valor= 0.0024

^ep valor <0.0001

Tabla 16. Tasa de exacerbaciones graves en QUEST definida por los subgrupos FeNO de referencia

Tratamiento	Exacerbaciones por año			Reducción porcentual
	N	Tasa (95% IC)	Cociente de tasas (IC del 95 %)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Dupixent® 200 mg Q2W	299	0.35 (0.27, 0.45)	0.35 (0.25, 0.50)	65%
Placebo	162	1.00 (0.78, 1.30)		
Dupixent® 300 mg Q2W	310	0.43 (0.35, 0.54)	0.39 (0.28, 0.54)	61%
Placebo	172	1.12 (0.88, 1.43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
Dupixent® 200 mg Q2W	119	0.33 (0.22, 0.48)	0.31 (0.18, 0.52)	69%
Placebo	71	1.06 (0.72, 1.55)		
Dupixent® 300 mg Q2W	124	0.39 (0.27, 0.56)	0.31 (0.19, 0.49)	69%
Placebo	75	1.27 (0.90, 1.80)		

Todos los valores p <0.0001

Figura 13. Riesgo relativo en la tasa de eventos anualizados de exacerbaciones graves en el recuento de eosinófilos de referencia en la sangre (células / mL) en QUEST

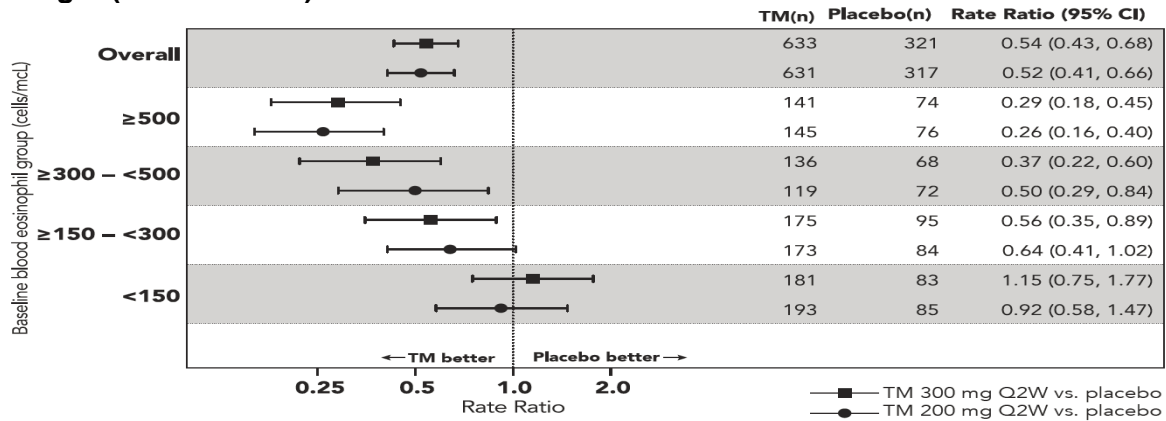
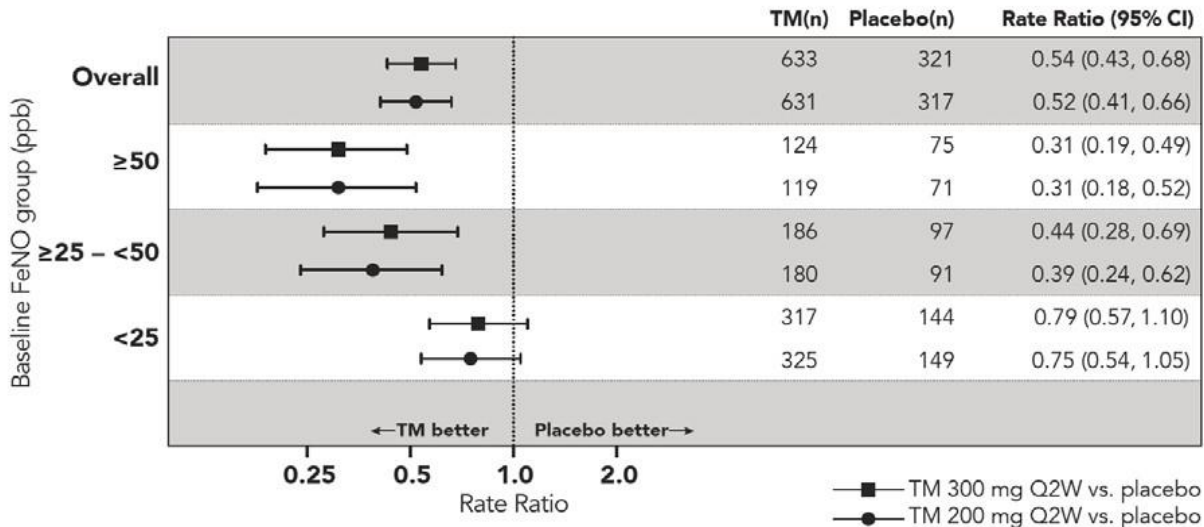


Figura 14. Riesgo relativo en la tasa de eventos anualizados de exacerbaciones graves en el grupo FeNO (ppb) de referencia en QUEST

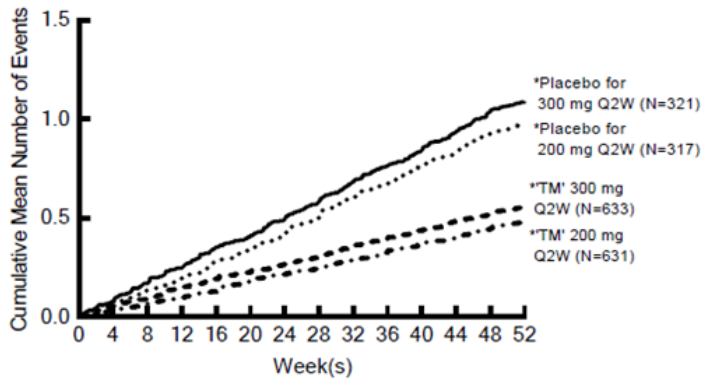


El número promedio acumulativo de acontecimientos graves de exacerbación en QUEST (Población general, eosinófilos iniciales ≥ 150 células/mL, eosinófilos iniciales ≥ 300 células/mL, FeNO inicial ≥ 25 ppb) durante el período de tratamiento de 52 semanas se muestra en la Figura 15. Durante el transcurso del estudio los pacientes en ambos grupos de dosis de Dupixent® tuvieron menor cantidad acumulada de acontecimientos en comparación con los pacientes en sus respectivos grupos de placebo.

Figura 15: Función media acumulativa de la cantidad de acontecimientos de exacerbación grave durante el periodo de tratamiento de 52 semanas en QUEST

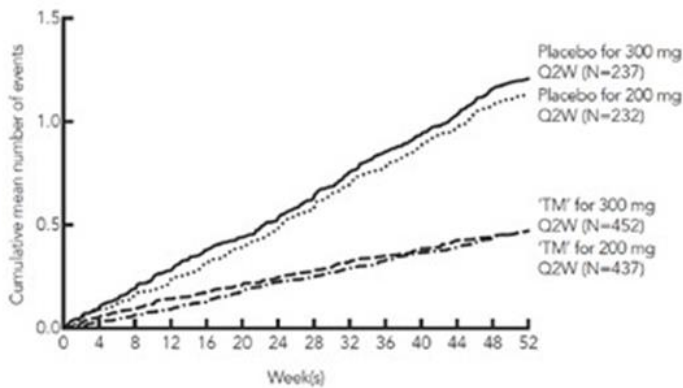
(Población general, eosinófilos iniciales ≥ 150 células/mcL, eosinófilos iniciales ≥ 300 células/mcL, FeNO inicial ≥ 25 ppb)

QUEST: Población General ^a

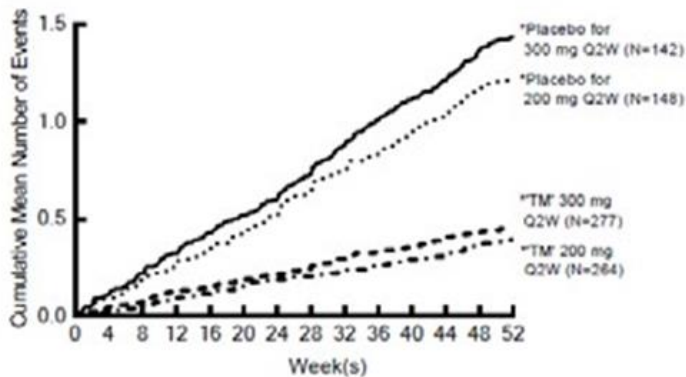
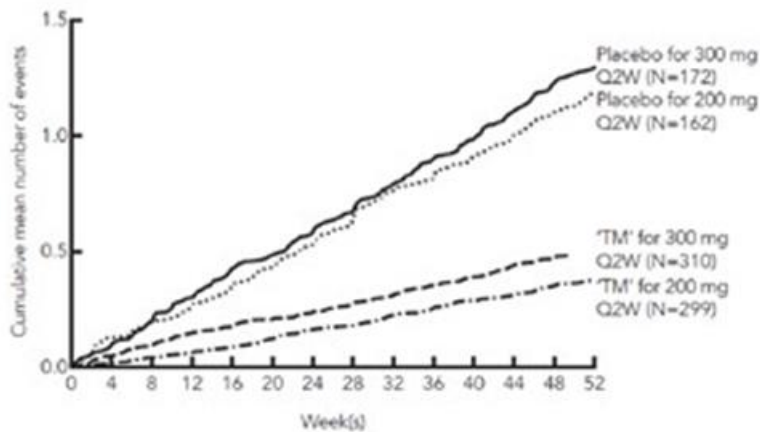


^a La población general no tiene restricciones por un mínimo de eosinófilos iniciales u otros biomarcadores tipo 2

QUEST: eosinófilos iniciales ≥ 150 células/mcL



QUEST: eosinófilos iniciales ≥ 300 células/mcL


QUEST: FeNO inicial \geq 25 ppb

Función pulmonar

Se observaron aumentos clínicamente significativos en FEV₁ prebroncodilatador en la semana 12 (Tabla 17) en la población general. El análisis del subgrupo de los estudios DRI12544 y QUEST demostraron que los pacientes con recuento inicial de eosinófilos en sangre \geq 150 y \geq 300 células/mcL mostraron una mayor mejoría en FEV₁, en comparación con la población general (Tabla 17).

En la Figura 16 se muestran las mejoras en FEV₁ por eosinófilos de referencia en sangre para QUEST

En QUEST comparado con el placebo, también se observaron mayores mejorías en FEV₁ en los pacientes con FeNO \geq 25 ppb y \geq 50 ppb (Tabla 18).

Las mejoras en FEV₁ por subgrupos de referencia FeNO para QUEST se muestran en la Figura 17

La mejoría en FEV₁ fue similar tanto si los pacientes estaban recibiendo una dosis media de ICS como una dosis alta de ICS, u OCS.

Tabla 17: La media de cambio con respecto al inicio en el FEV₁ Prebroncodilatador en la semana 12 en DRI12544 y QUEST (Niveles en la población general^a y de eosinófilos iniciales en sangre ≥ 150 y ≥ 300 células/mcL)

Estudio	Tratamiento	Población general			EOS sangre inicial					
					≥ 150 células/mcL			≥ 300 células/mcL		
		N	Δ media de MC desde el inicio L (%)	Diferencia media de MC frente al placebo (IC del 95 %)	N	Δ media de MC desde el inicio L (%)	Diferencia media de MC frente al placebo (IC del 95 %)	N	Δ media de MC desde el inicio L (%)	Diferencia media de MC frente al placebo (IC del 95 %)
DRI12544	Dupixent 200 mg Q2W	150	0,31 ^b (18,0 ^b)	0,20 ^b (0,11, 0,28)	120	0,32 ^b (18,25 ^b)	0,23 ^c - (0,13, 0,33)	65	0,43 ^c (25,9 ^c)	0,26 (0,11, 0,40)
	Dupixent 300 mg Q2W	157	0,28 ^c (17,8 ^b)	0,16 ^c (0,08, 0,25)	129	0,26 ^c (17,1 ^b)	0,18 ^c (0,08, 0,27)	64	0,39 ^c (25,8 ^c)	0,21 ^d (0,06, 0,36)
	Placebo	158	0,12 (6,1)		127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
QUEST	Dupixent 200 mg Q2W	631	0,32 ^b (21,3 ^b)	0,14 ^b - (0,08, 0,19)	437	0,36 ^b (23,6 ^b)	0,17 ^b (0,11, 0,23)	264	0,43 ^b (29,0 ^b)	0,21 ^b - (0,13, 0,29)
	Placebo	317	0,18 (12,1)		224	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
	Dupixent 300 mg Q2W	633	0,34 ^b (23,1 ^b)	0,13 ^b (0,08, 0,18)	452	0,37 ^b (25,3 ^b)	0,15 ^b (0,09, 0,21)	277	0,47 ^b (32,5 ^b)	0,24 ^b (0,16, 0,32)
	Placebo	321	0,21 (13,7)		237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^aLa población general no tiene restricciones por mínimos eosinófilos iniciales u otros biomarcadores tipo 2

^bp valor <0.00001

^cp valor <0.001

^dp valor = 0.0063

Tabla 18: La media de cambio con respecto al inicio en el FEV₁ pre-broncodilatador en la semana 12 y en la semana 52 en QUEST por subgrupos de referencia de FeNO

Tratamiento	N	A la semana 12		A la semana 52	
		LS Media Δ desde la referencia L (%)	LS Media de diferencia vs. placebo (95% CI)	LS Media Δ desde la referencia L	LS Media de diferencia vs. placebo (95% CI)
FeNO ≥ 25 ppb					
Dupixent® 200 mg	288	0.44 (29.0%)	0.23 (0.15, 0.31)	0.49 (31.6%)	0.30 (0.22, 0.39)
Placebo	157	0.21 (14.1%)		0.18 (13.2%)	
Dupixent® 300 mg	295	0.45 (29.8%)	0.24 (0.16, 0.31)	0.45 (30.5%)	0.23 (0.15, 0.31)
Placebo	167	0.21 (13.7%)		0.22 (13.6%)	
FeNO ≥ 50 ppb					
Dupixent® 200 mg	114	0.53 (33.5%)	0.30 (0.17, 0.44)	0.59 (36.4%)	0.38 (0.24, 0.53)
Placebo	69	0.23 (14.9%)		0.21 (14.6%)	
Dupixent® 300 mg	113	0.59 (37.6%)	0.39 (0.26, 0.52)	0.55 (35.8%)	0.30 (0.16, 0.44)
Placebo	73	0.19 (13.0%)		0.25 (13.6%)	

All p-values <0.0001

Figura 16: LS Diferencia de la media de cambio desde el inicio vs Placebo a la semana 12 en FEV₁ Pre- Bronchodiladores a través del recuento de los Eosinofilos de referencia en sangre (cells/mcL) en QUEST

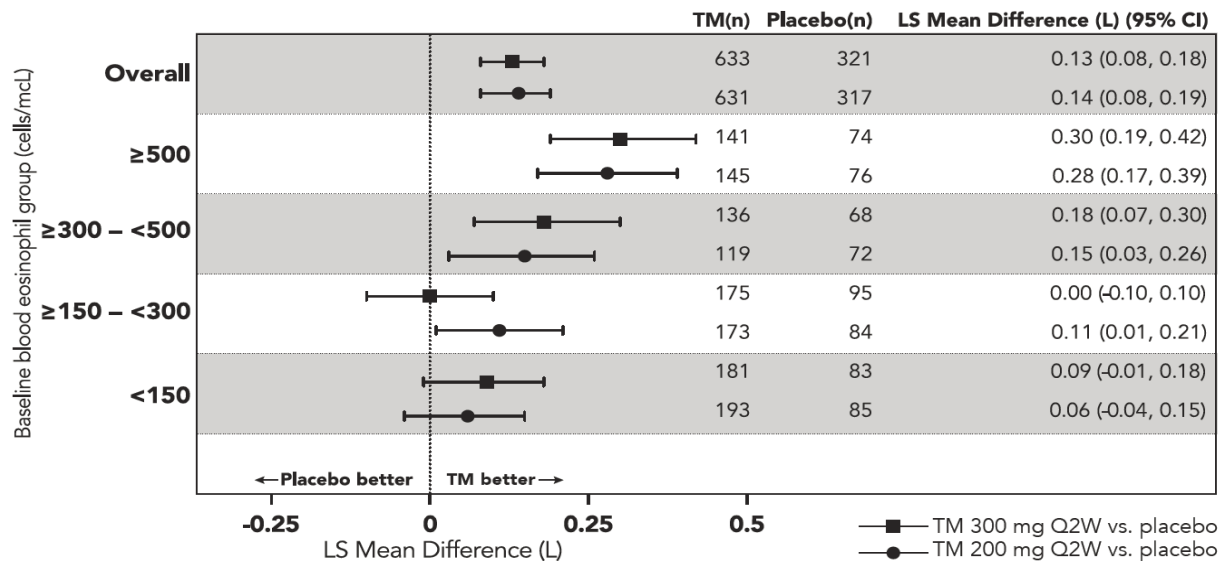
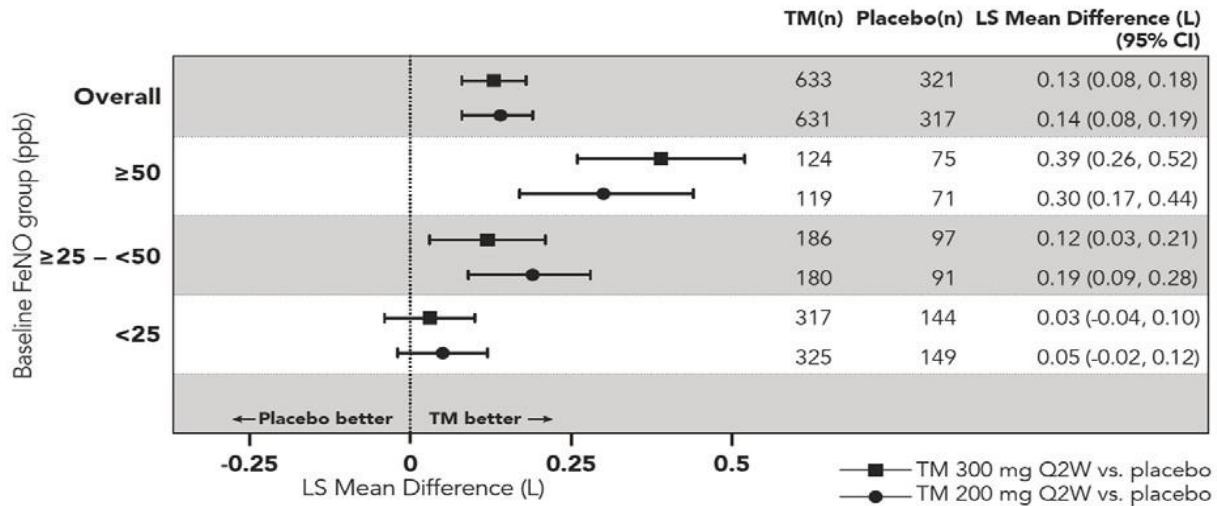


Figure 17: LS Diferencia de la media de cambio desde el inicio vs Placebo a la semana 12 en FEV₁ Pre- Bronchodiladores a través del FeNO (ppb) de referencia en QUEST

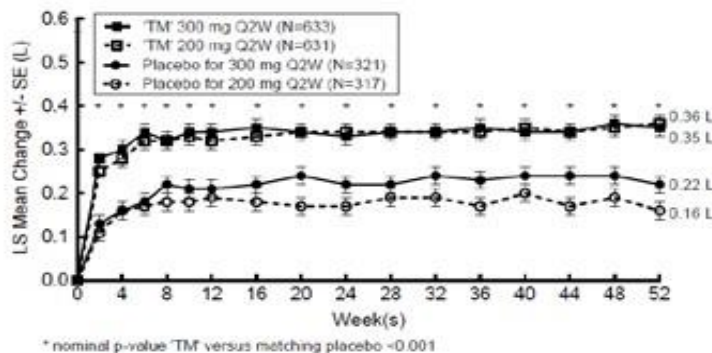


Se observaron mejorías significativas en FEV₁ ya en la Semana 2 (DRI12544, QUEST y VENTURE) después de la primera dosis de Dupixent® para ambas concentraciones de dosis de 200 mg y 300 mg y se mantuvieron hasta la semana 24 (DRI12544 y VENTURE) y la semana 52 (QUEST) (Figura 14).

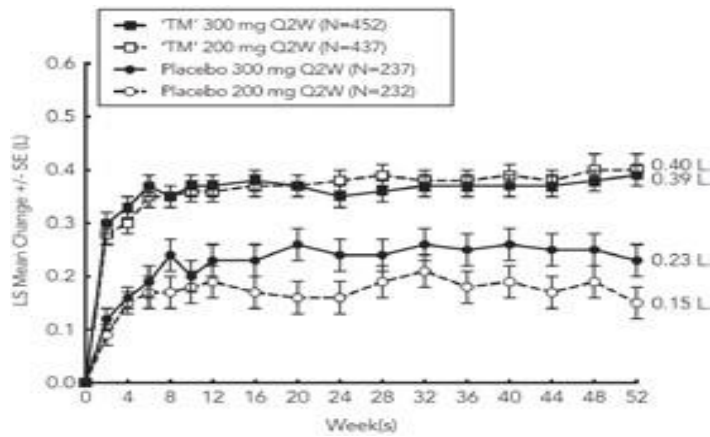
En la (Figura 18) se muestran las mejoras en FEV₁ a lo largo del tiempo en QUEST.

Figura 18: La media de cambio con respecto al inicio en el FEV₁ Prebroncodilatador (L) en el tiempo en QUEST (Población general^a, eosinófilos iniciales ≥150 células/mcL, eosinófilos iniciales ≥300 células/mcL y FeNO de referencia ≥25ppb).

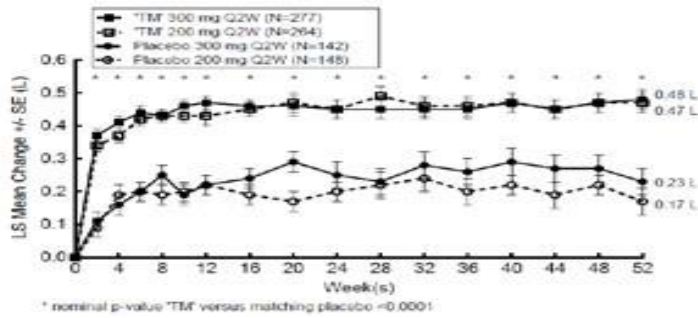
QUEST: Población general^a



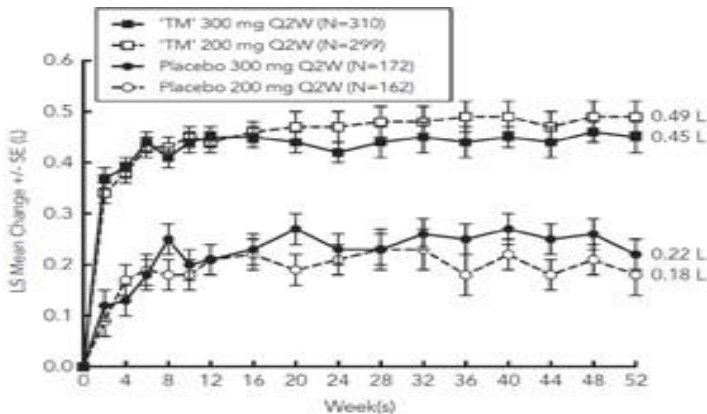
QUEST: eosinófilos iniciales ≥ 150 células/mcL



QUEST: eosinófilos iniciales ≥ 300 células/mcL



QUEST: FeNO de referencia ≥ 25 ppb



^a La población general no tiene restricciones por mínimos eosinófilos iniciales u otros biomarcadores tipo 2

Además, los pacientes tratados con Dupixent® tuvieron un cambio significativo con respecto al FEV1 posbroncodilatador inicial en la semana 12 y en la semana 52, en comparación con el placebo (Tabla 19) lo que indica que Dupixent® mejora obstrucción fija de las vías respiratorias que no responde al tratamiento de estándar de atención. La

disminución en FEV1 posbroncodilatador (pendiente de FEV1) desde la semana 4 hasta la semana 52 mejoró significativamente en ambos grupos de dosis en comparación con el placebo equivalente (0 mL/año para 200 mg y 300 mg Q2W frente a -40 mL/año para ambos placebos equivalentes).

Tabla 19: La media de cambio con respecto al inicio en el FEV₁ posbroncodilatador (L) en la Semana 12 en QUEST (Niveles en la población general y de eosinófilos iniciales en sangre ≥ 300 células/mcL)

Punto de tiempo	Tratamiento	Población general ^a			≥ 300 en circulación/mcL EOS		
		N	Δ media de MC desde el inicio	Diferencia media de MC frente al placebo (IC)	N	Δ media de MC desde el inicio L (%)	Diferencia media de MC frente al placebo (IC del 95 %)
Semana 12	Dupixent 200 mg Q2W	631	0,14 (9,1)	0,14 (0,09,0,18)	264	0,29 (17,0)	0,25 (0,18, 0,33)
	Placebo	317	0,01 (1,6)		148	0,04 (4,0)	
	Dupixent 300 mg Q2W	633	0,14 (9,3)	0,11 (0,06, 0,15)	277	0,26 (16,7)	0,20 (0,12, 0,27)
	Placebo	321	0,03 (3,1)		142	0,07 (5,1)	
Semana 52	Dupixent 200 mg Q2W	631	0,15 (9,4)	0,19 (0,14,0,24)	264	0,29 (16,8)	0,30 (0,22, 0,38)
	Placebo	317	-0,04 (-0,5)		148	-0,01 (2,0)	
	Dupixent 300 mg Q2W	633	0,14 (9,3)	0,13 (0,08, 0,18)	277	0,25 (16,0)	0,22 (0,14, 0,30)
	Placebo	321	0,01 (1,6)		142	0,03 (2,8)	

^aLa población general no tiene restricciones por mínimos eosinófilos iniciales u otros biomarcadores tipo 2

Criterios de valoración secundarios adicionales

EL ACQ-5 y AQLQ (S) se analizaron tanto a nivel de una cohorte (media de cambio con respecto al inicio) como a nivel individual (análisis de pacientes que respondieron) a las 24 semanas (DRI12544) y a las 52 semanas (QUEST). La tasa de pacientes que respondieron se definió como una mejoría en el puntaje de 0,5 o más (rango de la escala de 0-6 para ACQ-5 y 1-7 para AQLQ (S)). Se observaron mejorías en ACQ-5 y AQLQ(S) ya en la semana 2 y se mantuvieron durante 24 semanas en el estudio DRI12544 y 52 semanas en el estudio QUEST.

En los pacientes con asma con enfermedad comórbida de las vías respiratorias superiores, el tratamiento con Dupixent® también redujo los síntomas de las vías respiratorias superiores.

Los resultados para ACQ-5 y AQLQ (S) de los estudios DRI12544 y QUEST se presentan en la Tabla 20 y en la Tabla 21.

Tabla 20. Cambio medio desde el inicio en ACQ-5, AQLQ (S) y Tasas de respuesta en la semana 24 en DRI12544 (Población general^a)

PRO	Tratamiento	(N)	Cambio % de media de MC con respecto al inicio (EE)	Diferencia media de MC frente al placebo (IC del 95 %)	Tasa de sujetos que respondieron (%)	OR frente a placebo (IC del 95 %)
ACQ-5	Dupixent 200 mg Q2W	150	-1,49 (0,08)	-0,35 (-0,57, -0,14)	76,7	2,08 (1,26, 3,43)
	Dupixent 300 mg Q2W	157	-1,45 (0,08)	-0,31 (-0,52, -0,09)	72,6	1,67 (1,04, 2,70)
	Placebo	158	-1,14 (0,08)		61,4	
AQLQ(S)	Dupixent 200 mg Q2W	150	1,20 (0,09)	0,31 (0,08, 0,55)	64,0	1,72 (1,07, 2,76)
	Dupixent 300 mg Q2W	157	1,24 (0,08)	0,36 (0,12, 0,59)	65,0	1,79 (1,11, 2,87)
	Placebo	158	0,88 (0,09)		51,3	

^aLa población general no tiene restricciones por mínimos eosinófilos iniciales u otros biomarcadores tipo 2

Tabla 21. Cambio medio desde el inicio en ACQ-5, AQLQ(S) y Tasas de respuesta en la semana 52 en QUEST

PRO	Tratamiento	(N)	Cambio medio de MC desde el inicio (EE) (Población general ^a)	Diferencia media de MC frente al placebo (IC del 95 %) (Población general ^a)	Tasa de sujetos que respondieron (%)					
					(N) ^b	Población general ^a	(N)	EOS ≥150	(N)	EOS ≥300
ACQ-5	Dupixent 200 mg Q2W	631	-1,54 (0,04)	-0,39 (-0,53, -0,25)	565	69,0	395	72,9	239	74,5
	Placebo	317	-1,15 (0,06)		275	61,8	201	64,2	124	66,9
	Dupixent 300 mg Q2W	633	-1,52 (0,04)	-0,22 (-0,36, -0,08)	565	69,4	408	70,1	248	71,0
	Placebo	321	-1,30 (0,06)		290	63,4	217	64,5	129	64,3
AQLQ(S)	Dupixent 200 mg Q2W	631	1,28 (0,04)	0,29 (0,15, 0,44)	565	61,8	395	66,6	239	71,1
	Placebo	317	0,99 (0,06)		275	53,5	201	53,2	124	54,8
	Dupixent 300 mg Q2W	633	1,29 (0,04)	0,26 (0,12, 0,40)	565	61,7	408	62,0	248	64,5
	Placebo	321	1,03 (0,06)		290	56,6	217	53,9	129	55,0

^aLa población general es de libre utilización mínimos eosinófilos iniciales u otros biomarcadores tipo 2

^bLos pacientes que están en curso en el periodo de tratamiento aleatorizado de 52 semanas, se excluyen de los análisis del paciente que responde al tratamiento en la semana 52

En los pacientes con asma con enfermedad comórbida de las vías respiratorias superiores, el tratamiento con Dupixent® también redujo los síntomas de las vías respiratorias superiores. Los pacientes con asma y rinosinusitis crónica comórbida (RCC) con o sin poliposis nasal, o rinitis alérgica (RA) comórbida informaron su Calidad de vida relacionada con la salud en cuestionarios específicos de la enfermedad; la Prueba de resultados nasosinusales de 22 ítems (SNOT-22) para los pacientes con RCC y el Cuestionario estandarizado de Calidad de vida con rinoconjuntivitis (RQLQ (S) + 12) para pacientes con RA de 12 años de edad y mayores. El cambio medio desde el inicio en los puntajes totales de SNOT-22 y RQLQ(S)+12 fueron previamente especificados en los criterios de valoración de estas subpoblaciones. Se observaron mejorías en el puntaje total de SNOT-22 y RQLQ(S)+12 con Dupixent® en comparación con el placebo tan pronto como en la semana 12 y se mantuvieron durante 52 semanas.

Los resultados de SNOT-22 y RQLQ(S)+12 en el estudio QUEST se presentan en la Tabla 22.

Tabla 22. Cambio medio desde el inicio en SNOT-22 y RQLQ (S) +12 en la Semana 52 en QUEST (Población general^a)

PRO	Tratamiento	(N)	Cambio en la media de MC con respecto al inicio (EE)	Diferencia media de MC frente al placebo (IC 95%)
SNOT-22	Dupixent® 200 mg Q2W	126	-16,4 (1,65)	-11,88 (-17,59, -6,18)
	Placebo	63	-4,47 (2,44)	
	Dupixent® 300 mg Q2W	123	-17,9 (1,72)	-10,32 (-15,77, -4,87)
	Placebo	70	-7,54 (2,23)	
RQLQ(S)+12	Dupixent® 200 mg Q2W	390	-0,84 (0,05)	-0,42 (-0,61, -0,24)
	Placebo	194	-0,42 (0,08)	
	Dupixent® 300 mg Q2W	409	-0,83 (0,05)	-0,39 (-0,56, -0,21)
	Placebo	214	-0,45 (0,07)	

^aLa población general no tiene restricciones por mínimos eosinófilos iniciales u otros biomarcadores tipo 2

^bUn cambio desde el inicio de $\geq 0,5$ puntos (RQLQ(S)+12) y $\geq 8,9$ puntos (SNOT-22) constituye un cambio clínicamente significativo

Reducción de corticosteroides orales (VENTURE)

El estudio VENTURE evaluó el efecto de Dupixent® en la reducción del uso de corticosteroides orales de mantenimiento. El uso de la media inicial de corticosteroides orales fue 11,75 mg en el grupo de placebo y 10,75 mg en el grupo que recibió

Dupixent®. En comparación con el placebo, los pacientes que recibieron Dupixent® lograron mayores reducciones en la dosis de mantenimiento diaria de corticosteroides orales, mientras se continuaba con el control del asma. Los biomarcadores de inflamación de tipo 2 se pueden suprimir con el uso sistémico de los corticosteroides. Los resultados para los criterios de valoración principales y secundarios de VENTURE independientemente de los niveles de referencia de los biomarcadores inflamatorios del tipo 2, se presentan en la Tabla 23.

En este estudio clínico de 24 semanas de duración, las exacerbaciones por asma (definidas como un aumento temporal de la dosis de corticosteroides orales durante al menos 3 días) disminuyeron en un 59% en los pacientes que recibieron Dupixent® en comparación con los que recibieron placebo (tasa anual de 0,65 y 1,60 para el Dupixent® y grupo placebo, respectivamente, razón de tasas de 0,41 [95% IC: 0,26, 0,63]) y se observó una mejoría en el volumen respiratorio forzado pre-broncodilatador (FEV₁) desde el inicio hasta la semana 24, siendo mayor en los sujetos que recibieron Dupixent® en comparación con los que recibieron placebo (diferencia de la media LS para Dupixent® en comparación al placebo 0,22 L [95% IC: 0,09 a 0,34 L]. Los efectos sobre la función pulmonar, sobre la reducción del uso de esteroides orales y la exacerbación fueron similares, independientemente de los niveles basales de los biomarcadores inflamatorios tipo 2 (por Ejemplo eosinófilos en sangre, FeNO). La mejora en la función pulmonar y la reducción de la exacerbación fueron significativas tanto en los subgrupos de eosinófilos de sangre basales bajos (<150 células / mL) como en los subgrupos de eosinófilos de sangre basales más altos (> 150 células / mL). El ACQ-5 y AQLQ (S) también se evaluaron en VENTURE y mostraron mejoras similares a las de QUEST. Estos resultados fueron vistos en el contexto de la reducción del uso de OCS.

Tabla 23. Resultados de los Criterios de valoración principales y secundarios en VENTURE (Población general^a)

	Población general ^a	
	Dupixent 300 mg N=103	Placebo N=107
Criterio de valoración principal (semana 24)		
Porcentaje de reducción de OCS desde el inicio		
Media del porcentaje de reducción general desde el inicio (%)	70,1	41,9
Diferencia (% [(IC del 95 %)] (DUPIXENT frente a placebo)	28,24 (15,81, 40,67)	
Reducción porcentual media en la dosis diaria de OCS desde el inicio	100	50
Porcentaje de reducción desde el inicio del 100 %	52,4	29,0
≥90 %	55,3	30,8
≥75 %	68,9	39,3
≥50 %	79,6	53,3
>0 %	86,4	68,2
Sin reducción o ningún aumento en la dosis de OCS, o abandonó el estudio	13,6	31,8

Criterio de valoración secundario (semana 24)^b		
Proporción de pacientes que logra una reducción de la dosis de OCS hasta <5	69	33
Cociente de probabilidades (IC del 95 %)	4,48 (2,39, 8,39)	

^a La población general no tiene restricciones por mínimos eosinófilos iniciales u otros biomarcadores tipo 2

^b Cálculos del modelo mediante regresión logística
Todos los valores <0,0001

Ensayo de extensión a largo plazo (TRAVERSE)

La eficacia a largo plazo de Dupixent® en 2282 adultos y adolescentes con asma de moderada a severa y adultos con asma dependiente de corticosteroides orales, que habían participado en ensayos clínicos previos de Dupixent®, se evaluó en el estudio de extensión abierto (TRAVERSE). En este estudio, el beneficio clínico de Dupixent®, incluye la reducción de las exacerbaciones y la mejora de la función pulmonar, se mantuvo hasta las 96 semanas. En la población con asma dependiente de corticosteroides orales, hubo una reducción sostenida de las exacerbaciones y una mejoría mantenida en la función pulmonar, a pesar de la disminución continua o la interrupción de la dosis de corticosteroides orales hasta las 96 semanas. También se observó un mantenimiento similar del efecto para ACQ-5 y AQLQ (S) en la semana 48 (ver Tabla 24). También se observaron resultados consistentes en el subgrupo de pacientes con dosis altas de ICS.

Tabla 24. Tasa de exacerbaciones graves, cambio medio desde el inicio en el FEV1, ACQ-5 y AQLQ (s) Tasas de respondedores en TRAVERSE^a (niveles basales de eosinófilos en sangre ≥ 150 y ≥ 300 células / mL y FeNO ≥ 25 ppb)

<u>Tratamiento</u>	<u>EOS ≥ 150 células/mL</u>		<u>EOS ≥ 300 células/mL</u>		<u>FeNO ≥ 25 ppb</u>	
Tasa de exacerbaciones graves no ajustadas sobre la semana 96						
	<u>N</u>	<u>Tasa</u>	<u>N</u>	<u>Tasa</u>	<u>N</u>	<u>Tasa</u>
Dupixent® 300 mg Q2W	1496	0.30	905	0.27	1050	0.26
Media de cambio de inicio en FEV1 en la semana 96						
	<u>N</u>	<u>Media Δ De inicio L (%)</u>	<u>N</u>	<u>Media Δ De inicio L (%)</u>	<u>N</u>	<u>Media Δ De inicio L (%)</u>
Dupixent® 300 mg Q2W	865	0.33 (21.1)	511	0.42 (27.3)	596	0.39 (24.6)
ACQ-5 en la semana 48^b						
	<u>N</u>	<u>Tasa de respuesta %</u>	<u>N</u>	<u>Tasa de respuesta %</u>	<u>N</u>	<u>Tasa de respuesta %</u>
Dupixent® 300 mg Q2W	1412	87.3	855	88.8	998	88.7
AQLQ(S) en la semana 48^b						

	N	Tasa de respuesta %	N	Tasa de respuesta %	N	Tasa de respuesta %
<u>Dupixent® 300 mg Q2W</u>	<u>1366</u>	<u>77.8</u>	<u>829</u>	<u>81.7</u>	<u>967</u>	<u>79.1</u>

^a En el estudio TRAVERSE, los pacientes se trasladaron de los estudios fundamentales sobre el asma DRI12544 y QUEST.

^b No se recogieron ACQ-5 y AQLQ (S) después de la semana 48.

13 FARMACOCINÉTICA

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

13.1 ABSORCIÓN

Después de una dosis única subcutánea (SC) de 75-600 mg de dupilumab, la mediana de los tiempos hasta la concentración máxima en el suero ($t_{m\acute{a}x.}$) fue de 3-7 días. La biodisponibilidad absoluta de dupilumab luego de una dosis subcutánea es similar entre pacientes con DA y asma, oscila entre 61 % y 64 %, según determinó un análisis de farmacocinética (PK) de la población.

La administración de una dosis de carga única el día 1 permite alcanzar rápidamente concentraciones clínicamente efectivas en el plazo de 2 semanas.

El análisis de PK de la población determinó concentraciones en estado estable que un paciente típico debe alcanzar después de 16 semanas para la administración de la dosis cada dos semanas (Q2W) con 200 mg o 300 mg, comenzando con una dosis de carga respectiva de 400 mg o 600 mg. La media de la concentración valle en estado estacionario fue 39 mg/l en 200 mg Q2W y 70-74 mg/l en 300 mg Q2W.

El análisis de PK de la población determinó concentraciones en estado estable que un paciente típico debe alcanzar después de 13 semanas para la administración de la dosis una vez por semana (QW) con 300 mg, comenzando con una dosis de carga de 600 mg. La media de la concentración mínima en estado estable fue de 189 mg/l.

Linealidad de la dosis

Debido a la depuración no lineal, la exposición a dupilumab, según la medición del área bajo la curva de concentración/tiempo, aumenta con la dosis de una manera mayor que proporcional luego de dosis únicas de 75-600 mg.

13.2 DISTRIBUCIÓN

Se estimó un volumen de distribución de dupilumab de, aproximadamente, 4,6 l según el análisis de PK de la población, lo que indica que dupilumab se distribuye principalmente en el sistema vascular.

13.3 METABOLISMO

PI: CO_Dupilumab_200mg_InjSol_PI_L
Clean: VV-LBL-0220108
Annotated: VV-LBL-0220109

PIL ASOCIADO: NA
Clean: NA
Annotated: NA

No se realizaron estudios de metabolismo específicos debido a que dupilumab es una proteína. Se espera que dupilumab se degrade a péptidos pequeños y aminoácidos individuales.

13.4 ELIMINACIÓN

La eliminación de dupilumab está mediada por vías paralelas lineales y no lineales. En concentraciones más altas, dupilumab se elimina principalmente mediante una vía no saturable proteolítica, mientras que en concentraciones más bajas, predomina la vía de eliminación no lineal, saturable, mediada por el objetivo de IL-4R α .

Después de la última dosis en estado estable, la mediana de tiempo para que las concentraciones de dupilumab disminuyan por debajo del límite inferior de detección, determinada por el análisis de PK de la población, fue de 9 semanas para el régimen de 200 mg Q2W, 10-11 semanas para el régimen de 300 mg Q2W y 13 semanas para el régimen de 300 mg QW.

13.5 POBLACIONES ESPECIALES

Sexo

No se determinó que el sexo esté asociado con cualquier impacto clínicamente significativo en la exposición sistémica de dupilumab según el análisis de PK de la población.

Edad

No se determinó que la edad esté asociada con cualquier impacto clínicamente significativo en la exposición sistémica de Dupixent® según el análisis de PK de la población.

Pacientes adultos mayores

De los 1472 pacientes con dermatitis atópica expuestos a Dupixent® en un estudio de fase 2 de determinación del intervalo de dosis o estudios de fase 3 controlados con placebo, un total de 67 tenían 65 años o más. Aunque no hubo diferencias en la seguridad o la eficacia observada entre pacientes de edad avanzada y más jóvenes con dermatitis atópica, la cantidad de pacientes de más de 65 años no es suficiente para determinar si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes.

De los 1977 sujetos con asma expuestos a Dupixent®, un total de 240 sujetos tenían 65 años o más y 39 pacientes tenían 75 años o más. La eficacia y la seguridad en este grupo de edad fue similar a la población general del estudio.

Pacientes pediátricos

Dermatitis Atópica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de Dupixent® en pacientes pediátricos de 6 años o más con dermatitis atópica de moderada a grave. El uso de Dupixent® en este grupo de edad está respaldado por el estudio AD-1526, que incluyó a 251 adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a grave y el estudio AD-1652, que

incluyó a 367 pacientes pediátricos de 6 a 11 años. con dermatitis atópica severa. El uso está respaldado por el estudio AD-1434, que incluyó a pacientes que habían completado AD-1526 (136 moderados y 64 graves en el momento de la inclusión en el estudio AD-1434) y pacientes que habían completado el estudio AD-1652 (110 moderados y 72 graves en el momento de la inscripción). el momento de la inscripción en el estudio AD-1434). La seguridad y eficacia fueron generalmente consistentes entre pacientes pediátricos, adolescentes y adultos. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos (<6 años) con dermatitis atópica.

Para pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica que reciben cada dos semanas (Q2W) 200 mg (<60 kg) o 300 mg (≥60 kg), la media±SD de concentración mínima en estado estacionario fue 54,5 ± 27,0 mg/L.

Para niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica que reciben cada dos semanas (Q2W) dosis con 200 mg (≥30 kg) o dosis cada cuatro semanas (Q4W) con 300 mg (<30 kg), media±SD en estado estacionario la concentración mínima fue de 86,0 ± 34,6 mcg/mL y 98,7 ± 33,2 mcg/mL, respectivamente.

La farmacocinética de Dupilumab en pacientes pediátricos (<6 años de edad) con dermatitis atópica no ha sido establecida completamente.

Asma

Se inscribió un total de 107 adolescentes de 12 a 17 años con asma de moderada a severa en el estudio QUEST y recibieron 200 mg (N=21) o 300 mg (N = 18) de Dupixent® (o placebo equivalente ya sea de 200 mg [N = 34] o 300 mg [N = 34]) cada dos semanas. La eficacia con respecto a las exacerbaciones del asma y la función pulmonar se observó tanto en adolescentes y adultos. Para ambas dosis de 200 mg y 300 mg cada dos semanas, se observaron mejorías significativas en FEV1 (Cambio medio de MC desde el inicio en la semana 12) (0,36 l y 0,27 L, respectivamente). Para la dosis de 200 mg cada dos semanas, los pacientes tuvieron una reducción en la tasa de exacerbaciones graves que fue congruente con los adultos.

La seguridad y eficacia a largo plazo de Dupixent® se evaluó en 89 pacientes adolescentes que se registraron en un estudio abierto de extensión en asma moderada a severa (TRAVERSE). En este estudio, los pacientes fueron seguidos por hasta 96 semanas, lo que resultó en una exposición acumulada de 99 pacientes-año a Dupixent®. El perfil de seguridad de Dupixent® en TRAVERSE fue coherente con el perfil de seguridad observado en los estudios fundamentales del asma por hasta 52 semanas de tratamiento. No se identificaron reacciones adversas adicionales. En este estudio, el beneficio clínico de Dupixent®, incluida la reducción de las exacerbaciones y la mejora de la función pulmonar observada en los estudios pivotaes de asma, se mantuvo hasta 96 semanas.

Todavía no se ha estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos (<12 años) con asma.

El perfil de acontecimientos adversos en adolescentes fue en general similar a la de los adultos.

La media (\pm DE) de las concentraciones mínimas de dupilumab en estado estable fueron $46,7 \pm 26,9$ mcg/ml y $107 \pm 51,6$ mcg/ml, respectivamente, para 200 mg o de 300 mg administrados cada dos semanas.

Raza

No se determinó que la raza esté asociada con cualquier impacto clínicamente significativo en la exposición sistémica de dupilumab según el análisis de PK de la población.

Insuficiencia hepática

No está previsto que dupilumab, como anticuerpo monoclonal, tenga una eliminación hepática significativa. No se realizaron estudios clínicos para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dupilumab.

Insuficiencia renal

No está previsto que dupilumab, como anticuerpo monoclonal, tenga una eliminación renal significativa. No se realizaron estudios clínicos para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dupilumab. El análisis de PK de la población no identificó que la insuficiencia renal leve o moderada tenga una influencia clínicamente significativa en la exposición sistémica de dupilumab. No se dispone de datos sobre pacientes con deficiencia renal grave.

Peso corporal

No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal en pacientes con asma de 12 años de edad y mayores y en adultos con dermatitis atópica.

En pacientes entre 6 y 17 años de edad con dermatitis atópica, la dosis recomendada es 300 mg cada cuatro semanas (15 kg a <30 kg), 200 mg cada dos semanas (30 kg a <60 kg) y 300 mg cada dos semanas (\geq 60 kg).

14 DATOS DE SEGURIDAD NO CLÍNICOS

Dupilumab no interactúa adecuadamente con la IL-4R α no humana de animales que se usa típicamente para la evaluación preclínica de la toxicología, el embarazo, la lactancia o la fertilidad. Por consiguiente, algunas de estas evaluaciones se llevaron a cabo usando anticuerpos sustitutos contra la IL-4R α de monos y ratones.

14.1 FARMACOLOGÍA ANIMAL

El dupilumab se une con alta afinidad a la IL-4R α humana e inhibe la señalización mediada por IL-4 e IL-13 in vitro e in vivo. La administración de dupilumab conduce a una reducción en la inflamación tipo 2 (incluido Th2) en diferentes modelos de ratón con ratones que expresan IL-4R α e IL-4 humanos. En el modelo de inflamación por alérgenos ácaros del polvo hogareño (HDM), dupilumab disminuye los niveles circulantes de la IgE y

la IgG1 específica para alérgenos, reduce la infiltración pulmonar de eosinófilos y reduce la metaplasia de las células calciformes en este modelo de inflamación inducida tipo 2 (incluido Th2).

14.2 TOXICIDAD AGUDA

No se llevaron a cabo estudios de toxicología de dosis única.

14.3 TOXICIDAD CRÓNICA

No se observó toxicidad limitante de la dosis o del órgano objetivo en estudios de toxicología de dosis repetida de hasta 5 semanas de duración en ratones y de hasta 6 semanas de duración en macacos cangrejeros llevados a cabo con anticuerpos sustitutos. El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) fue la dosis más alta administrada en estos estudios (200 mg/kg/semana en ratones y 100 mg/kg/semana en monos). Los niveles del fármaco en suero en estas dosis fueron suficientes para saturar por completo la IL-4R α en ambas especies.

No se observaron efectos adversos en monos usando un anticuerpo sustituto contra la IL-4R α cuando se administró de manera subcutánea en dosis de hasta 100 mg/kg/semana durante 26 semanas. No se han realizado estudios de toxicología en jóvenes con dupilumab o cualquiera de sus sustitutos.

14.4. CARCINOGENICIDAD

No se realizaron estudios de carcinogenicidad con dupilumab. Una evaluación de la evidencia disponible relacionada con la inhibición de la IL-4R α y datos de toxicología en animales con anticuerpos sustitutos no sugiere que dupilumab aumente el riesgo de cáncer.

14.5. MUTAGENICIDAD

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

14.6. GENOTOXICIDAD

No se realizaron estudios de genotoxicidad.

14.7. TERATOGENICIDAD

Durante un estudio de toxicología reproductiva y desarrollo realizado en monos con un anticuerpo sustituto específico para la IL-4R α del mono, no se observaron anomalías fetales en dosis que saturan la IL-4R α . La tasa general de pérdida del embrión/feto durante la gestación fue de 5 a 20 (25 %) en los animales del grupo de control, de 10 a 20

(50 %) en los animales tratados con dosis de 25 mg/kg/semana y de 3 a 18 (17 %) en los animales tratados con 100 mg/kg/semana. La exposición a 25 mg/kg/semana o superior fue de al menos 5 veces por encima de la concentración necesaria para saturar los receptores de la IL-4R α . La tasa de pérdida del embrión/feto observada en animales del grupo de control en otros estudios realizados en el laboratorio fue de 7 % a 39 %. Las concentraciones de los anticuerpos sustitutos observadas en las crías de mono en el momento del nacimiento fueron comparables con los observados en el suero materno, lo que indica que los anticuerpos sustitutos, como otros anticuerpos de IgG, atraviesan la barrera placentaria. No hubo efectos adversos de los anticuerpos sustitutos en monos maternos con dosis de hasta 100 mg/kg/semana (la dosis más alta administrada). Los niveles del fármaco en suero alcanzados durante este estudio fueron suficientes para saturar la IL-4R α completamente en los monos en todas las dosis.

Se llevó a cabo un estudio del desarrollo prenatal y posnatal optimizado en el cual macacos cangrejeros preñados se trataron con un anticuerpo sustituto contra la IL-4R α , en dosis de hasta 100 mg/kg/semana una vez por semana durante alrededor de 21 semanas, desde el día 20 de la gestación hasta el nacimiento natural aproximadamente.

No se observaron efectos adversos en animales maternos o sus crías hasta 6 meses posteriores al parto/posteriores al nacimiento. Los niveles del fármaco alcanzados durante este estudio fueron suficientes para saturar la IL-4R α completamente en los monos. Se observaron concentraciones mensurables del anticuerpo sustituto en el suero de mono en crías de mono, lo que indica que este anticuerpo, como otros anticuerpos de la IgG, atraviesa la barrera placentaria. Se consideró que el nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) para la toxicidad materna y del desarrollo fue de 100 mg/kg/semana, la dosis administrada más alta.

14.8. ALTERACIÓN DE LA FERTILIDAD

Los estudios de fertilidad llevados a cabo en ratones machos y hembras usando un anticuerpo sustituto contra la IL-4R α no mostraron una alteración de la fertilidad. El nivel sin efectos observados (no observed effect level, NOEL) fue la dosis máxima estudiada, 200 mg/kg/semana administrada de manera subcutánea.

15 INCOMPATIBILIDADES/COMPATIBILIDADES

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros productos medicinales.

16 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y VENCIMIENTO

Almacenar refrigerado a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F) en la caja original para protegerlo de la luz.

No lo congele.

No exponer al calor.

No agitar

No usar después de la fecha de vencimiento impresa en la caja y en la etiqueta del envase.

17 PREPARACIÓN Y MANIPULACIÓN

El paciente puede autoinyectarse Dupixent®, o el cuidador puede administrar Dupixent® después de haber recibido orientación por parte de un profesional de atención médica sobre una técnica de inyección subcutánea adecuada.

Los productos farmacéuticos parenterales deben ser revisados de forma visual para verificar la presencia de partículas y decoloración antes de su administración. La solución no debe usarse si presenta decoloración o contiene partículas visibles.

Se debe permitir que la jeringa prellenada con 300 mg con sistema de seguridad o la jeringa prellenada alcancen la temperatura ambiente. Para ello, se debe esperar 45 minutos antes de inyectar Dupixent®.

Se debe permitir que la jeringa prellenada con 200 mg con sistema de seguridad alcance la temperatura ambiente. Para ello, se debe esperar 30 minutos antes de inyectar Dupixent®.

De ser necesario, las jeringas prellenadas pueden mantenerse a temperatura ambiente hasta 25 °C (77 °F) durante un máximo de 14 días. No almacenar a más de 25 °C (77 F). Después de retirarlo del refrigerador, Dupixent® debe usarse dentro de 14 días o desecharse.

La jeringa prellenada no se debe exponer al calor ni a la luz solar directa.

Se debe desechar todo producto farmacéutico no utilizado o el material de desecho de conformidad con los requisitos locales.



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

CONDICIÓN DE VENTA: Venta con fórmula médica

CCDS V10.0 LRC 21.11.2019
CCDS V11.0 LRC 13.02.2020
CCDS V12.0 LRC 09.04.2020
CCDS V13.0 LRC 28.05.2020
CCDS V15.0 LRC 14.01.2021

Revisión: Abril 2021

PI: CO_Dupilumab_200mg_InjSol_PI_L
Clean: VV-LBL-0220108
Annotated: VV-LBL-0220109

PIL ASOCIADO: NA
Clean: NA
Annotated: NA

Información Prescriptiva e Inserto:CCDS V15 LRC 14.01.2021_Revisión Local: Abril 2021

**DUPIXENT® 300mg
(Dupilumab)**

1. DESCRIPCIÓN

1.1. INGREDIENTE ACTIVO

Dupilumab® es un anticuerpo monoclonal completamente humano que inhibe la señalización de la interleucina 4 y de la interleucina 13 uniéndose específicamente a la subunidad IL-4R α compartida por los complejos receptores de la IL-4 y de la IL-13.

Dupilumab® inhibe la señalización de la IL-4 mediante el receptor tipo I (IL-4R α / γ c) y la señalización de la IL-4 y de la IL-13 mediante el receptor tipo II (IL-4R α /IL-13R α).

Dupilumab se produce mediante tecnología de ADN recombinante en un cultivo de suspensión celular de ovario de hámster chino.

Dupilumab es un heterotetrámero covalente que consiste en dos cadenas pesadas humanas ligadas por disulfuro, cada una de las cuales está ligada de forma covalente mediante un enlace de disulfuro a una cadena liviana kappa humana. Hay solamente un sitio de N-glucosilación en cada cadena pesada, ubicado dentro del dominio CH2 de la región constante Fc de la molécula. La cadena pesada de Dupixent® tiene una región constante de isotipo G4^P de la inmunoglobulina (inmunoglobulina, Ig). La IgG4^P es una región constante de IgG4 con solamente una sustitución de aminoácidos en la región bisagra que recrea la secuencia bisagra de IgG1 para estabilizar la formación de dímeros de IgG4. Los dominios variables de las cadenas pesadas y livianas se combinan para formar el sitio de unión de la IL-4R α dentro del anticuerpo.

Dupilumab tiene un peso molecular de 147 kDa aproximadamente.

1.2. CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA

Inmunomoduladores, inhibidores de la interleucina.

Código ATC: D11AH05

1.3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inyección subcutánea en una jeringa prellenada con sistema de seguridad, de un solo uso.

Solución incolora a amarillo pálido, transparente a levemente opalescente, libre de partículas visibles.

1.4. COMPOSICIÓN

Jeringa prellenada de 300 mg

Cada jeringa prellenada de un solo uso con sistema de seguridad contiene 300 mg de dupilumab en una solución de 2 ml (150mg/ml).

Excipientes:

Cada jeringa prellenada suministra 300 mg de dupilumab en 2 ml, que también contienen L-arginina clorhidrato (25 mM), L-histidina/L-histina clorhidrato monohidrato (20 mM), polisorbato 80 (0,2 % [p/v]), acetato de sodio trihidrato/ácido acético glacial (12,5 mM), sacarosa (5 % [p/v]) y agua para inyección, ajustada a un pH de 5,9

1.5. NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Jeringa prellenada de 300 mg con sistema de seguridad

Dupixent® se suministra como solución estéril, sin conservantes, transparente a levemente opalescente, incolora a amarillo pálido para inyección subcutánea. Dupixent® se proporciona como dosis única en una jeringa prellenada de vidrio transparente tipo I siliconizado de 2 ml con una aguja de acero inoxidable fija integrada calibre 27 de pared delgada de ½ pulgada y sistema de seguridad pasivo. La tapa de la aguja no está fabricada con látex de caucho natural.

Cada jeringa prellenada está diseñada para administrar 300 mg de Dupixent® en una solución de 2 ml (150 mg/ml).

2. INDICACIONES

Dupixent® está indicado para las siguientes enfermedades inflamatorias tipo 2:

Dermatitis atópica: Dupixent® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes de 12 años o mayores con dermatitis atópica de moderada a severa, cuya enfermedad no está controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Asma: Dupixent® está indicado en adultos como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN): Dupixent® está indicado como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

3. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

3.1. GENERAL

Vía de administración

Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

Pacientes pediátricos y Adolescentes (de 6 a 17 años de edad)

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes pediátricos y adolescentes de 6 a 17 años de edad se especifica en la tabla 1:

Tabla 1: Dosis de Dupixent® para administración subcutánea en pacientes pediátricos y adolescentes de 6 a 17 años de edad con dermatitis atópica

Peso corporal	Dosis inicial	Dosis subsiguientes
15 o menos de 30Kg	600mg (2 inyecciones de 300mg)	300mg cada 4 semanas (Q4W)
30 o menos de 60 Kg	400 mg (2 inyecciones de 200 mg)	200 mg cada 2 semanas (Q2W)
60 kg o más	600 mg (2 inyecciones de 300 mg)	300 mg cada 2 semanas (Q2W)

Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico

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

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

Asma

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos es:

Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas.

La dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada dos semanas basándose en la evaluación del médico.

· Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) seguidas de 300 mg administrados cada dos semanas para pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales o con dermatitis atópica moderada a severa comórbida, o adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal severa comórbida para lo cual Dupixent® está indicado.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 300 mg, seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

3.2. DOSIS OMITIDA:

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

3.3. POBLACIONES ESPECIALES

Pacientes pediátricos

Dermatitis atópica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 6 años con dermatitis atópica.

Asma

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con asma menores de 18 años.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

La RSCcPN por lo general no se produce en niños. La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos con RSCcPN menores de 18 años de edad no se han establecido.

Pacientes adultos mayores

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

Insuficiencia hepática

No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave.

Peso

No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal en pacientes con asma ni en adultos con dermatitis atópica o RSCcPN.

En pacientes entre los 6 y 17 años con dermatitis atópica, la dosis recomendada es de 300 mg Q4W (15 Kg a <30 Kg), 200 mg Q2W (30 Kg a <60 Kg), y 300 mg Q2W (≥60 Kg).

3.4 ADMINISTRACIÓN

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 600 mg, administre dos inyecciones de 300 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 400 mg, administre dos inyecciones de 200 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Dupixent® está previsto para el uso según las instrucciones de un proveedor de atención médica. Un paciente puede autoinyectarse Dupixent®, o bien su cuidador puede hacerlo. Proporcione la capacitación adecuada a los pacientes o cuidadores acerca de la preparación y la administración de Dupixent® antes del uso, de acuerdo con las Instrucciones de uso (IFU).

Dupixent® se autoadministra mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen, salvo las 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo, con una jeringa prellenada de un solo uso. Si otra persona administra la inyección, también puede usarse la parte superior del brazo.

Se recomienda cambiar el lugar de inyección en cada aplicación.

Dupixent® no debe inyectarse sobre la piel sensible, dañada, o si tiene moretones o cicatrices.

4. CONTRAINDICACIONES

Dupixent® está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Reacciones de hipersensibilidad**

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero y angioedema.

Eventos relacionados con Conjuntivitis y Queratitis

Se ha informado eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis con Dupixent®, predominantemente en pacientes con dermatitis atópica. Algunos pacientes informaron alteraciones visuales (por ejemplo, visión borrosa) asociadas con conjuntivitis o queratitis. Los

pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica. Los pacientes tratados con Dupixent® que desarrollen conjuntivitis que no se resuelva después del tratamiento estándar o signos y síntomas que sugieran queratitis deben someterse a un examen oftalmológico, según corresponda.

Condiciones Eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides.

Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Fueron reportados casos de neumonía eosinofílica en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma y casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA) con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de RSCcPN así como también en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo de RSCcPN. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópicas o RSCcPN que tienen asma comórbida que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Al suspender el tratamiento con Dupixent®, considere los efectos potenciales sobre otras afecciones atópicas.

Vacunaciones

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

6. INTERACCIONES

6.1. Vacunas de virus vivos:

Dupixent® no se ha estudiado con vacunas de virus vivos. No se deben administrar vacunas de virus vivos junto con Dupixent®.

6.2. Vacunas inactivadas:

Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacunación en un estudio donde se trataron pacientes con dermatitis atópica una vez por semana durante 16 semanas con 300 mg de dupilumab. Después de 12 semanas de administración de dupilumab, se vacunó a los pacientes con una vacuna Tdap (dependiente de los linfocitos T, Adacel®) y con una vacuna antimeningocócica de polisacáridos (independiente de los linfocitos T, Menomune®), y se evaluaron las respuestas inmunitarias 4 semanas después. Las respuestas de los anticuerpos a la vacuna antitetánica y a la vacuna antimeningocócica de polisacáridos fueron similares en pacientes tratados con dupilumab y con placebo. No se observaron interacciones adversas entre cualquiera de las vacunas inactivadas y dupilumab en el estudio.

6.3. Interacciones con sustratos para CYP450:

En un estudio clínico de pacientes con dermatitis atópica, se evaluaron los efectos de dupilumab en la farmacocinética de los sustratos de CYP. Los datos recopilados de este estudio no indicaron un efecto clínicamente relevante de dupilumab en la actividad de CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9.

6.4. Uso con otros medicamentos para el tratamiento del asma:

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

7. EMBARAZO

Se dispone de una cantidad limitada de datos acerca del uso de dupilumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva (consulte la sección 14.7- Teratogenicidad). Dupixent® debe usarse durante el embarazo únicamente si el posible beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

8. LACTANCIA

Se desconoce si dupilumab se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos pueden excretarse en la leche humana, habrá que decidir si se interrumpe la lactancia o se suspende la terapia con Dupixent®, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el hijo y el beneficio de la terapia para la mujer.

9. CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS O REALIZACIÓN DE OTRAS TAREAS PELIGROSAS

Dupixent® no influye, o influye de manera insignificante, en la capacidad para conducir vehículos u operar máquinas.

10. REACCIONES ADVERSAS

10.1. DERMATITIS ATÓPICA

Adultos

En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent® 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent® durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (AD) de moderada a grave. La población del estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

Se evaluó la seguridad de Dupixent® con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (CHRONOS). Se trató a un total de 740 pacientes durante un máximo de 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W (cada 2 semanas), del 1,5 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW (una vez por semana) y 1,9 % del grupo de placebo. Un paciente que recibía Dupixent® suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa: conjuntivitis alérgica.

En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS, del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW + TCS y del 7,6 % del grupo de placebo + TCS.

Tres pacientes que recibían Dupixent® suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente).

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® durante las primeras 16 semanas del tratamiento en estudios controlados con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas con Dupixent® que ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes con dermatitis atópica tratados hasta la semana 16 en estudios controlados con placebo

Reacción adversa	Dupixent® Monoterapia ^a			Dupixent® + TCS ^b		
	Placebo N = 517 (%)	Dupixent® 300 mg Q2W N = 529 n (%)	Dupixent® 300 mg QW N = 518 n (%)	Placebo + TCS N = 315 n (%)	Dupixent® 300 mg Q2W + TCS N = 110 n (%)	Dupixent® 300 mg QW + TCS N = 315 n (%)
Reacciones en la zona de inyección	28 (5,4 %)	51 (9,6 %)	72 (13,9 %)	18 (5,7 %)	11 (10,0 %)	50 (15,9 %)
Conjuntivitis alérgica	5 (1,0 %)	16 (3,0 %)	12 (2,3 %)	10 (3,2 %)	7 (6,4 %)	22 (7,0 %)
Blefaritis	1 (0,2 %)	2 (0,4 %)	6 (1,2 %)	2 (0,6 %)	5 (4,5 %)	8 (2,5 %)
Conjuntivitis	3 (0,6 %)	21 (4,0 %)	20 (3,9 %)	1 (0,3 %)	0	1 (0,3 %)
Herpes bucal	8 (1,5 %)	20 (3,8 %)	13 (2,5 %)	5 (1,6 %)	3 (2,7 %)	8 (2,5 %)
Prurito ocular	1 (0,2 %)	3 (0,6 %)	2 (0,4 %)	2 (0,6 %)	2 (1,8 %)	9 (2,9 %)
Conjuntivitis bacteriana	2 (0,4 %)	7 (1,3 %)	8 (1,5 %)	2 (0,6 %)	1 (0,9 %)	6 (1,9 %)
Ojo seco	0	1 (0,2 %)	6 (1,2 %)	1 (0,3 %)	2 (1,8 %)	3 (1,0 %)
Herpes simple ^c	4 (0,8 %)	9 (1,7 %)	4 (0,8 %)	1 (0,3 %)	1 (0,9 %)	4 (1,3 %)
Eosinofilia	2 (0,4 %)	9 (1,7 %)	1 (0,2 %)	0	1 (0,9 %)	1 (0,3 %)

^a Datos de seguridad de un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis, y de los estudios SOLO 1 y SOLO 2.

^b Datos de seguridad del estudio CHRONOS. Los pacientes recibían terapia de base con TCS.

^c En estudios clínicos, los casos de herpes simple eran mucocutáneos, por lo general de gravedad entre leve y moderada, y no incluyeron eccema herpético. Se informaron casos de eccema herpético por separado, y la incidencia fue más baja en pacientes tratados con Dupixent® en comparación con placebo.

El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS hasta la semana 52 coincide con el perfil de seguridad observado en la semana 16.

Las reacciones adversas se describen por el sistema de clase de órgano y frecuencia usando la siguiente convención: Muy frecuente $\geq 10\%$; frecuente ≥ 1 y $\leq 10\%$; poco frecuente $\geq 0,1$ y < 1 %, rara $\geq 0,01$ y $< 0,1$ %; muy rara $< 0,01$ %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 3: Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de dermatitis atópica^a

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Conjuntivitis (4%) Herpes oral (3,8%) Conjuntivitis bacterial (1,9%) Herpes simple ^b (1,7%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático.	Frecuente	Eosinofilia (1,7%)
Trastornos oculares	Frecuente	Conjuntivitis alérgica (7,0%) Prurito ocular (2,9%) Blefaritis (4,5%) Ojo seco (1,8%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Reacción en el sitio de inyección (15,9%)

^a Datos combinados de los estudios clínicos de monoterapia controlada con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y fase 2, datos del estudio de rango de dosis) y estudio de terapia concomitante con TCS controlada con placebo (CHRONOS) en Dermatitis Atópica, pacientes expuestos a 300 mg cada dos semanas o 300 mg una vez a la semana, con o sin corticosteroides tópicos, hasta por 16 semanas.

^b En los estudios clínicos, los casos de herpes simple fueron mucocutáneos, generalmente de gravedad leve a moderada, y no incluye eczema herpético. Los casos de eccema herpético fueron reportados por separado y la incidencia fue numéricamente más baja en los pacientes tratados con Dupixent® en comparación con el placebo.

Adolescentes (12 a 17 años de edad)

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

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio de extensión abierto en pacientes de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1434). El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes seguidos durante la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica. Pacientes pediátricos (6 a 11 años de edad)

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 367 pacientes de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica severa (AD-1652). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios en adultos y adolescentes con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® +TCS fue evaluada en un estudio de extensión abierto en 368 pacientes entre 6 y 11 años de edad con dermatitis atópica (AD-1434). Entre los pacientes que participaron en este estudio, 110 (29,9%) tenían dermatitis atópica moderada y 72 (19,6%) severa al momento de la inscripción en el estudio AD-1434. El perfil de seguridad de Dupixent® +TCS en pacientes en seguimiento hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® +TCS observado en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

10.2. ASMA

Se evaluó un total de 2888 pacientes adolescentes y adultos con asma de moderada a grave en 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves el año previo a la inscripción, a pesar del uso habitual de corticosteroides inhalados de medio a alto más un controlador adicional de (DRI12544 y QUEST). Se inscribió un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibían una dosis alta de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una media de edad de 48,1 años, el 63,4 % era de sexo femenino, el 81,9 % era de raza blanca, el 12,5 % eran asiáticos, el 4,4 % era de raza negra, el 76,9 % informó infecciones atópicas comórbidas tales como, rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14,5 %), rinosinusitis crónica (17,3 %), poliposis nasal (12,3 %), dermatitis atópica (9,7 %) y alergia a los alimentos (8,5 %).

Dupixent® 200 mg o de 300 mg se administró por vía subcutánea cada dos semanas, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 3,2 % del grupo de 200 mg de Dupixent® Q2W, del 6,1 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y del 4,3 % del grupo de placebo.

La tabla 4 resume las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia de al menos el 3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y a mayor velocidad que en sus respectivos grupos de comparador en los estudios DRI12544 y QUEST.

La frecuencia de las reacciones adversas se describe en la siguiente convención: Muy frecuente ≥ 10 %; frecuente ≥ 1 y ≤ 10 %; poco frecuente $\geq 0,1$ y < 1 %, rara $\geq 0,01$ y $< 0,1$ %; muy rara $< 0,01$ %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 3 % de los grupos de Dupixent® en DRI12544 y QUEST

Reacción adversa	DRI12544 y QUEST		
	Dupixent 200 mg Q2W N=779 n (%)	Dupixent 300 mg Q2W N=788 n (%)	Placebo N=792 n (%)
Eritema en el lugar de la inyección	97 (12,5 %)	132 (16,8 %)	47 (5,9 %)
Edema en el lugar de la inyección	27 (3,5 %)	48 (6,1 %)	8 (1,0 %)
Prurito en el lugar de la inyección	31 (4,0 %)	43 (5,5 %)	9 (1.1%)

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio abierto de extensión en 2282 pacientes de 12 años o más con asma moderada a severa (TRAVERSE). En este estudio, los pacientes fueron seguidos por hasta 96 semanas, resultando 3169 pacientes-año en una exposición acumulada a Dupixent®. El perfil de seguridad de Dupixent® en TRAVERSE fue consistente con el perfil de seguridad observado en estudios pivotaes de asma por hasta 52 semanas de tratamiento. No se identificaron reacciones adversas adicionales.

Tabla 5. Lista de reacciones adversas n estudios clínicos de asma

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</i>	Muy frecuente	Eritema en el sitio de inyección (14,6%)
	Frecuente	Edema en el sitio de inyección (4,8%)
	Frecuente	Prurito en el sitio de inyección (4,7%)

10.3. RINOSINUSITIS CRÓNICA CON POLIPOSIS NASAL

Se evaluó a un total de 722 pacientes adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) en 2 ensayos aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (SINUS-24 y SINUS-52).

El grupo de seguridad consistió en datos de las primeras 24 semanas de tratamiento.

En el grupo de seguridad, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue de 2,0 % del grupo de Dupixent® 300 mg C2S y 4,6 % del grupo de placebo. En la Tabla 6 se resumen las reacciones adversas que se produjeron con una tasa de al menos el 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® y con una tasa mayor que en sus respectivos grupos de comparador en SINUS-24 y SINUS-52.

Tabla 6: Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 1 % del grupo de Dupixent® en SINUS-24 y SINUS-52 y mayor que el placebo (grupo de seguridad de 24 semanas)

Reacción adversa	SINUS-24 y SINUS-52	
	Dupixent® 300 mg Q2W N = 440 n (%)	Placebo N = 282 n (%)
Reacciones en el lugar de la inyección ^a	20 (4,5 %)	6 (2,1 %)
Conjuntivitis	6 (1,4 %)	0 (0 %)

^a Entre las reacciones en el lugar de la inyección se incluyen reacciones en el lugar de la inyección e hinchazón

El perfil de seguridad de Dupixent® hasta la semana 52 fue generalmente congruente con el perfil de seguridad observado en la semana 24.

Tabla 7. Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de la RSCcPN

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuente	Conjuntivitis (1,4 %)
<i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</i>	Frecuente	Reacción en el lugar de inyección (3,4 %) Hinchazón en el lugar de inyección (1,4 %)

10.4. DESCRIPCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS SELECCIONADAS:

Hipersensibilidad

Se ha informado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero. **Eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis**

Los eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o se estaban recuperando durante el período de tratamiento. Entre los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis y queratitis fue baja y similar entre Dupixent® y placebo. En pacientes con RSCcPN, la frecuencia de conjuntivitis fue baja, aunque la frecuencia en el grupo Dupixent® fue mayor que en el grupo placebo. No se reportaron casos de queratitis en el programa de desarrollo de RSCcPN.

Eosinófilos

Los pacientes tratados con Dupixent® presentaron un mayor aumento inicial medio con respecto al basal en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron a los niveles casi basales durante el tratamiento del estudio. Los recuentos de eosinófilos continuaron disminuyendo por debajo del valor inicial durante el estudio abierto de extensión en pacientes con asma.

En todas las indicaciones, la incidencia de eosinofilia emergente al tratamiento (≥ 500 células/mcL) fue similar en los grupos de Dupixent® y de placebo. Se informó eosinofilia emergente al tratamiento (≥ 5.000 células/mcL) en < 2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y $< 0,5$ % en pacientes tratados con placebo.

Infecciones

En dermatitis atópica, asma y RSCcPN, la tasa de infecciones graves fue similar entre los pacientes tratados con Dupixent® y los tratados con placebo.

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones o infecciones graves con Dupixent® en comparación con placebo en estudios clínicos de dermatitis atópica. Se informaron infecciones graves en el 0,5 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,0 % de los pacientes tratados con placebo, en estudios clínicos con monoterapia de 16 semanas. Se informaron infecciones graves en el 0,2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo, en el estudio CHRONOS de 52 semanas.

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

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones con Dupixent® en comparación con placebo en el grupo de seguridad de los estudios clínicos de RSCcPN. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se informaron infecciones graves en 0,7 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1 % de los pacientes tratados con placebo. En el estudio SINUS-52 de 52 semanas, se informaron infecciones graves en el 1,3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y 1,3 % de los pacientes tratados con placebo.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

Aproximadamente 5 % de los pacientes con dermatitis atópica, asma o RSCcPN que recibieron Dupixent® 300 mg cada dos semanas durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibody, ADA) a dupilumab; aproximadamente 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2 % tuvieron anticuerpos neutralizantes. Resultados similares fueron observados en pacientes pediátricos (6 a 11 años de edad) con dermatitis atópica

quienes recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas o 300mg cada 4 semanas por 16 semanas.

Aproximadamente el 16% de pacientes adolescentes con dermatitis atópica quienes recibieron Dupixent® 300 mg o 200mg cada dos semanas por 16 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 3 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 5 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9 % de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Independientemente de la edad de la población, aproximadamente del 2 al 4 % de los pacientes en los grupos de placebo fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 1 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

En general, las respuestas de ADA no estuvieron asociadas con impacto en la exposición, la seguridad, o la eficacia de Dupixent®. Menos del 1% de los pacientes que recibieron Dupixent® en regímenes de dosificación aprobados, presentó respuestas de ADA de títulos más altos, asociadas con disminución de la exposición y la eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero (< 0,1 %) asociado con altos niveles de ADA.

La incidencia observada de respuestas de ADA y actividad neutralizante persistentes, en el ensayo, depende en mayor medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo usado. Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente en particular. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Dupixent® y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

10.5 Experiencia post-comercialización

Se ha informado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Dupixent®. Las reacciones adversas se derivan de reportes espontáneos y, por lo tanto, la frecuencia es “no conocida” (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles).

- Trastornos del sistema inmunológico:
 - Angioedema
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
 - Erupción facial
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
 - Artralgia
- Trastornos oculares:
 - Queratitis, queratitis ulcerosa

11. SOBREDOSIS

11.1. SIGNOS Y SÍNTOMAS

En estudios clínicos, no se identificaron problemas de seguridad con dosis únicas intravenosas de hasta 12 mg/kg.

11.2. TRATAMIENTO

No hay un tratamiento específico para la sobredosis de Dupixent®.

En caso de sobredosis, monitoree al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas, e inicie el tratamiento sintomático adecuado inmediatamente.

12. FARMACODINÁMICA

12.1. MODO DE ACCIÓN/CARACTERÍSTICAS FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de acción

Dupixent® es un anticuerpo monoclonal recombinante humano IgG4 que inhibe la señalización de la interleucina 4 y de la interleucina 13 uniéndose específicamente a la subunidad IL-4R α compartida por los complejos receptores de la IL-4 y de la IL-13. Dupixent® inhibe la señalización de la IL-4 mediante el receptor tipo I (IL-4R α / γ c) y la señalización de la IL-4 y de la IL-13 mediante el receptor tipo II (IL-4R α /IL-13R α).

La IL-4 y la IL-13 son citocinas tipo 2 claves (incluidos los Th2) involucradas en enfermedades atópicas.

La inflamación tipo 2 desempeña un papel importante en la patogénesis varias de las enfermedades atópicas incluido el asma, en las que contribuye a la limitación del flujo de aire y aumenta el riesgo de exacerbaciones. IL-4 e IL-13 actúan como factores importantes de la inflamación tipo 2 al activar múltiples tipos de células (p. ej. mastocitos, linfocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos) y múltiples mediadores de la inducción (p. ej. IgE, histamina, eicosanoides, leucotrienos, quimiocinas y citocinas, incluidas eotaxina/CCL11, TARC/CCL17 e interleucina 5) que participan en la inflamación tipo 2. El bloqueo de la vía IL-4/IL-13 con dupilumab en los pacientes disminuye muchos de estos marcadores de inflamación tipo 2, incluidos IgE, periostina y múltiples citocinas y quimiocinas proinflamatorias (p. ej. eotaxina, TARC), así como fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), un marcador de inflamación pulmonar. El bloqueo de la vía IL-4/IL-13 con dupilumab en modelos animales humanizados ha demostrado prevenir las acciones posteriores de estas citocinas y quimiocinas, incluidas la hiperplasia de células caliciformes, la hiperreactividad del músculo liso de las vías respiratorias, la inflamación eosinofílica del pulmón, así como otros procesos inflamatorios de pulmón, mientras también previene la insuficiencia de la función pulmonar; la disminución en la inflamación eosinofílica de pulmón se produce a pesar de la presencia de la normalidad o un aumento de los niveles de eosinófilos en sangre.

Propiedades farmacodinámicas

Dermatitis atópica (DA)

En ensayos clínicos, en pacientes con dermatitis atópica, el tratamiento con Dupixent® se asoció con disminuciones con respecto al inicio en las concentraciones de biomarcadores asociados del tipo 2, tales como timo y quimiocina regulada por activación (TARC/CCL17), IgE total en suero e IgE en suero específica para alérgenos. Tras el tratamiento con Dupixent®, se observó una reducción de lactato deshidrogenasa (LDH), un biomarcador asociado con la actividad y la gravedad de la enfermedad de DA.

Dupixent® suprimió la quimiocina tímica y regulada por activación (thymus and activation-regulated chemokine, TARC) en relación con placebo ya en la semana 2, con una tendencia de disminución continua a una supresión máxima y sostenida en la semana 12. La mayoría de los pacientes tratados con Dupixent® en el estudio CHRONOS (el 87,0 % y el 84,9 % de los pacientes en el grupo de 300 mg de Dupixent® dos veces por semana (Q2W) y 300 mg una vez por semana (QW), respectivamente) alcanzaron niveles de TARC normalizados en comparación con el 20,0 % en el grupo de placebo en la semana 52.

El IgE total se redujo en 74,8 % y 73,9 % en la semana 52 (mediana del cambio con respecto al inicio) con Dupixent® 300 mg Q2W y 300 mg QW, respectivamente, en comparación con 0 % en el grupo de placebo. Se observaron tendencias similares para IgEs específica para alérgenos. Después de la semana 52 de tratamiento, IgE total se normalizó en 11,7 % y 15,9 % de los pacientes que recibieron Dupixent® 300 mg Q2W y 300 mg QW, respectivamente, en comparación con 4,4 % en el grupo de placebo. Se observaron tendencias similares con IgEs específicas para antígenos, incluidos enterotoxina A específica de *S. aureus*, pasto y alérgenos de los árboles.

Asma

Conforme con la inhibición de la señalización de IL-4 e IL-13, el tratamiento con dupilumab descendió notablemente FeNO y las concentraciones circulantes de eotaxina-3, IgE total, IgE específicas de alérgenos, TARC, periostina y en sujetos que padecen asma en relación con el placebo. Estas reducciones en los biomarcadores de inflamación fueron comparables para los 200 mg C2S y 300 mg C2S regímenes. Estas reducciones en los marcadores fueron cercanas a la supresión máxima después de 2 semanas de tratamiento, excepto para IgE que disminuyeron más lentamente. Estos efectos se mantuvieron durante todo el tratamiento.

RSCcPN

Entre los sujetos con RSCcPN, LTE4 urinario (leucotrieno E4), un marcador asociado con la activación de mastocitos, basófilos y eosinófilos también se suprimió por el tratamiento con dupilumab.

12.2. EFICACIA CLÍNICA/ESTUDIOS CLÍNICOS

Dermatitis atópica (DA)

Adultos

Se evaluó la eficacia y la seguridad de Dupixent® como monoterapia y con corticosteroides tópicos concomitantes (TCS) en tres estudios fundamentales aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y CHRONOS) en 2119 pacientes mayores de 18 años con dermatitis atópica (DA) de moderada a severa definida por un puntaje ≥ 3 en la evaluación global del investigador (Investigator's Global Assessment, IGA), un puntaje ≥ 16 del índice de gravedad del área de eccema (Eczema Area and Severity Index, EASI) y un área de superficie corporal (body surface area, BSA) mínima afectada de ≥ 10 %. Los pacientes inscritos en los tres estudios tuvieron una respuesta previa inadecuada a la medicación tópica.

En los tres estudios, los pacientes recibieron 1) una dosis inicial de 600 mg de Dupixent® (dos inyecciones de 300 mg) el día 1, seguida de 300 mg una vez cada dos semanas (Q2W); 2) una dosis inicial de 600 mg de Dupixent® el día 1, seguida de 300 mg una vez por semana (QW); ó 3) placebo equivalente. Dupixent® se administró por vía subcutánea (SC) mediante inyección en todos los estudios. Si fuera necesario para el control de los síntomas, a los pacientes se les permitió recibir tratamiento de rescate a discreción del investigador. Pacientes que recibieron tratamiento de rescate fueron considerados no-respondedores.

Se inscribieron 671 pacientes en SOLO 1 (224 para placebo, 224 para 300 mg de Dupixent® Q2W y 223 para 300 mg de Dupixent® QW), y el período de tratamiento fue de 16 semanas. Se inscribieron 708 pacientes en SOLO 2 (236 para placebo, 233 para 300 mg de Dupixent® Q2W y 239 para 300 mg de Dupixent® QW), y el período de tratamiento fue de 16 semanas. Se inscribieron 740 pacientes en CHRONOS (315 para placebo + TCS, 106 para 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS, y 319 para 300 mg de Dupixent® QW+ TCS), y el período de tratamiento fue de 52 semanas. Los pacientes recibieron DUPIXENT o placebo con uso concomitante de TCS, empezando en el inicio mediante un régimen estandarizado. Los pacientes también pudieron usar inhibidores de la calcineurina tópicos (topical calcineurin inhibitors, TCI).

Criterios de valoración

En los tres estudios pivotaes, los criterios de valoración fueron la proporción de pacientes con puntaje 0 o 1 en la IGA (“aclaramiento completo” o “casi completo”) con una reducción ≥ 2 puntos en una escala de 0-4 en la IGA, y la proporción de pacientes con mejorías de, por lo menos, el 75 % en el EASI (EASI-75) con respecto al inicio hasta la semana 16. Otros resultados evaluados incluyeron la proporción de pacientes con mejorías de, por lo menos, el 50 % o el 90 % en el EASI (EASI-50 o EASI-90, respectivamente), la reducción de la picazón medida por el pico del prurito según la Escala de calificación numérica (NRS) y el cambio porcentual en la escala de Puntaje de dermatitis atópica (SCORAD) con respecto al inicio hasta la semana 16. Los criterios de valoración secundarios adicionales incluyeron el cambio en la media con respecto al inicio hasta la semana 16 en los puntajes de la Medición del eccema orientada al paciente (Patient Oriented Eczema Measure, POEM), del Índice de calidad de vida dermatológica (Dermatology Life Quality Index, DLQI) y de la Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). En CHRONOS, también se evaluó la eficacia en la semana 52.

La IGA refleja la evaluación general del médico (promedio de todo el cuerpo) de lesiones cutáneas causadas por la DA. El EASI es un puntaje compuesto (de 0-72) basado en el alcance y la gravedad de las lesiones causadas por la DA evaluadas de manera sistemática para determinar la presencia de eritema, induración/papulación/edema, excoriación y liquenificación para cada región anatómica. El prurito NRS es una medida informada por el paciente que evalúa la máxima intensidad de picazón en las últimas 24 horas utilizando una escala 0 a 10 puntos (0 = sin picazón; 10 = peor picazón imaginable). La SCORAD se utiliza para evaluar el alcance y la gravedad de los signos de DA e incluye dos escalas visuales análogas para los síntomas (picazón y sueño). La POEM evalúa la frecuencia de los síntomas de la DA (incluida la picazón) y el impacto de la DA en el sueño (puntaje de 0-28). EL DLQI evalúa la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes dermatológicos (puntaje de 0-30). La HADS mide los síntomas de ansiedad y de depresión (puntaje total de 0 a 42).

Características basales

En los estudios con monoterapia (SOLO 1 y SOLO 2), en todos los grupos de tratamiento, el 51,6 % de los pacientes tuvo un puntaje de la IGA al inicio de 3 (DA moderada), el 48,3 % de los pacientes tuvo un puntaje de la IGA al inicio de 4 (DA severa) y el 32,4 % de los pacientes había recibido inmunosupresores sistémicos previamente. El puntaje medio de EASI fue 33,0, el puntaje de prurito promediado semanal NRS fue 7,4, el puntaje medio de SCORAD fue 67,8, el puntaje de POEM medio inicial fue 20,5, el DLQI medio inicial fue 15,0 y el puntaje total medio de HADS desde el inicio fue 13,3.

En los estudios con TCS concomitante (CHRONOS), en todos los grupos de tratamiento, el 53,1 % de los pacientes tuvo un puntaje de la IGA al inicio de 3, el 46,9 % de los pacientes tuvo un puntaje de la IGA al inicio de 4 y el 33,6 % de los pacientes había recibido inmunosupresores sistémicos previamente. La media inicial del puntaje del EASI fue de 32,5, el prurito según la NRS promedio semanal inicial fue de 7,3, la media inicial del puntaje de la SCORAD fue de 66,4, la media inicial del puntaje de la POEM fue de 20,1, la media inicial del DLQI fue de 14,5 y la media inicial del puntaje total de la HADS fue de 12,7.

Respuesta clínica

Estudio con monoterapia de 16 semanas (SOLO 1 y SOLO 2)

En SOLO 1 y SOLO 2, con respecto al inicio hasta la semana 16, una proporción significativamente mayor de pacientes aleatorizados a Dupixent® alcanzó una respuesta de 0 a 1 en la IGA, el EASI-75 o una mejoría >4 puntos en el prurito según la NRS en comparación con placebo (consulte la Tabla 8).

Una proporción significativamente mayor de pacientes aleatorizados a Dupixent® alcanzó una mejoría rápida en el prurito según la NRS en comparación con placebo (definida como una mejoría >4 puntos ya en la semana; 2 ($p < 0.01$), y la proporción de pacientes que respondieron en la NRS de prurito continuó aumentando durante el período de tratamiento (consulte la Figura 2). La mejoría en el prurito según la NRS se produjo en conjunto con la mejoría de los signos objetivos de la dermatitis atópica.

La Figura 1 y la Figura 3 muestran la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta de 0 o 1 en la IGA y el EASI-75, respectivamente, hasta la semana 16.

La Figura 2 muestra la proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría >4 puntos en la NRS de prurito hasta la semana 16.

Se alcanzó la respuesta según EASI-90 en la semana 16 en el 7,6 % de los pacientes en el grupo de placebo, 35,7 % en el grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y 33,2 % en el grupo de 300 mg de Dupixent® QW respectivamente en el estudio SOLO 1, y 7,2 %, 30 % y 30,5 % de los pacientes respectivamente en el estudio SOLO 2

Se alcanzó la respuesta según EASI-50 en la semana 16 en el 24,6 % de los pacientes en el grupo de placebo, 68,8 % en el grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y 61,0 % en el grupo de Dupixent® QW respectivamente en el estudio SOLO 1, y 22 %, 65,2 % y 61,1 % de los pacientes respectivamente en el estudio SOLO 2.

Tabla 8: Resultados de eficacia de la monoterapia con Dupixent® en la semana 16 (CAC)

	SOLO 1 (CAC) ^a			SOLO 2 (CAC) ^a		
	Placebo	Dupixent® 300mg Q2W	Dupixent® 300 mg QW	Placebo	Dupixent® 300mg Q2W	Dupixent® 300 mg QW
Pacientes aleatorizados	224	224	223	236	233	239
0 o 1 ^o de IGA, % que respondió al tratamiento ^c	10,3 %	37,9 % ^e	37,2 % ^e	8,5 %	36,1 % ^e	36,4 % ^e
EASI-50, % que respondió al tratamiento ^c	24,6 %	68,8 % ^e	61,0 % ^e	22,0 %	65,2 % ^e	61,1 % ^e
EASI-75, % que respondió al tratamiento ^c	14,7 %	51,3 % ^e	52,5 % ^e	11,9 %	44,2 % ^e	48,1 % ^e
EASI-90, % que respondió al tratamiento ^c	7,6 %	35,7 % ^e	33,2 % ^e	7,2 %	30,0 % ^e	30,5 % ^e
EASI, % de cambio en la media de los MC con respecto al inicio (+/- EE)	-37,6% (3,28)	-72,3 % ^e (2,63)	-72,0 % ^e (2,56)	-30,9 % (2,97)	-67,1 % ^e (2,52)	-69,1 % ^e (2,49)

SCORAD, % de cambio en la media de los MC con respecto al inicio (+/- EE)	-29,0% (3,21)	-57,7 % ^e (2,11)	-57,0 % ^e (2,11)	-19,7 % (2,52)	-51,1 % ^e (2,02)	-53,5 % ^e (2,03)
NRS de prurito, % de cambio en la media de los MC con respecto al inicio (+/- EE)	-26,1% (3,02)	-51,0 % ^e (2,50)	-48,9 % ^e (2,60)	-15,4% (2,98)	-44,3 % ^e (2,28)	-48,3 % ^e (2,35)
Cantidad de pacientes con puntaje inicial de prurito en la NRS de >4	212	213	201	221	225	228
Prurito NRS (mejoría de >4 puntos),% que respondió al tratamiento ^{c, d}	12,3 %	40,8 % ^e	40,3 % ^e	9,5%	36,0 % ^e	39,0 % ^e

MC: mínimos cuadrados; EE: error estándar

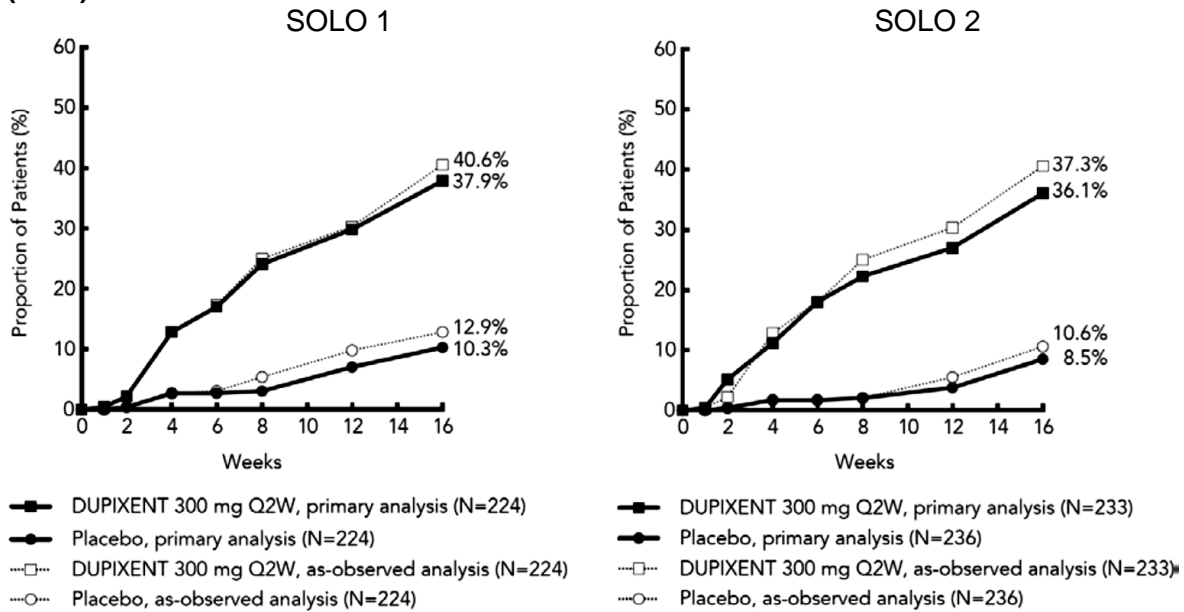
^a El conjunto de análisis completo (CAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

^b Los pacientes que respondieron al tratamiento se definieron como pacientes con un puntaje de 0 o 1 en la IGA (“aclaramiento completo” o “casi completo”) con una reducción >2 puntos en una escala de la IGA de 0-4.

^c Se consideró que los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o los pacientes con datos faltantes no respondieron.

^d una proporción significativamente mayor de pacientes con Dupixent® tuvieron una mejoría en NRS de prurito ≥4 puntos, en comparación con el placebo en la semana 2 (p < <0,01). ^d

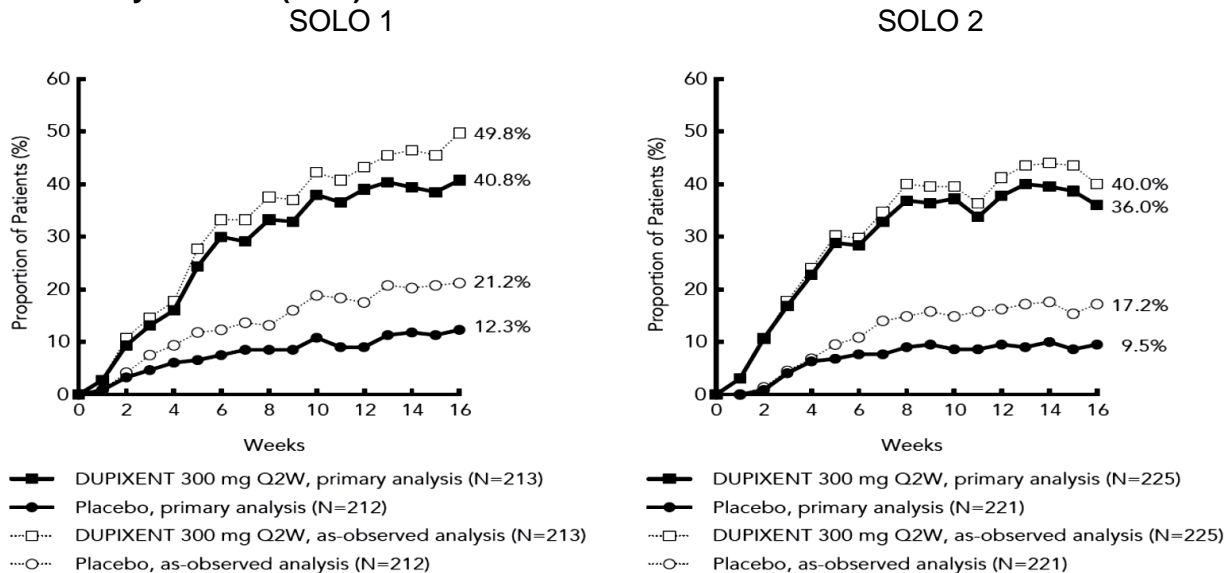
^e valor p <0,0001

Figura 1: Proporción de pacientes con puntaje de 0 o 1^a en la IGA en SOLO 1^b y SOLO 2^b (CAC)^c


^aLos pacientes que respondieron al tratamiento se definieron como pacientes con un puntaje de 0 o 1 en la IGA (“aclaramiento completo” o “casi completo”) con una reducción >2 puntos en una escala de la IGA de 0-4.

^bEn los análisis primarios de los criterios de valoración de eficacia (línea sólida arriba), se consideró que los pacientes que recibieron tratamiento de rescate no respondieron para los fines de este análisis estadístico. El análisis como se observó (línea punteada anteriormente) incluye todos los datos independientemente del tratamiento de rescate. En ambos casos, los pacientes con datos faltantes se consideraron como pacientes sin respuesta al tratamiento.

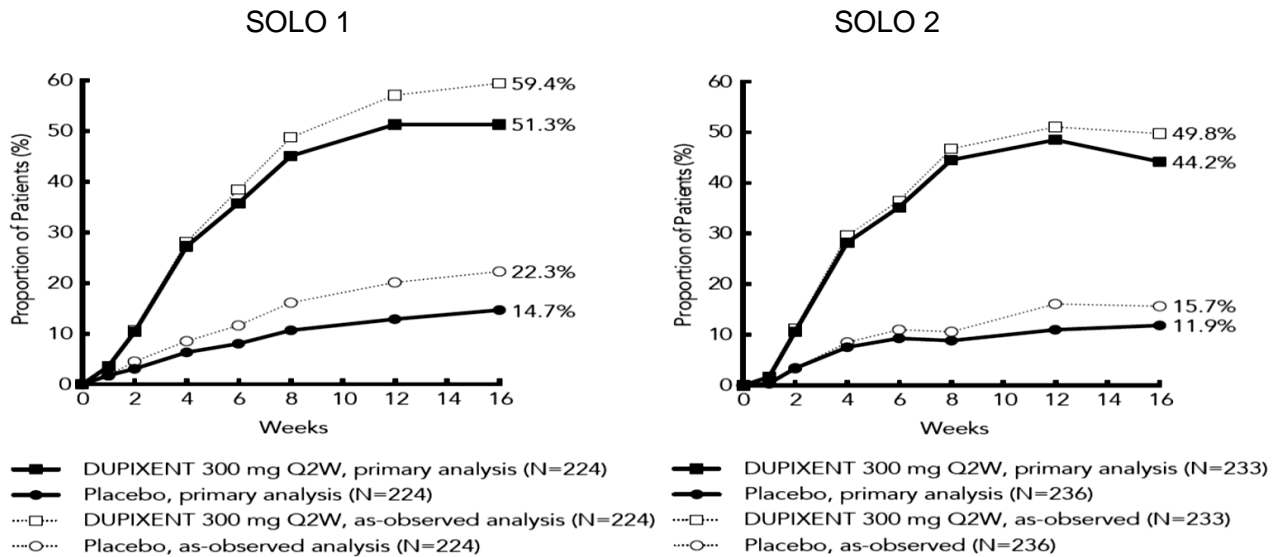
^cEl conjunto de análisis completo (CAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

Figura 2: Proporción de pacientes con >4 puntos de mejoría en la NRS de prurito en SOLO 1^a y SOLO 2^a (CAC)^b


^aEn los análisis primarios de los criterios de valoración de eficacia (línea sólida arriba), se consideró que los pacientes que recibieron tratamiento de rescate no respondieron para los fines de este análisis estadístico. El análisis como se observó (línea punteada anteriormente) incluyó todos los datos independientemente del tratamiento de rescate. En ambos casos, los pacientes con datos faltantes se consideraron como pacientes sin respuesta al tratamiento.

^bEl conjunto de análisis completo (CAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

Figura 3: Proporción de pacientes con EASI-75 en SOLO 1^a y SOLO 2^a (CAC)^b



^bEn los análisis primarios de los criterios de valoración de eficacia (línea sólida arriba), se consideró que los pacientes que recibieron tratamiento de rescate no respondieron. El análisis como se observó (línea punteada anteriormente) incluyó todos los datos independientemente del tratamiento de rescate. En ambos casos, los pacientes con datos faltantes se consideraron como pacientes sin respuesta al tratamiento.

^bEl conjunto de análisis completo (CAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

Los efectos del tratamiento en los subgrupos (peso, edad, sexo, raza y tratamiento de base, incluidos los inmunosupresores) en SOLO 1 y SOLO 2 coincidieron, en general, con los resultados en la población general del estudio.

Estudio con TCS concomitante de 52 semanas (CHRONOS)

En CHRONOS, una proporción significativamente mayor de pacientes aleatorizados a 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS alcanzó una respuesta de 0 a 1 en la IGA, el EASI-75 o una mejoría ≥4 puntos en la NRS de prurito con respecto al inicio hasta la semana 16 y a la semana 52 en comparación con placebo + TCS (consulte la Tabla 7).

Una proporción significativamente mayor de pacientes aleatorizados a Dupixent® + TCS alcanzó una mejoría rápida en el prurito según la NRS en comparación con placebo + TCS (definida como una mejoría ≥4 puntos ya en la semana 2; p<0,05), y la proporción de pacientes que respondieron en la NRS de prurito continuó aumentando durante el período de tratamiento (consulte la Figura 5). La mejoría en el prurito según la NRS se produjo en conjunto con la mejoría de los signos objetivos de la dermatitis atópica.

La Figura 4 y la Figura 6 muestran la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta de 0 o 1 en IGA y el EASI-75, respectivamente, hasta la semana 52 en CHRONOS.

La Figura 5 muestra la proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría ≥ 4 puntos en el prurito según la NRS hasta la semana 52.

Se alcanzó la respuesta según el EASI-90 en el 15,5 % de los pacientes en el grupo de placebo, en el 50,6 % en el grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y en el 50,7 % en el grupo de 300 mg de Dupixent® QW, respectivamente, en el estudio CHRONOS en la semana 52.

Se alcanzó la respuesta según el EASI-50 en el 29,9 % de los pacientes en el grupo de placebo, en el 78,7 % en el grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y en el 70,0 % en el grupo de 300 mg de Dupixent® QW, respectivamente, en el estudio CHRONOS en la semana 52.

Tabla 9: Resultados de eficacia de Dupixent® con TCS^a concomitante en la semana 16 y la semana 52 en CHRONOS

	Semana 16 (CAC) ^b			Semana 52 (CAC) ^b		
	Placebo + TCS	Dupixent® 300 mg Q2W + TCS	Dupixent® 300 mg QW + TCS	Placebo + TCS	Dupixent® 300 mg Q2W + TCS	Dupixent® 300 mg QW + TCS
Pacientes aleatorizados	315	106	319	264	89	270
0 o 1 ^c de IGA, % que respondió al tratamiento ^d	12,4 %	38,7 % ^e	39,2 % ^e	12,5 %	36,0 % ^e	40,0 % ^e
EASI-50, % que respondió al tratamiento ^d	37,5 %	80,2 % ^e	78,1 % ^e	29,9 %	78,7 % ^e	70,0 % ^e
EASI-75, % que respondió al tratamiento ^d	23,2 %	68,9 % ^e	63,9 % ^e	21,6 %	65,2 % ^e	64,1 % ^e
EASI-90, % que respondió al tratamiento ^d	11,1 %	39,6 % ^e	43,3 % ^e	15,5 %	50,6 % ^e	50,7 % ^e
EASI, % de cambio en la media de los MC con respecto al inicio (+/- EE)	-48,4 % (3,82)	-80,5 % ^e (6,34)	-81,5 % ^e (5,78)	-60,9 % (4,29)	-84,9 % ^f (6,73)	-87,8 % ^g (6,19)
SCORAD, % de cambio en la media de los MC con	-36,2 % (1,66)	-63,9 % ^e (2,52)	-65,9 % ^e (1,49)	-47,3 % (2,18)	-69,7 % ^e (3,06)	-70,4 % ^e (1,72)

respecto al inicio (+/- EE)						
NRS de prurito, % de cambio en la media de los MC con respecto al inicio (+/- EE)	-30,3 % (2,36)	-56,6 % ^e (3,95)	-57,1 % ^e (2,11)	-31,7 % (3,95)	-57,0 % ^h (6,17)	-56,5 % ^e (3,26)
Cantidad de pacientes con puntaje inicial de prurito en la NRS de >4	299	102	295	249	86	249
Prurito NRS (mejoría de >4 puntos), % que respondió al tratamiento ^{c, d}	19,7 %	58,8 % ^e	50,8 % ^e	12,9 %	51,2 % ^e	39,0 % ^e

MC: mínimos cuadrados; EE: error estándar

^a Todos los pacientes recibían terapia de base con TCS y se les permitía usar inhibidores tópicos de la calcineurina.

^b El conjunto de análisis completo (CAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados. El CAC en la semana 52 incluye a todos los pacientes aleatorizados, por lo menos, un año antes de la fecha de corte del análisis primario.

^c Los pacientes que respondieron se definieron como pacientes con un puntaje de 0 o 1 en la IGA (“aclaramiento completo” o “casi completo”) con una reducción ≥ 2 puntos en una escala de la IGA de 0-4.

^d Se consideró que los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o los pacientes con datos faltantes no respondieron.

una proporción significativamente mayor de pacientes con Dupixent® tuvo una mejoría en la nNRS de prurito ≥ 4 puntos, en comparación con el placebo en la semana 2 ($p < 0,05$).

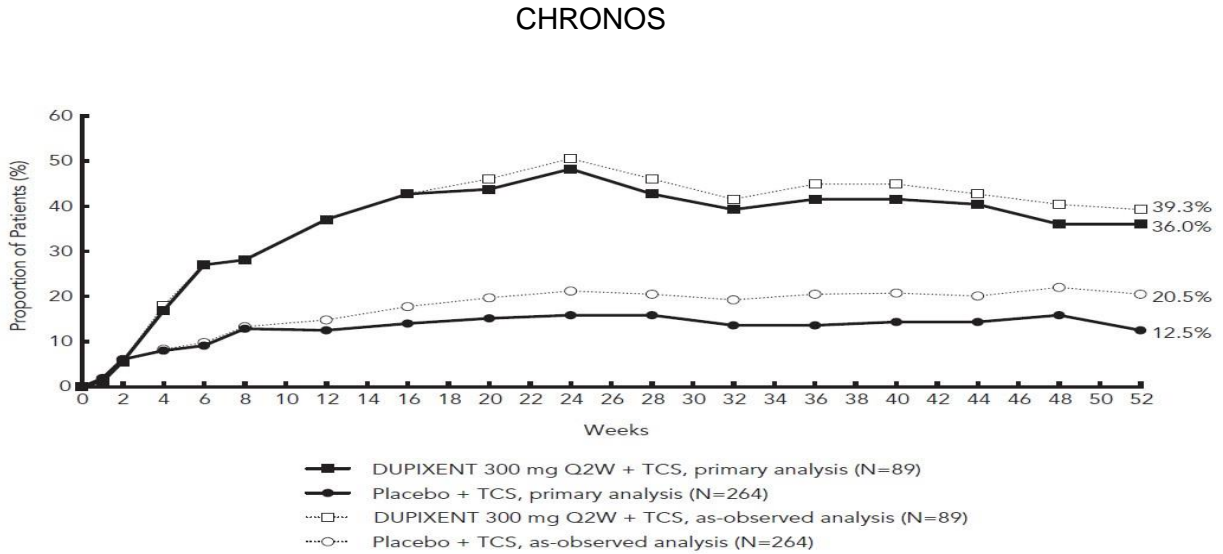
^f valor $p < 0,0001$

^g valor $p = 0,0015$

^h valor $p = 0,0003$

^h valor $p = 0,0005$

Figura 4: Proporción de pacientes con puntaje de 0 o 1ª en la IGA en CHRONOS^b (CAC en la semana 52)^c

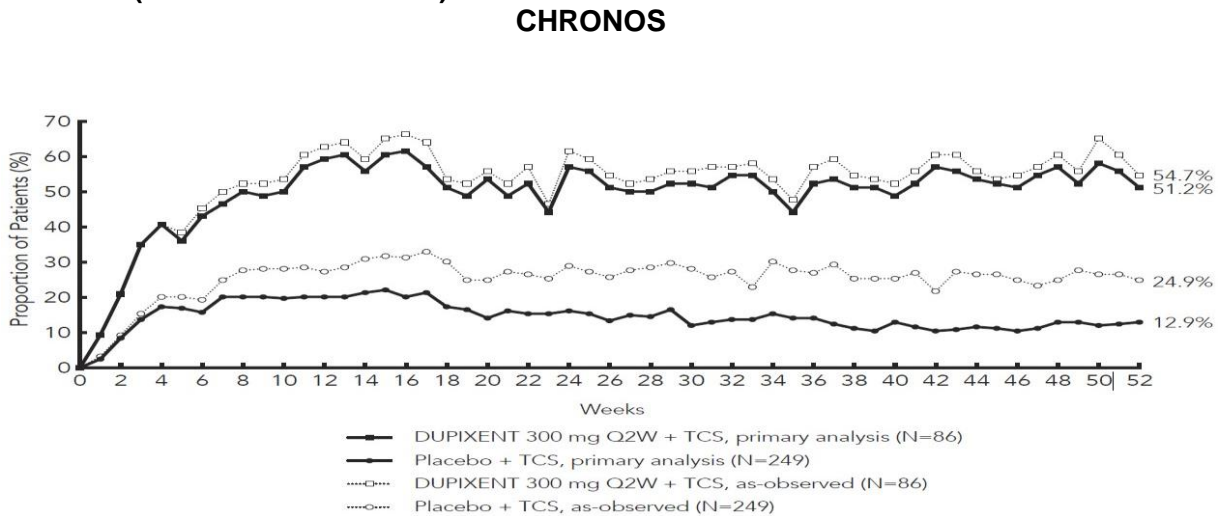


^a Los pacientes que respondieron al tratamiento se definieron como pacientes con un puntaje de 0 o 1 en la IGA (“aclaramiento completo” o “casi completo”) con una reducción ≥ 2 puntos en una escala de la IGA de 0-4.

^b En los análisis primarios de los criterios de valoración de eficacia (línea sólida arriba), se consideró que los pacientes que recibieron tratamiento de rescate no respondieron para los fines de este análisis estadístico. El análisis como se observó (línea punteada anteriormente) incluyó todos los datos independientemente del tratamiento de rescate. En ambos casos, los pacientes con datos faltantes se consideraron como pacientes sin respuesta al tratamiento.

^c El CAC en la semana 52 incluye a todos los pacientes aleatorizados, por lo menos, un año antes de la fecha de corte del análisis primario.

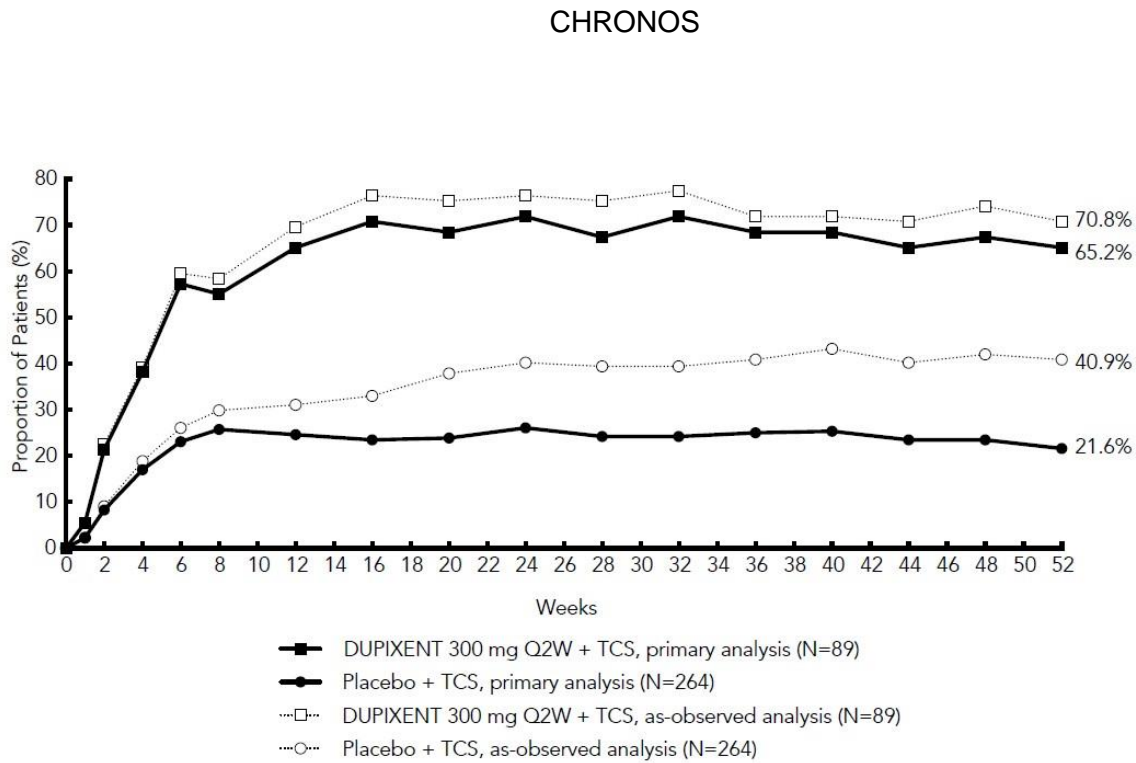
Figura 5: Proporción de pacientes con mejorías de ≥ 4 puntos en la NRS de prurito en CHRONOS^a (CAC en la semana 52)^b



^aEn los análisis primarios de los criterios de valoración de eficacia (línea sólida arriba), se consideró que los pacientes que recibieron tratamiento de rescate no respondieron para los fines de este análisis estadístico. El análisis como se observó (línea punteada anteriormente) incluyó todos los datos independientemente del tratamiento de rescate. En ambos casos, los pacientes con datos faltantes se consideraron como pacientes sin respuesta al tratamiento.

^bEl CAC en la semana 52 incluye a todos los pacientes aleatorizados, por lo menos, un año antes de la fecha de corte del análisis primario.

Figura 6: Proporción de pacientes con EASI-75 en CHRONOS^a (CAC en la semana 52)^b



^aEn los análisis primarios de los criterios de valoración de eficacia (línea sólida arriba), se consideró que los pacientes que recibieron tratamiento de rescate no respondieron para los fines de este análisis estadístico. El análisis como se observó (línea punteada anteriormente) incluyó todos los datos independientemente del tratamiento de rescate. En ambos casos, los pacientes con datos faltantes se consideraron como pacientes sin respuesta al tratamiento.

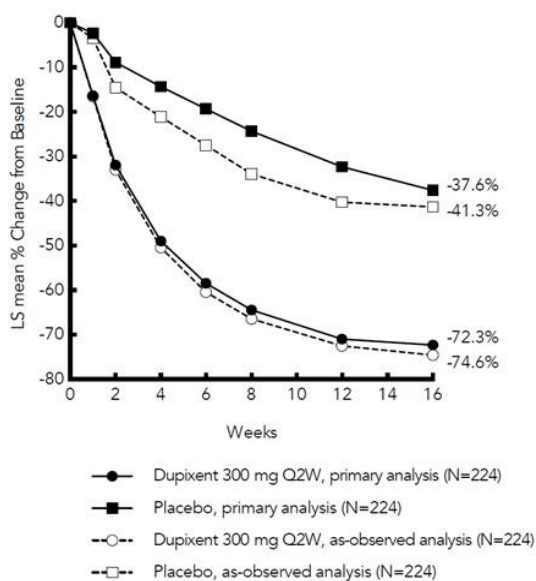
^bEl CAC en la semana 52 incluye a todos los pacientes aleatorizados, por lo menos, un año antes de la fecha de corte del análisis primario.

Los efectos del tratamiento en los subgrupos evaluables (peso, edad, sexo, raza y tratamiento de base, incluidos los inmunosupresores) en CHRONOS coincidieron, en general, con los resultados en la población general del estudio.

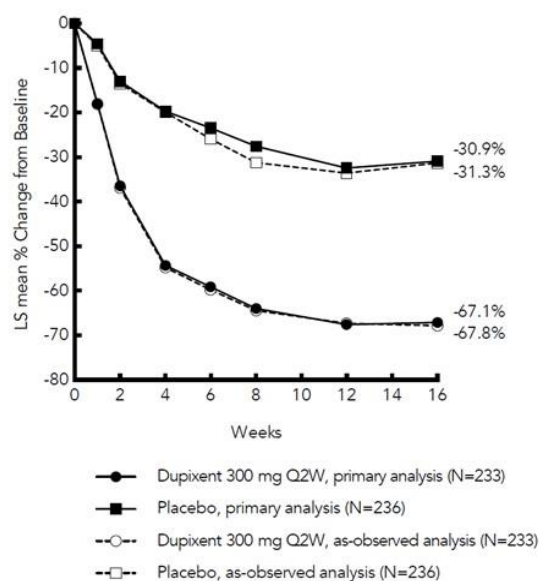
La Figura 7 y la Figura 8 muestran el cambio porcentual medio desde el inicio en el EASI y el cambio porcentual medio desde el inicio en la NRS, respectivamente, hasta la semana 16 en SOLO 1 y SOLO 2.

Figura 7: Cambio porcentual medio con respecto al inicio en el EASI en SOLO 1ª y SOLO 2, yª (CAC)^b

SOLO 1



SOLO 2



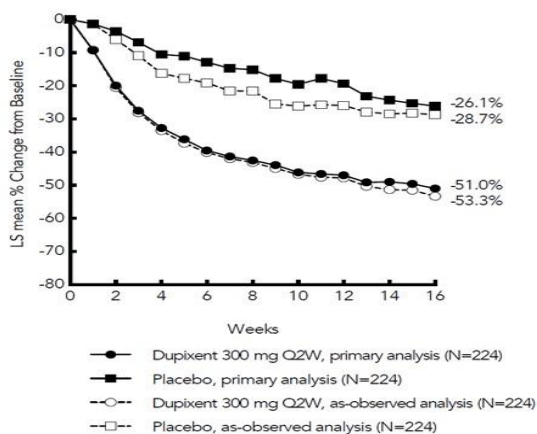
MC: mínimos cuadrados

^aEn el análisis primario de los criterios de valoración de eficacia (línea sólida arriba), se consideró que los pacientes que recibieron tratamiento de rescate no respondieron para los fines de este análisis estadístico. El análisis como se observó (línea punteada anteriormente) incluyó todos los datos independientemente del tratamiento de rescate. En ambos casos, los pacientes con datos faltantes se consideraron como pacientes sin respuesta al tratamiento.

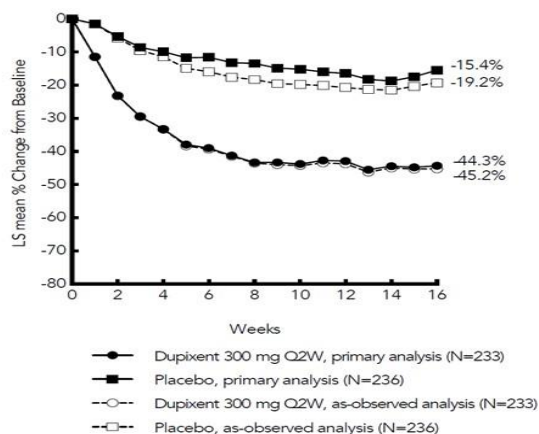
^bEl conjunto de análisis completo (CAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

Figura 8: Cambio porcentual medio con respecto al inicio en la NRS en SOLO 1ª y SOLO 2ª (CAC)^b

SOLO 1



SOLO 2



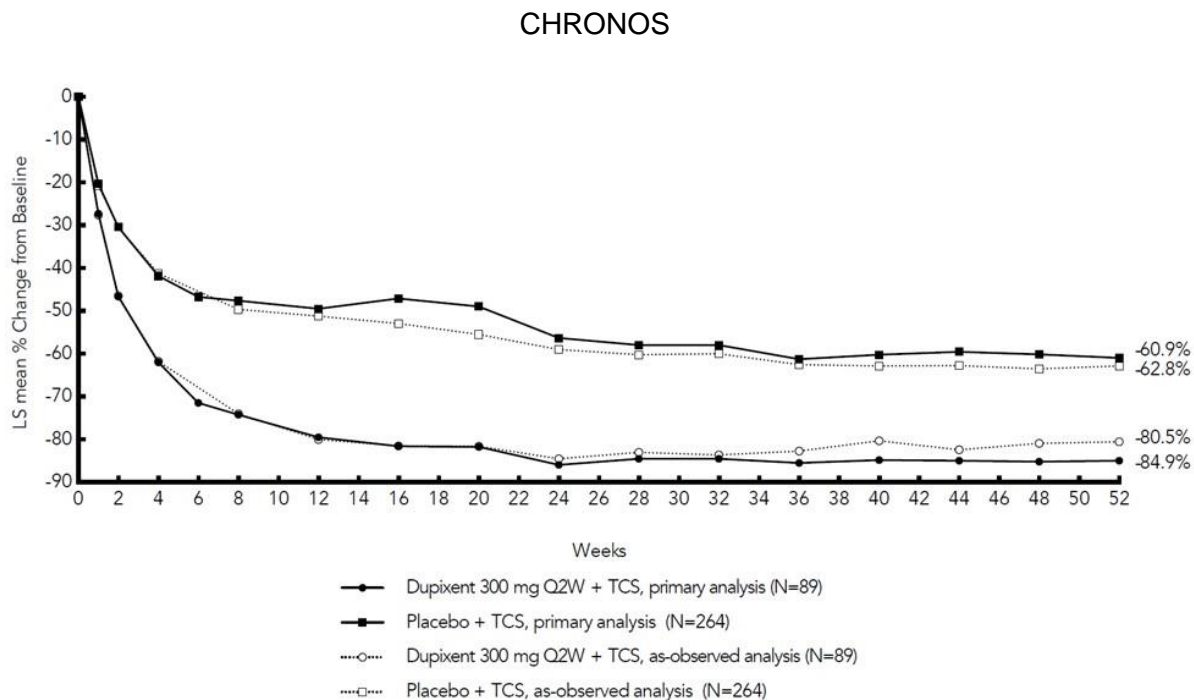
MC: mínimos cuadrados

^aEn el análisis primario de los criterios de valoración de eficacia (línea sólida arriba), se consideró que los pacientes que recibieron tratamiento de rescate no respondieron para los fines de este análisis estadístico. El análisis como se observó (línea punteada anteriormente) incluyó todos los datos independientemente del tratamiento de rescate. En ambos casos, los pacientes con datos faltantes se consideraron como pacientes sin respuesta al tratamiento.

^bEl conjunto de análisis completo (CAC) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

La Figura 9 y la Figura 10 muestran el cambio porcentual medio desde el inicio en el EASI y el cambio porcentual medio desde el inicio en la NRS, respectivamente, hasta la semana 52 en CHRONOS.

Figura 9: Cambio porcentual medio con respecto al inicio en el EASI en CHRONOS^a (FAS Semana 52)^b

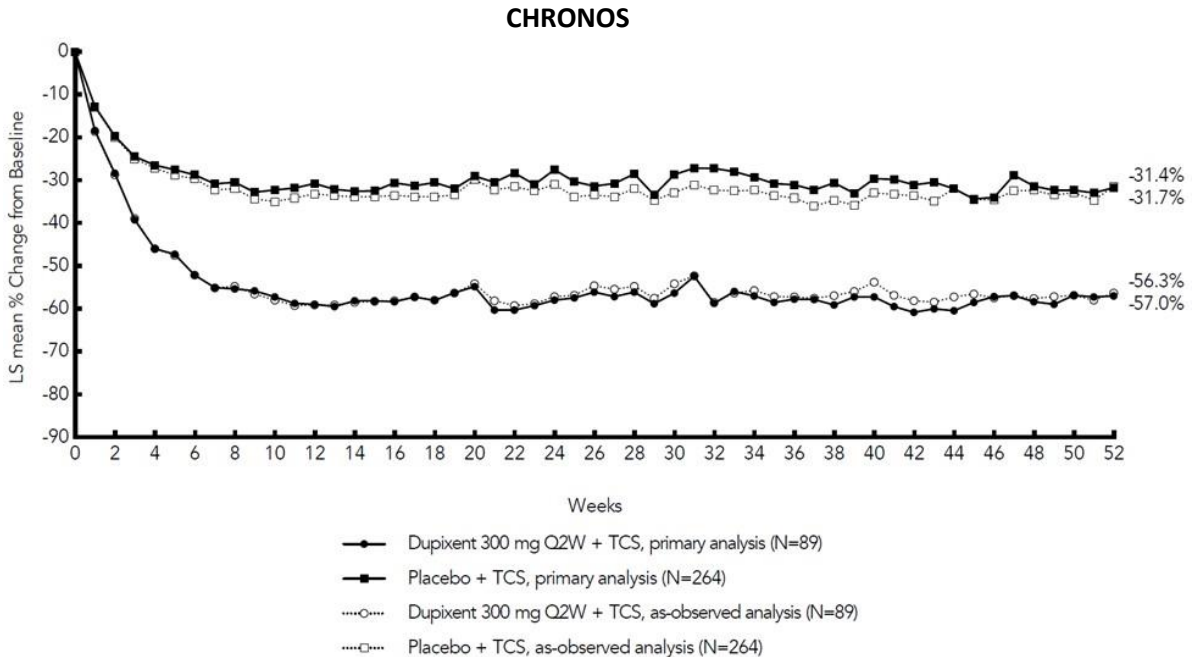


MC: mínimos cuadrados

^aEn el análisis primario de los criterios de valoración de eficacia (línea sólida arriba), se consideró que los pacientes que recibieron tratamiento de rescate no respondieron para los fines de este análisis estadístico. El análisis como se observó (línea punteada anteriormente) incluye todos los datos independientemente del tratamiento de rescate. En ambos casos, los pacientes con datos faltantes se consideraron como pacientes sin respuesta al tratamiento.

^bEl CAC en la semana 52 incluye a todos los pacientes aleatorizados, por lo menos, un año antes de la fecha de corte del análisis primario.

Figura 10: Cambio porcentual medio con respecto al inicio en la NRS en CHRONOS^a (FAS Semana 52)^b



MC:mínimos cuadrados

^aEn los análisis primarios de los criterios de valoración de eficacia (línea sólida arriba), se consideró que los pacientes que recibieron tratamiento de rescate no respondieron para los fines de este análisis estadístico. El análisis como se observó (línea punteada anteriormente) incluye todos los datos independientemente del tratamiento de rescate. En ambos casos, los pacientes con datos faltantes se consideraron como pacientes sin respuesta al tratamiento.

^bEl CAC en la semana 52 incluye a todos los pacientes aleatorizados, por lo menos, un año antes de la fecha de corte del análisis primario.

Respuesta clínica en pacientes para quienes el tratamiento con Ciclosporina fue desaconsejable.

En los estudios de monoterapia, Dupixent® en ambos grupos de tratamiento, los pacientes para quienes el tratamiento con ciclosporina fue desaconsejable (no controlado con ciclosporina o no reúne los requerimientos para recibir ciclosporina), tuvieron DA generalmente más severa al inicio, en función de los puntajes medios de un EASI (36,3 frente a 31,4), IGA (3,6 frente a 3,4), media de la implicación de BSA (58,9 % frente a 52,5 %), NRS máxima de prurito (7,5 frente al 7,3) y DLQI (16,2 frente a 14,5) en relación con el resto de los pacientes en estos estudios. Se observaron hallazgos similares en pacientes para quienes el tratamiento con ciclosporina fue desaconsejable en el estudio concomitante con TCS.

En los pacientes para quienes el tratamiento con ciclosporina fue desaconsejable, el tratamiento con monoterapia con Dupixent®, en ambos grupos de tratamiento Dupixent® dio lugar a mejoras significativas en los signos y síntomas de DA, en comparación con los pacientes tratados con placebo. Un mayor porcentaje de pacientes tratados con Dupixent® vs los pacientes tratados con placebo alcanzó una IGA de 0 o 1 y una reducción desde el inicio de ≥ 2 puntos en la semana 16 (29,5 % frente a 6,8 %), EASI-75 en la semana 16 (38 % frente a 11,4 %) y una disminución de ≥ 4 puntos en la NRS de prurito desde el inicio hasta la semana 16 (34,9 % en comparación con el 8 %) ($p < 0,001$ para todos los 3 criterios de valoración) Se observaron resultados similares en

los pacientes que recibieron Dupixent® de forma concomitante con TCS. La eficacia de Dupixent® + TCS se mantuvo en la semana 52.

Mantenimiento y duración de la respuesta (estudio SOLO CONTINUE)

Para evaluar el mantenimiento y la duración de la respuesta, los sujetos tratados con Dupixent® durante 16 semanas en los estudios SOLO 1 y SOLO 2 y que lograron un IGA 0 o 1 o EASI-75 fueron aleatorizados en el estudio SOLO CONTINUE para un tratamiento adicional de 36 semanas con Dupixent® o placebo, para un tratamiento acumulado de 52 semanas. Los criterios de valoración fueron evaluados en la semana 51 o 52.

Los criterios de valoración co-primarios fueron la diferencia entre el inicio (semana 0) y la semana 36 como cambio porcentual en el EASI de los estudios SOLO 1 y SOLO 2 y el porcentaje de pacientes con EASI-75 en la semana 36 en pacientes que tuvieron EASI-75 al inicio.

Los pacientes que continuaron con el mismo régimen de dosificación en los estudios SOLO 1 y SOLO 2 (300 mg Q2W o 300 mg QW) mostraron efectos óptimos en el mantenimiento de la respuesta clínica mientras que la eficacia de otros regímenes de dosificación disminuyeron en una manera dosis dependiente.

Los criterios de valoración primarios y secundarios para la semana 52 en el estudio SOLO CONTINUE se resumen en la tabla 10.

Tabla 10: Resultados de los criterios de valoración primarios y secundarios en el estudio SOLO CONTINUE

	Placebo	Dupixent® 300 mg		
	N=83	Q8W N=84	Q4W N=86	Q2W/QW N=169
Criterios de valoración co-primarios				
Cambio en la media de los MC (EE) entre el inicio y la semana 36 en cambio porcentual en el puntaje EASI al inicio del estudio base pivotal	21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)
Porcentaje de pacientes con EASI-75 en la semana 36 respecto a los pacientes con EASI-75 al inicio, n (%)	24/79 (30,4%)	45/82* (54,9%)	49/84** (58,3%)	116/162*** (71,6%)
Criterios de valoración secundarios clave				
Porcentaje de pacientes en quienes la respuesta IGA en la semana 36 se mantuvo dentro de 1 punto respecto al inicio, en el subgrupo de pacientes con IGA (0,1) al inicio, n (%)	18/63 (28,6)	32/64† (50,0)	41/66** (62,1)	89/126*** (70,6)
Porcentaje de pacientes con IGA (0,1) en la semana 36, en el subgrupo de pacientes con IGA (0,1) al inicio, n (%)	9/63 (14,3)	21/64† (32,8)	29/66** (43,9)	68/126*** (54,0)
Porcentaje de pacientes en quienes el pico de prurito NRS aumentó ≥3 puntos desde el inicio hasta la semana 35 en el subgrupo de pacientes con pico de prurito NRS ≤ 7 al inicio, n (%)	56/80 (70,0)	45/81 (55,6)	41/83† (49,4)	57/168*** (33,9)

†P<0,05; *P<0,01; **P<0,001; ***P≤0,0001

En el estudio SOLO CONTINUE se observó una tendencia al aumento en la positividad a ADA emergente con el tratamiento al aumentar los intervalos de dosificación. ADA Emergente con el tratamiento: QW: 1,2%; Q2W: 4,3%; Q4W: 6,0%; Q8W: 11,7%. Respuesta a ADA que duraron más de 12 semanas: QW: 0,0%; Q2W: 1,4%; Q4W: 0,0%; Q8W: 2,6%.

Criterios de valoración secundarios adicionales

En los estudios con monoterapia (SOLO 1 y SOLO 2), los grupos de 300 mg de Dupixent® Q2W y de 300 mg QW mejoraron de manera significativa los síntomas informados por los pacientes y el impacto de la DA en el sueño y en la calidad de vida relacionada con la salud según las mediciones de los puntajes totales de la POEM y del DLQI, respectivamente, a las 16 semanas en comparación con placebo. Una proporción significativamente mayor de grupos de pacientes que recibieron Dupixent® tuvieron reducciones clínicamente significativas en los puntajes totales de la POEM y del DLQI (cada una definida como una mejoría ≥ 4 puntos) con respecto al inicio a la semana 16 en comparación con el grupo de placebo. Además, los síntomas de ansiedad y depresión según la medición del puntaje total de la HADS se redujeron significativamente en los grupos de Dupixent® en comparación con placebo a las 16 semanas. En un subconjunto de pacientes con puntajes de la subescala de ansiedad de la HADS o depresión de la HADS ≥ 8 al inicio (el valor de corte para la ansiedad o la depresión), una proporción mayor de pacientes en los grupos de Dupixent® alcanzó puntajes de ansiedad de la HADS y de depresión de la HADS < 8 en la semana 16 en comparación con placebo (consulte la Tabla 11).

Tabla 11: Resultados del criterio de valoración secundario adicional de la monoterapia con Dupixent® en la semana 16

	Monoterapia					
	SOLO 1 en la semana 16			SOLO 2 en la semana 16		
	Placebo	Dupixent 300mg Q2W	Dupixent 300mg QW	Placebo	Dupixent 300mg Q2W	Dupixent 300mg QW
Pacientes aleatorizados	224	224	223	236	233	239
DLQI, cambio en la media de los MC con respecto al inicio (EE)	-5,3 (0,50)	-9,3 ^a (0,40)	-9,0 ^a (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3 ^a (0,38)	-9,5 ^a (0,39)
POEM, cambio en la media de los MC con respecto al inicio (EE)	-5,1 (0,67)	-11,6 ^a (0,49)	-11,0 ^a (0,50)	-3,3 (0,55)	-10,2 ^a (0,49)	-11,3 ^a (0,52)

HADS, cambio en la media de los MC con respecto al inicio (EE)	-3,0 (0,65)	-5,2 ^b (0,54)	-5,2 ^b (0,51)	-0,8 (0,44)	-5,1 ^a (0,39)	-5,8 ^a (0,38)
Cantidad de pacientes con DLQI ≥4 al inicio	213	209	209	225	223	234
DLQI (mejoría ≥4 puntos), % que respondió al tratamiento	30,5 %	64,1 % ^a	58,4 % ^a	27,6 %	73,1 % ^a	62,0 % ^a
Cantidad de pacientes con POEM ≥4 al inicio	223	222	222	234	233	239
POEM (mejoría ≥4 puntos), % que respondió al tratamiento	26,9 %	67,6 % ^a	63,1 % ^a	24,4 %	71,7 % ^a	64,0 % ^a
Cantidad de pacientes con ansiedad de la HADS ≥8 o depresión de la HADS ≥8 al inicio	97	100	102	115	129	136
Pacientes que alcanzaron puntajes de ansiedad de la HADS y de depresión de la HADS <8, %	12,4 %	41,0 % ^a	36,3 % ^b	6,1 %	39,5 % ^a	41,2 % ^a

MC: mínimos cuadrados; EE: error estándar

^a valor p <0,0001

^b valor p <0,001

En el estudio con TCS concomitante (CHRONOS), los grupos de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS y de 300 mg QW + TCS mejoraron de manera significativa los síntomas informados por los pacientes y el impacto de la DA en el sueño y en la calidad de vida relacionada con la salud según

las mediciones de los puntajes totales de la POEM y del DLQI, respectivamente, a las 52 semanas en comparación con placebo + TCS. Una proporción mayor de pacientes que recibieron 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS y 300 mg QW + TCS tuvieron reducciones clínicamente significativas en los puntajes totales de la POEM y del DLQI (cada una definida como una mejoría ≥ 4 puntos) con respecto al inicio a la semana 52 en comparación con el grupo de placebo + TCS. Además, los grupos que recibieron 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS y 300 mg QW + TCS redujeron la ansiedad y la depresión según la medición del puntaje total de la HADS a las 52 semanas en comparación con placebo + TCS. En análisis post-hoc en un subconjunto de pacientes con puntajes de la subescala de ansiedad de la HADS o depresión de la HADS ≥ 8 al inicio (el valor de corte para la ansiedad o la depresión), una proporción mayor de pacientes en los grupos de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS y 300 mg de Dupixent® QW + TCS alcanzó puntajes de ansiedad de la HADS y de depresión de la HADS < 8 en la semana 52 en comparación con placebo + TCS (consulte la Tabla 12).

Tabla 12: Otros resultados del criterio de valoración secundario de DUPIXENT con TCS concomitante en la semana 16 y en la semana 52 en CHRONOS

	Uso concomitante de TCS					
	CHRONOS en la semana 16			CHRONOS en la semana 52		
	Placebo	Dupixent 300mg Q2W+TCS	Dupixent 300mg QW+TCS	Placebo +TCS	Dupixent 300mg Q2W+TCS	Dupixent 300mg QW+TCS
Pacientes aleatorizados	315	106	319	264	89	270
DLQI, cambio en la media de los MC con respecto al inicio (EE)	-5,8 (0,34)	-10,0 ^a (0,50)	-10,7 ^a (0,31)	-7,2 (0,40)	-11,4 ^a (0,57)	-11,1 ^a (0,36)
POEM, cambio en la media de los MC con respecto al inicio (EE)	-5,3 (0,41)	-12,7 ^a (0,64)	-12,9 ^a (0,37)	-7,0 (0,57)	-14,2 ^a (0,78)	-13,2 ^a (0,45)
HADS, cambio en la media de los MC con respecto al inicio (EE)	-4,0 (0,37)	-4,9 (0,58)	-5,4 ^c (0,35)	-3,8 (0,47)	-5,5 ^c (0,71)	-5,9 ^b (0,42)
Cantidad de pacientes con DLQI ≥ 4 al inicio	300	100	311	254	85	264
DLQI (mejoría ≥ 4 puntos), % que respondió al tratamiento	43,0 %	81,0 % ^a	74,3 % ^a	30,3 %	80,0 % ^a	63,3 % ^a

Cantidad de pacientes con POEM ≥ 4 al inicio	312	106	318	261	89	269
POEM (mejoría ≥ 4 puntos), % que respondió al tratamiento	36,9 %	77,4 % ^a	77,4 % ^a	26,1 %	76,4 % ^a	64,7 % ^a
Cantidad de pacientes con ansiedad de la HADS ≥ 8 o depresión de la HADS ≥ 8 al inicio	148	59	154	133	53	138
Pacientes que alcanzaron puntajes de ansiedad de la HADS y de depresión de la HADS < 8 , %	26,4 %	47,5 % ^c	47,4 % ^b	18,0 %	43,4 % ^b	44,9 % ^a

MC: mínimos cuadrados; EE: error estándar

^a valor p $< 0,0001$

^b valor p $< 0,001$

^c valor p $< 0,05$

Adolescentes (12 a 17 años de edad)

La seguridad y eficacia de Dupixent® como monoterapia en pacientes adolescentes fue evaluada en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (AD-1526) en 251 adolescentes entre 12 y 17 años de edad con dermatitis atópica (DA) de moderada a severa definida por un puntaje ≥ 3 en la evaluación global del investigador (Investigator's Global Assessment, IGA) en una escala de severidad de lesiones por DA de 0 a 4, un puntaje ≥ 16 del índice de gravedad del área de eccema (Eczema Area and Severity Index, EASI) en una escala de 0 a 72, y un área de superficie corporal (body surface area, BSA) mínima afectada de ≥ 10 %. Los pacientes elegibles inscritos en este estudio habían tenido previamente una respuesta inadecuada a los medicamentos tópicos.

Los pacientes recibieron 1) una dosis inicial de 400 mg de Dupixent® (2 inyecciones de 200 mg) en el día 1, seguido de 200 mg cada dos semanas (Q2W) para pacientes con una línea base de peso < 60 kg o una dosis inicial de 600 mg de Dupixent® (dos inyecciones de 300 mg) en el día uno, seguido de 300 mg Q2W para los pacientes con línea base de peso ≥ 60 kg; 2) una dosis inicial de 600 mg de Dupixent® (2 inyecciones de 300 mg) en el día 1, seguido de 300 mg cada 4 semanas (Q4W), independientemente de la línea base de peso corporal; o 3) placebo equivalente. Dupixent® fue administrado por inyección subcutánea (SC.) En caso que fuera necesario, a los pacientes se les permitió recibir tratamiento de rescate para el control de los síntomas intolerables, a discreción del investigador. Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate fueron considerados como pacientes que no respondieron al tratamiento.

En este estudio, la edad promedio fue 14,5 años, el peso promedio fue 59,4 kg; el 41,0% de los pacientes fueron mujeres, 62,5% fueron de raza blanca, 15,1% fueron asiáticos y 12,0% fueron de raza negra. El 46,2% de los pacientes tuvieron un puntaje IGA de 3 (DA moderada), una BSA afectada de 56,5% y el 42,4% habían recibido inmunosupresores sistémicos previamente. Así mismo, el puntaje para el índice de gravedad del área de eccema inicial (EASI) fue 35,5; el puntaje de prurito promediado inicial semanal NRS fue 7,6, el puntaje inicial medio SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) fue 70,3, el puntaje de POEM (Patient Oriented Eczema Measure) medio inicial fue 21,0, y el DLQI en niños (CDLQI- Children Dermatology Life Quality Index) medio inicial fue 13,6. En general, el 92,0% de los pacientes tenían al menos 1 condición alérgica comórbida; 65,6% tenían rinitis alérgica, 53,6% tenían asma y 60,8% tenían alergia a comidas.

Los criterios de valoración co-primarios fueron la proporción de pacientes con IGA 0 o 1 (“aclaramiento completo” o “casi completo”) al menos una mejoría de 2 puntos y la proporción de sujetos con EASI-75 (mejoría de al menos 75% en EASI), desde el inicio hasta la semana 16. Otros resultados evaluados incluyeron la proporción de pacientes con EASI-50 o EASI-90 (mejoría de al menos 50% o 90% en EASI desde el inicio, respectivamente), la reducción de la picazón medida por el pico de prurito NRS y el cambio porcentual en la escala SCORAD desde el inicio hasta la semana 16. Los criterios de valoración secundarios adicionales incluyeron cambio promedio desde el inicio hasta la semana 16 en los puntajes POEM y CDLQI.

Respuesta clínica

Los resultados de eficacia en la semana 16 en el estudio de dermatitis atópica en adolescentes se presentan en la tabla 13.

Tabla 13: resultados de eficacia de Dupixent® en el estudio de Dermatitis atópica en adolescentes en la semana 16 (CAC)

	AD-1526 (CAC)^a	
	Placebo	Dupixent® 200 mg (<60 Kg) y 300 mg (≥60 Kg) Q2W
<i>Pacientes aleatorizados</i>	85^a	82^a
IGA 0 o 1 ^b , % que respondió al tratamiento ^c	2,4%	24,4%
EASI-50, % que respondió al tratamiento ^c	12,9%	61,0%
EASI-75, % que respondió al tratamiento ^c	8,2%	41,5%
EASI-90, % que respondió al tratamiento ^c	2,4%	23,2%
EASI, cambio % promedio MC desde el inicio (+/-EE)	-23,6% (5,49)	-65,9% (3,99)
SCORAD, cambio % promedio MC desde el inicio (+/-EE)	-17,6% (3,76)	-51,6% (3,23)
Prurito NRS, cambio % promedio MC desde el inicio (+/-EE)	-19,0% (4,09)	-47,9% (3,43)
Prurito NRS (mejoría >4 puntos), % que respondió al tratamiento ^c	4,8%	36,6%
BSA, cambio % promedio MC desde el inicio (+/-EE)	-11,7% (2,72)	-30,1% (2,34)
CDLQI, cambio promedio MC desde el inicio (+/-EE)	-5,1 (0,62)	-8,5 (0,50)

CDLQI (mejoría ≥ 6 puntos), % que respondió al tratamiento	19,7%	60,6%
POEM, cambio promedio MC desde el inicio (+/-EE)	-3,8 (0,96)	-10,1 (0,76)
POEM, (mejoría ≥ 6 puntos), % que respondió al tratamiento	9,5%	63,4%

^a El CAC incluye todos los pacientes aleatorizados.

^b Un paciente que respondió al tratamiento se definió como un sujeto con IGA 0 o 1 (“aclaramiento completo” o “casi completo”) con una reducción de ≥ 2 puntos en una escala IGA de 0-4.

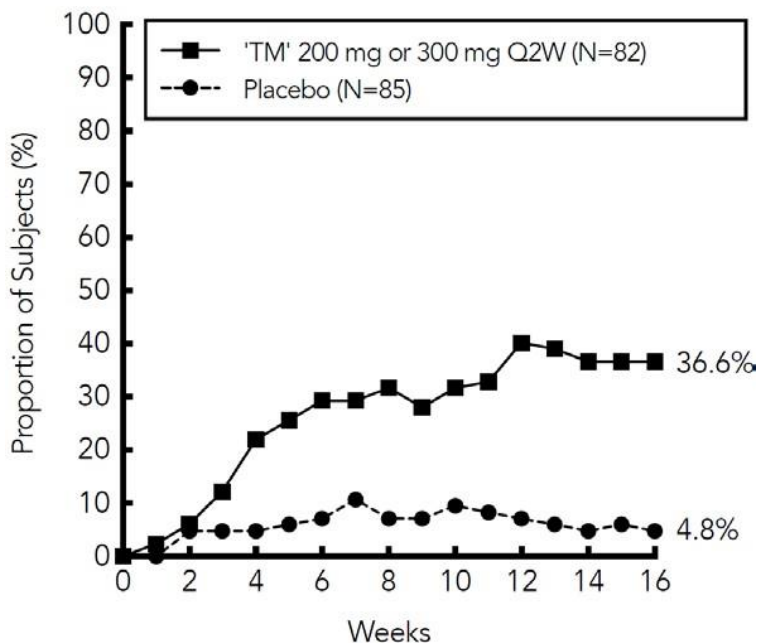
^c Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o quienes tuvieron datos faltantes fueron considerados como pacientes que no respondieron al tratamiento (58,8% y 20,7% en los brazos placebo y Dupixent®, respectivamente).

Todos los valores p fueron $<0,0001$.

Un mayor porcentaje de pacientes aleatorizados al grupo placebo necesitó tratamiento de rescate (corticosteroides tópicos, sistémicos o inmunosupresores sistémicos no esteroideos), comparado con el grupo tratado con Dupixent® (58,8% y 20,7%, respectivamente.)

Una proporción significativamente mayor de los pacientes aleatorizados al grupo Dupixent® lograron una mejoría rápida en el índice prurito NRS comparado con el placebo (definido como mejoría de >4 puntos en una semana; p nominal $<0,001$) y la proporción de pacientes que respondieron al tratamiento evaluado con prurito NRS siguió aumentando a lo largo del periodo de tratamiento (ver figura 11.) La mejoría en el prurito NRS ocurrió en conjunto con una mejoría de los signos objetivos de dermatitis atópica.

Figura 11: Proporción de pacientes adolescentes con mejoría ≥ 4 puntos en Prurito NRS en el estudio DA-1526 (CAC)^a



^a En los análisis primarios de los criterios de valoración de eficacia, los sujetos que recibieron tratamiento de rescate o aquellos que tuvieron datos faltantes fueron considerados como pacientes que no respondieron al tratamiento.

^b El CAC incluye todos los sujetos aleatorizados.

El grupo Dupixent® mejoró significativamente los síntomas informados por los pacientes, sobre el impacto de la dermatitis atópica en el sueño y la calidad de vida relacionada con la salud, según las puntuaciones de POEM, SCORAD y CDLQI a las 16 semanas, en comparación con el placebo.

La eficacia a largo plazo de Dupixent® en adolescentes en pacientes con dermatitis atópica moderada a severa que habían participado en estudios clínicos previos de Dupixent® fue evaluada en un estudio de extensión abierto (AD-1434). Los datos de eficacia de este estudio sugieren que el beneficio clínico que se observa en la semana 16 se mantiene hasta la semana 52.

Pediátrico (de 6 a 11 años)

La eficacia y seguridad de Dupixent® en pacientes pediátricos concomitantemente con TCS se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (AD-1652) en 367 individuos de 6 a 11 años de edad, con AD definida por un IGA de 4 (escala de 0 a 4), en EASI ≥ 21 (escala de 0 a 72) y una intervención mínima de BSA de $\geq 15\%$. Los pacientes elegibles inscritos en este ensayo tenían una respuesta inadecuada previa a la medicación tópica. La inscripción se estratificó por peso inicial (<30 kg; ≥ 30 kg).

Los pacientes del grupo Dupixent® cada dos semanas + TCS con un peso inicial de <30 kg recibieron una dosis inicial de 200 mg en el Día 1, seguido de 100 mg cada dos semanas desde la semana 2 a la semana 14, y los pacientes con un peso inicial de ≥ 30 kg recibieron una dosis inicial de 400 mg el Día 1, seguida de 200 mg cada 2 semanas desde la semana 2 hasta la semana 14. Los pacientes del grupo Dupixent® cada cuatro semanas + TCS recibieron una dosis inicial de 600 mg el Día 1, seguida de 300 mg cada 4 semanas desde la semana 4 a la semana 12, independientemente del peso. Se permitió a los pacientes recibir tratamiento de rescate a discreción del investigador. Los pacientes quienes recibieron tratamiento de rescate fueron considerados no respondedores.

En este estudio, la edad media fue de 8.5 años, la mediana de peso fue de 29.8 kg, el 50.1% de los pacientes fueron mujeres, el 69.2% fueron blancos, el 16.9% fueron negros y el 7.6% fueron asiáticos. Al inicio, la media BSA intervenida fue 57.6%, y 16.9% habían recibido previamente inmunosupresores sistémicos no esteroideos. Además, al inicio del estudio, la media EASI fue de 37.9, y el promedio semanal de la peor puntuación diaria de picor fue de 7.8 en una escala de 0 a 10, el valor inicial de la media SCORAD fue de 73.6, la de POEM fue de 20.9 y la media inicial de CDLQI fue de 15.1. En general, el 91.7% de individuos tuvo al menos una enfermedad alérgica comórbida; El 64.4% tenía alergias alimentarias, el 62.7% tenía otras alergias, el 60.2% tenía rinitis alérgica y el 46.7% tenía asma.

El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes con un IGA 0 (claro) o 1 (casi claro) en la semana 16. Otros resultados evaluados incluyeron la proporción de pacientes con EASI-75 o EASI-90 (mejora de al menos 75% o 90% en EASI desde el inicio, respectivamente), cambio porcentual en la puntuación EASI desde el inicio hasta la semana 16, y reducción del

prurito medido por el pico de prurito NRS (mejora de ≥ 4 puntos). Las variables secundarias adicionales incluyeron el cambio medio desde el inicio hasta la semana 16 en POEM y CDLQI.

Respuesta clínica

La Tabla 14 presenta los resultados por estratos de peso inicial para los regímenes de dosis aprobados.

Tabla 14: Resultados de eficacia de Dupixent® con TCS concomitante en AD-1652 en la semana 16 (FAS)

	Dupixent® 300 mg cada 4 semanas^a + TCS	Placebo +TCS	Dupixent® 200 mg cada dos semanas^e + TCS	Placebo + TCS
	(N=61)	(N=61)	(N=59)	(N=62)
	<30 kg	<30 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 o 1 ^b , %	29.50%	13.10%	39.00%	9.70%
EASI-50, %	95.10%	42.60%	86.40%	43.50%
EASI-75, %	75.40%	27.90%	74.60%	25.80%
EASI-90, %	45.90%	6.60%	35.60%	8.10%
EASI, LS % media de cambio de inicio (+/-SE)	-84.30%	-49.10%	-80.40%	-48.30%
	(3.08)	(3.30)	(3.61)	(3.63)
SCORAD, LS % media de cambio de inicio (+/- SE)	-65.30%	-28.90%	-62.70%	-30.70%
	(2.87)	(3.05)	(3.14)	(3.28)
Pruritus NRS, LS % media de cambio de inicio (+/- SE)	-55.10%	-27.00%	-58.20%	-25.00%
	(3.94)	(4.24)	(4.01)	(3.95)
Pruritus NRS (≥ 4 - punto de mejora), % respondedores ^c	54.10%	11.70%	61.40%	12.90%
BSA, LS media de cambio de inicio (+/- SE)	-43.2	-23.9	-38.4	-19.8
	(2.16)	(2.34)	(2.47)	(2.5)
CDLQI, LS media de cambio de inicio (+/-SE)	-11.5	-7.2	-9.8	-5.6
	(0.69)	(0.76)	(0.63)	(0.66)

CDLQI, (≥ 6 -punto de mejora), % respondedores	81.80%	48.30%	80.80%	35.80%
POEM, LS media de cambio de inicio (+/- SE)	-14.0	-5.9	-13.6	-4.7
	(0.95)	(1.04)	(0.90)	(0.91)
POEM, (≥ 6 - punto de mejora), % respondedores	81.40%	32.80%	79.30%	31.10%

^aConjunto de análisis completo (FAS) incluye a todos los pacientes asignados al azar.

^bRespondedor fue definido como un paciente con un IGA 0 o 1 ("claro" o "casi claro").

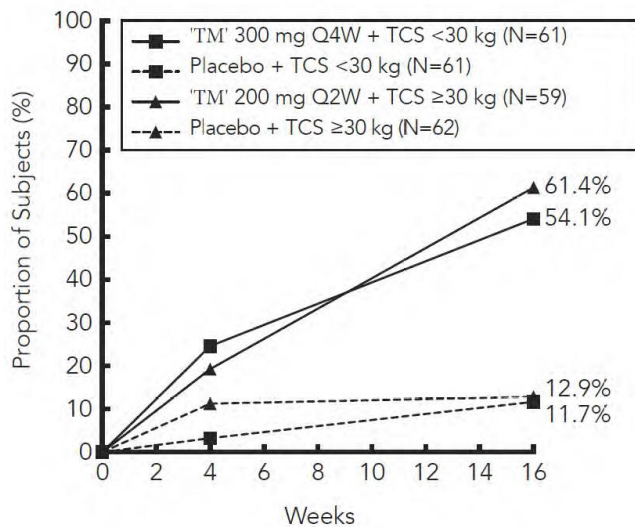
^cLos pacientes que recibieron tratamiento de rescate o con datos faltantes se consideraron no respondedores.

^dEn el día 1, los pacientes recibieron 600 mg de dupilumab.

^eEn el día 1, los pacientes recibieron 200 mg (peso inicial <30 kg) o 400 mg (peso inicial ≥ 30 kg) de dupilumab.

Una mayor proporción de pacientes asignados al azar a Dupixent® + TCS logró una mejora en el pico de prurito NRS en comparación con placebo + TCS (definido como una mejora de ≥ 4 puntos en la semana 4).

Figura 12: Proporción de individuos pediátricos con ≥ 4 puntos de mejora en el pico de prurito NRS en AD-1652a (FAS) ^b



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

^bFull Analysis Set (FAS) incluye a todos los pacientes asignados al azar.

Los grupos de Dupixent® mejoraron significativamente los síntomas informados por los pacientes, el impacto de la AD en el sueño y la calidad de vida relacionada con la salud según lo medido por las puntuaciones de POEM, SCORAD y CDLQI a las 16 semanas en comparación con el placebo.

La eficacia a largo plazo de Dupixent® + TCS en pacientes pediátricos con dermatitis atópica que habían participado en los ensayos clínicos anteriores de Dupixent® + TCS se evaluó en un estudio de extensión de etiqueta abierta (AD-1434). Los datos de Eficacia de este ensayo sugieren que el beneficio clínico proporcionado en la semana 16 se mantuvo hasta la semana 52.

Asma

El programa de desarrollo del asma incluyó tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos (DRI12544, QUEST y VENTURE) de 24 a 52 semanas en la duración del tratamiento en el que se inscribió un total de 2888 pacientes (12 años de edad y mayores). Los pacientes inscritos en los estudios DRI12544 y QUEST debían tener un antecedente de 1 o más exacerbaciones del asma que requirieran tratamiento con corticosteroides sistémicos o visita al departamento de emergencias u hospitalización para el tratamiento del asma en el año previo a la incorporación al estudio. Los pacientes inscritos en el estudio VENTURE requirieron dependencia de corticosteroides por vía oral diariamente además de su uso habitual de una dosis alta de corticosteroides inhalados más controladores adicionales. En los 3 estudios, los pacientes fueron inscritos sin necesidad de un nivel inicial mínimo de eosinófilos en sangre o de otros biomarcadores de tipo 2 (e.g.FeNO o IgE). En los estudios QUEST y VENTURE, se excluyeron los pacientes con nivel inicial de eosinófilos en sangre de >1500 células/mcL (<1,3 %). Dupixent® se administró como complemento de un tratamiento de base para el asma. Los pacientes continuaron la terapia de base para el asma durante los estudios, excepto en el estudio VENTURE en el que se redujo gradualmente la dosis de OCS como se describe a continuación.

DRI12544

DRI12544 fue un estudio de 24 semanas de determinación del intervalo de dosis que incluyó a 776 pacientes (de 18 años de edad y mayores). Se evaluó Dupixent® en comparación con el placebo en pacientes adultos con asma de moderada a grave en una dosis media o alta de corticosteroide inhalado y un agonista beta de acción prolongada.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 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 administración de una dosis inicial de 400 mg, 600 mg o placebo (N= 158), respectivamente. El criterio de valoración principal fue el cambio desde el inicio hasta la semana 12 en FEV₁ (L). Otros criterios de valoración incluyeron el cambio porcentual desde el inicio en FEV₁ y la tasa anualizada de episodios de exacerbación de asma grave durante el periodo de tratamiento de 24 semanas controlado con placebo. Los resultados se evaluaron en la población general y los subgrupos basado en el recuento inicial de eosinófilos en sangre (≥ 300 células/mcL y and <300 células/mcL). Otros criterios de valoración secundarios fueron el cambio medio desde el inicio y las tasas de personas que respondieron en los puntajes informados por el paciente en el Cuestionario sobre el control del asma (ACQ-5) y el Cuestionario de la Calidad de Vida, Versión estandarizada (AQLQ (S)).

QUEST

QUEST fue un estudio de 52 semanas que incluyó a 1902 pacientes (de 12 años de edad y mayores). Dupixent® en comparación con el placebo se evaluó en 107 pacientes adolescentes y 1795 pacientes adultos con asma de moderada a grave con una dosis media o alta de corticosteroides inhalados (ICS) y un mínimo de 1 y hasta dos medicamentos controladores. Los

pacientes que requieran un tercer medicamento controlador podrán participar en este estudio. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 200 mg (N = 631) o 300 mg (N = 633) de Dupixent® cada dos semanas (o placebo equivalente para 200 mg (N = 317) o 300 mg (N = 321) cada dos semanas) después de la administración de una dosis inicial de 400 mg, 600 mg o placebo, respectivamente. Los criterios de valoración principales fueron la tasa anualizada de episodios de exacerbación grave durante el periodo controlado con placebo de 52 semanas y el cambio con respecto al inicio en el FEV₁ prebroncodilatador en la semana 12 en la población general (sin restricciones por un mínimo de eosinófilos basales o de otros biomarcadores tipo 2). Otros criterios de valoración secundarios fueron las tasas de exacerbación y FEV₁ en pacientes con distintos niveles iniciales de eosinófilos así como el cambio medio desde el momento basal y las tasas de respondedores en los puntajes de ACQ-5 y AQLQ (S).

VENTURE

VENTURE fue un estudio de 24 semanas de reducción de corticosteroides orales en 210 pacientes con asma que requirió corticosteroides orales diariamente además del uso regular de dosis altas de corticosteroides inhalados más un controlador complementario. Después de la optimización de la dosis de OCS durante el periodo de selección, los pacientes recibieron 300 mg Dupixent® (N = 103) o placebo (N=107) una vez cada dos semanas durante 24 semanas después de la administración de una dosis inicial de 600 mg o placebo. Los pacientes continuaron recibiendo el medicamento para el asma existente durante el estudio; sin embargo, su dosis de OCS que se redujo cada 4 semanas durante la fase de reducción de OCS (Semana 4-20), mientras se mantenía 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 mantiene el control del asma en la población general (sin restricciones por un mínimo de eosinófilos iniciales o de otros biomarcadores tipo 2). Otros criterios de valoración secundarios incluyeron la tasa anualizada de episodios de exacerbación grave durante el periodo de tratamiento y el cambio medio desde el inicio y la tasa de respondedores en los puntajes de ACQ-5 y AQLQ(S).

Las características demográficas e iniciales de los 3 estudios se muestran en la Tabla 15, a continuación.

Tabla 15: Características demográficas e iniciales de los estudios del asma

Parámetro	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n=210)
Promedio de edad, años (DE)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% Femenino	63,1	62,9	60,5
% Raza blanca	78,2	82,9	93,8
Índice de masa corporal ≥ 30 kg/m ² (%)	40,2	39,5	41,4
Duración del asma (años), media (\pm DE)	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Jamás ha fumado, (%)	77,4	80,7	80,5
Media de exacerbaciones en el año anterior (\pm SD)	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)

Uso de dosis alta de ICS (%)	49,5	51,5	88,6
FEV ₁ antes de la administración de la dosis (L) en el momento	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
La media del porcentaje previsto de FEV ₁ en el momento inicial (%) (±DE)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% Reversibilidad (± DE)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Puntaje medio del ACQ-5 (± DE)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Puntaje medio del AQLQ (± DE)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
% general de antecedente médico atópico (AD %, NP %, AR %)	72,9 (8,0, 10,6, 61,7)	77,7 (10,3, 12,7, 68,6)	72,4 (7,6, 21,0, 55,7)
Media de FeNO ppb (± DE)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% de pacientes con FeNO ppb ≥25 ≥50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
UI/ml IgE total medio (± DE)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Media del recuento inicial de eosinófilos (± DE) células/mcL	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% de pacientes con EOS ≥150 células/mcL ≥300 células/mcL	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

ICS = corticosteroide inhalado; LABA = agonista beta2 de acción prolongada; FEV1 = volumen espiratorio forzado en 1 segundo; ACQ-5 = Cuestionario-5 de control del asma; AQLQs = Cuestionario de la calidad de vida con asma, Versión estandarizada; DA = dermatitis atópica; PN = poliposis nasal; RA = rinitis alérgica; FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico; EOS = eosinófilos en sangre

Exacerbaciones

Los estudios DRI12544, QUEST y VENTURE evaluaron la frecuencia de exacerbaciones graves del asma, independientemente de los recuentos mínimos de eosinófilos o cualquier otro biomarcador tipo 2 (p. ej. FeNO o IgE) en el inicio. Las exacerbaciones se definieron como empeoramiento del asma que requiere el uso de corticosteroides sistémicos durante al menos 3 días o una hospitalización o una visita a la sala de emergencias debido al asma que requirió corticosteroides sistémicos. Para pacientes que reciben corticosteroides de mantenimiento, una exacerbación del asma se definió como un incremento temporario en la dosis de corticosteroides orales durante al menos 3 días. En la población general, los pacientes que recibieron 200 mg o 300 mg de Dupixent® cada dos semanas experimentaron reducciones clínicamente significativas en la tasa de exacerbaciones graves del asma en comparación con el placebo (ver la Tabla 16).

En el análisis combinado de los estudios DRI12544 y QUEST, la tasa de exacerbaciones graves que condujeron a hospitalizaciones o visitas a la sala de emergencias se redujo en 25,5 % y 46,9 % con Dupixent® 200 mg o 300 mg cada dos semanas, respectivamente.

Tabla 16: Tasa de exacerbaciones graves en DRI12544, QUEST y VENTURE (Población general^a)

Estudio	Tratamiento (N)	Exacerbaciones al año		Reducción porcentual
		Tasa (IC del 95 %)	Cociente de tasas (IC del 95 %)	
Todos los exacerbaciones graves				
DRI12544	Dupixent 200 mg Q2W (n= 150)	0,27 ^c (0,16, 0,46)	0,30 ^c (0,16, 0,57)	70 %
	Dupixent 300 mg Q2W (n = 157)	0,27 ^d (0,16, 0,45)	0,30 ^d (0,16, 0,55)	70 %
	Placebo (n =158)	0,90 (0,62, 1,30)		
QUEST	Dupixent 200 mg Q2W (n= 631)	0,46 ^e (0,39, 0,53)	0,52 ^e (0,41, 0,66)	48 %
	Placebo (n =317)	0,87 (0,72,1,05)		
	Dupixent 300 mg Q2W (n =633)	0,52 (0,45, 0,61)	0,54 (0,43, 0,68)	46 %
	Placebo (n =321)	0,97 (0,81, 1,16)		
VENTURE ^b	Dupixent 300 mg Q2W (n = 103)	0,65 (0,44, 0,96)	0,41 (0,26, 0,63)	59 %
	Placebo (n =107)	1,60 (1,25, 2,04)		

^aLa población general no tiene restricciones por mínimos eosinófilos iniciales u otros biomarcadores tipo 2

^bEstudio de retirada de OCS.

^cp value = 0.0002

^dp value = 0.0001

^ep value <0.0001

Los análisis de subgrupos preespecificados de los estudios DRI12544 y QUEST demostraron que hubo mayores reducciones en las exacerbaciones graves en pacientes con niveles iniciales más altos de marcadores de la actividad de tipo 2 como nivel de eosinófilos y FeNO. El análisis preespecificado de los estudios DRI12544 y QUEST de pacientes con recuento inicial de eosinófilos en sangre ≥ 150 y ≥ 300 células/mcL demostraron una mayor reducción con Dupixent® en la tasa de exacerbaciones graves del asma en comparación con la población general (Tabla 17).

Las tasas de respuesta iniciales de los eosinófilos en la sangre para QUEST se muestran en la Figura 12. En QUEST, en comparación con el placebo también se observó una mayor reducción en las exacerbaciones graves en los pacientes con niveles de referencia FeNO ≥ 25 y FeNO ≥ 50 ppb (Tabla 18). Las tasas de respuesta por subgrupos de referencia FeNO para QUEST se muestran en la Figura 14.

En el estudio QUEST, los pacientes que reciben una dosis media de ICS mostraron una reducción similar de la tasa de exacerbaciones graves del asma en comparación con los pacientes que recibían una dosis alta de ICS.

Tabla 17: Tasa de exacerbaciones graves en DRI12544 y QUEST por subgrupos

Estudio	Tratamiento	EOS							
		≥ 150 células/mcL				≥ 300 células/mcL			
		Exacerbaciones al año			Reducción porcentual	Exacerbaciones al año			Reducción porcentual
		N	Tasa (IC del 95 %)	Cociente de tasas (IC del 95 %)		N	Tasa (IC del 95 %)	Cociente de tasas (IC del 95 %)	
Todos los exacerbaciones graves									
DRI12544	Dupixent 200 mg Q2W	120	0,29 ^a - (0,16, 0,53)	0,28 ^a - (0,14, 0,55)	72 %	65	0,30 ^c - (0,13, 0,68)	0,29 ^c - (0,11, 0,76)	71 %
	Dupixent 300 mg Q2W	129	0,28 ^b - (0,158, 0,496)	0,27 ^b - (0,14, 0,52)	73 %	64	0,20 ^d - (0,08, 0,52)	0,19 ^d - (0,07, 0,56)	81 %
	Placebo	127	1,05 (0,69, 1,60)			68	1,04 (0,57, 1,90)		
QUEST	Dupixent 200 mg q2w	437	0,45 ^e - (0,37, 0,54)	0,44 ^e - (0,34,0,58)	56 %	264	0,37 ^e - (0,29, 0,48)	0,34 ^e - (0,24,0,48)	66 %
	Placebo	232	1,01 (0,81, 1,25)			148	1,08 (0,846,1,38)		
	Dupixent 300 mg Q2W	452	0,43 ^e - (0,36, 0,53)	0,40 ^e - (0,31,0,53)	60 %	277	0,40 ^e - (0,32, 0,51)	0,33 ^e - (0,23,0,45)	67 %
	Placebo	237	1,08 (0,88, 1,33)			142	1,24 (0,97, 1,57)		

^ap valor=0,0003

^bp valor= 0.0001

^cp valor = 0.0116

^dp valor= 0.0024

^ep valor <0.0001

Table 18 Tasa de exacerbaciones graves en QUEST definida por los subgrupos FeNO de referencia

Tratamiento	Exacerbaciones por año			Reducción porcentual
	N	Tasa (95% IC)	Cociente de tasas (IC del 95 %)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Dupixent® 200 mg Q2W	299	0.35 (0.27, 0.45)	0.35 (0.25, 0.50)	65%
Placebo	162	1.00 (0.78, 1.30)		
Dupixent® 300 mg Q2W	310	0.43 (0.35, 0.54)	0.39 (0.28, 0.54)	61%
Placebo	172	1.12 (0.88, 1.43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
Dupixent® 200 mg Q2W	119	0.33 (0.22, 0.48)	0.31 (0.18, 0.52)	69%
Placebo	71	1.06 (0.72, 1.55)		
Dupixent® 300 mg Q2W	124	0.39 (0.27, 0.56)	0.31 (0.19, 0.49)	69%
Placebo	75	1.27 (0.90, 1.80)		

Todos los valores p <0.0001

Figura 13. Riesgo relativo en la tasa de eventos anualizados de exacerbaciones graves en el recuento de eosinófilos de referencia en la sangre (células / mL) en QUEST

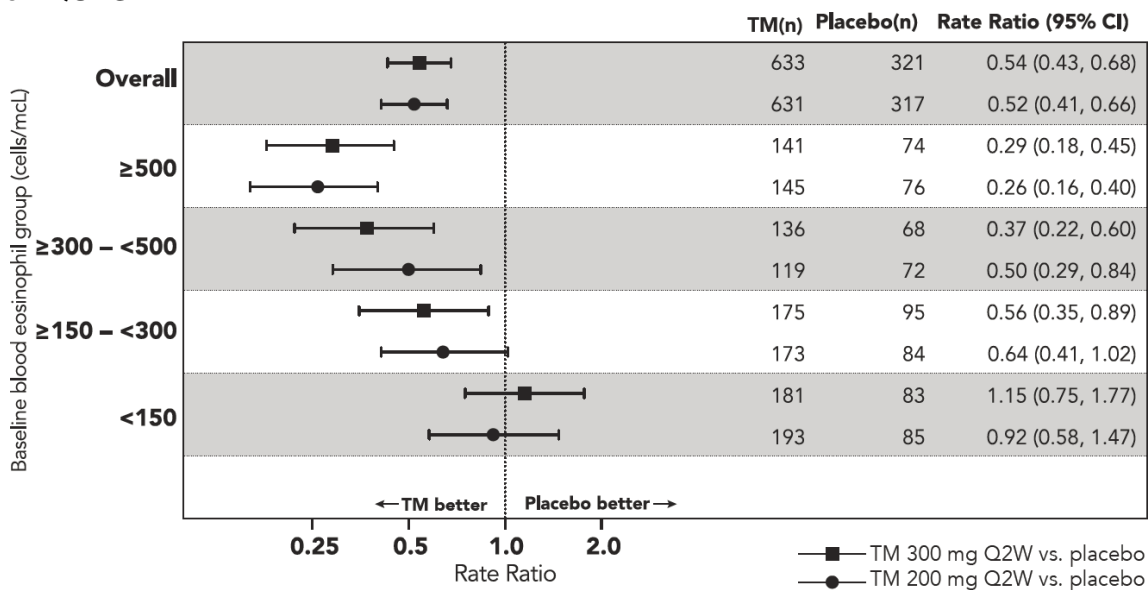
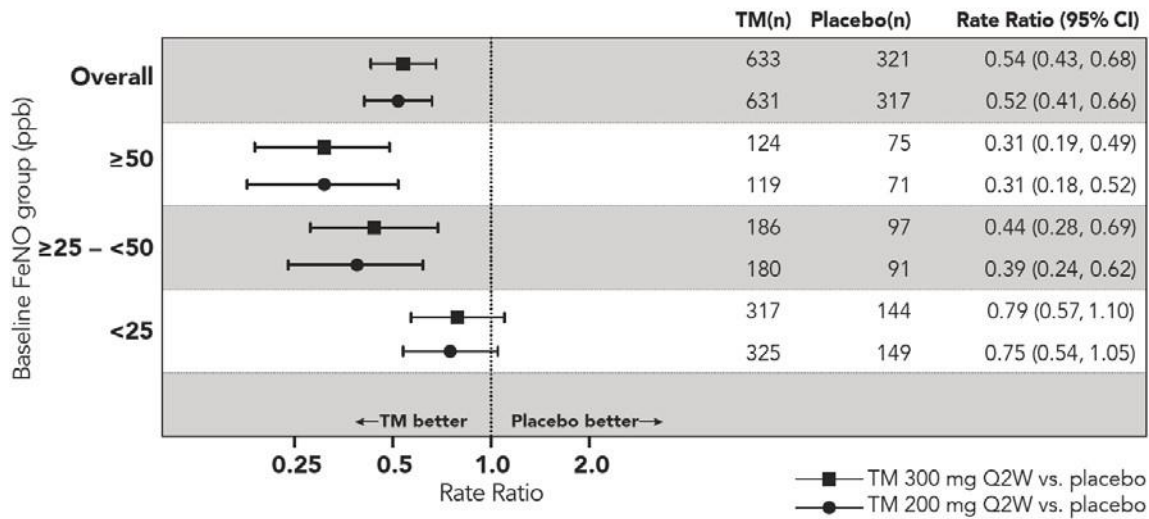


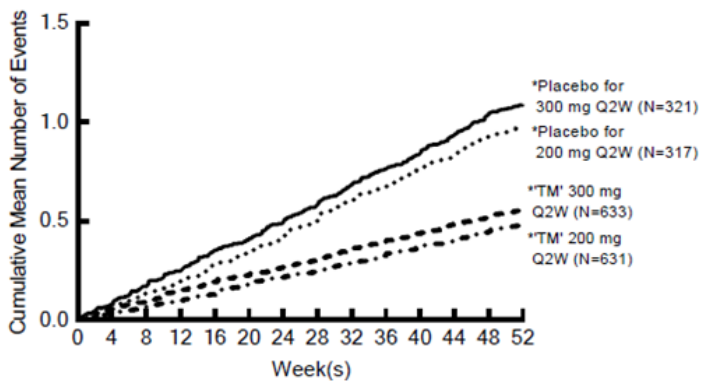
Figura 14. Riesgo relativo en la tasa de eventos anualizados de exacerbaciones graves en el grupo FeNO (ppb) de referencia en QUEST'



El número promedio acumulado de acontecimientos graves de exacerbación en QUEST (Población general, eosinófilos iniciales ≥ 150 células/mcL, eosinófilos iniciales ≥ 300 células/mcL, FeNO inicial ≥ 25 ppb) durante el período de tratamiento de 52 semanas se muestra en la Figura 15. Durante el transcurso del estudio los pacientes en ambos grupos de dosis de Dupixent® tuvieron menor cantidad acumulada de acontecimientos en comparación con los pacientes en sus respectivos grupos de placebo.

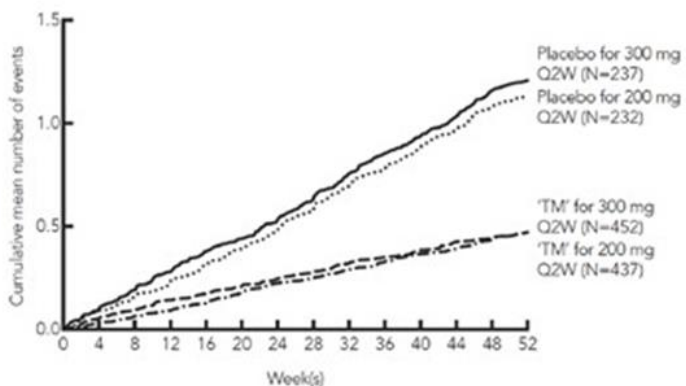
Figura 15: Función media acumulativa de la cantidad de acontecimientos de exacerbación grave durante el periodo de tratamiento de 52 semanas en QUEST (Población general, eosinófilos iniciales ≥ 150 células/mcL, eosinófilos iniciales ≥ 300 células/mcL, FeNO inicial ≥ 25 ppb)

QUEST: Población General ^a

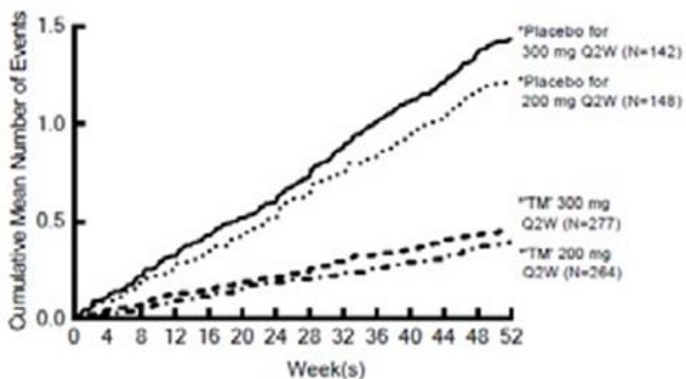


^a La población general no tiene restricciones por un mínimo de eosinófilos iniciales u otros biomarcadores tipo 2

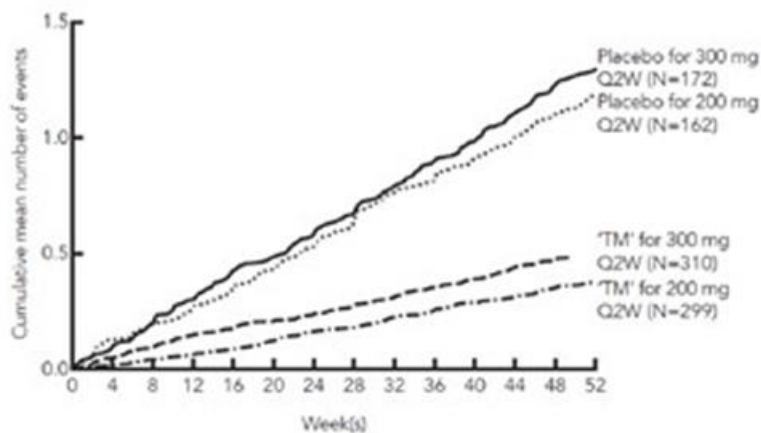
QUEST: eosinófilos iniciales ≥ 150 células/mcL



QUEST: eosinófilos iniciales ≥ 300 células/mcL



QUEST: FeNO inicial ≥ 25 ppb



Función pulmonar

Se observaron aumentos clínicamente significativos en FEV₁ prebroncodilatador en la semana 12 (Tabla 19) en la población general. El análisis del subgrupo de los estudios DRI12544 y QUEST demostraron que los pacientes con recuento inicial de eosinófilos en sangre ≥ 150 y ≥ 300 células/mcL mostraron una mayor mejoría en FEV₁, en comparación con la población general (Tabla 19).

En la Figura 15 se muestran las mejoras en FEV₁ por eosinófilos de referencia en sangre para QUEST. En QUEST comparado con el placebo, también se observaron mayores mejorías en FEV₁ en los pacientes con FeNO ≥ 25 ppb y ≥ 50 ppb (Tabla 20).

Las mejoras en FEV₁ por subgrupos de referencia FeNO para QUEST se muestran en la Figura 17. La mejoría en FEV₁ fue similar tanto si los pacientes estaban recibiendo una dosis media de ICS como una dosis alta de ICS, u OCS.

Tabla 19: La media de cambio con respecto al inicio en el FEV₁ Prebroncodilatador en la semana 12 en DRI12544 y QUEST (Niveles en la población general^a y de eosinófilos iniciales en sangre ≥ 150 y ≥ 300 células/mcL)

Estudio	Tratamiento	Población general ^a			EOS sangre inicial					
					≥ 150 células/mcL			≥ 300 células/mcL		
		N	Δ media de MC desde el inicio L (%)	Diferencia media de MC frente al placebo (IC del 95 %)	N	Δ media de MC desde el inicio L (%)	Diferencia media de MC frente al placebo (IC del 95 %)	N	Δ media de MC desde el inicio L (%)	Diferencia media de MC frente al placebo (IC del 95 %)
DRI12544	Dupixent 200 mg Q2W	150	0,31 ^b (18,0 ^b)	0,20 ^b (0,11, 0,28)	120	0,32 ^b (18,25 ^b)	0,23 ^c - (0,13, 0,33)	65	0,43 ^c (25,9 ^c)	0,26 (0,11, 0,40)
	Dupixent 300 mg Q2W	157	0,28 ^c (17,8 ^b)	0,16 ^c (0,08, 0,25)	129	0,26 ^c (17,1 ^b)	0,18 ^c (0,08, 0,27)	64	0,39 ^c (25,8 ^c)	0,21 ^d (0,06, 0,36)
	Placebo	158	0,12 (6,1)		127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
QUEST	Dupixent 200 mg Q2W	631	0,32 ^b (21,3 ^b)	0,14 ^b - (0,08, 0,19)	437	0,36 ^b (23,6 ^b)	0,17 ^b (0,11, 0,23)	264	0,43 ^b (29,0 ^b)	0,21 ^b - (0,13, 0,29)
	Placebo	317	0,18 (12,1)		224	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
	Dupixent 300 mg Q2W	633	0,34 ^b (23,1 ^b)	0,13 ^b (0,08, 0,18)	452	0,37 ^b (25,3 ^b)	0,15 ^b (0,09, 0,21)	277	0,47 ^b (32,5 ^b)	0,24 ^b (0,16, 0,32)

	Placebo	321	0,21 (13,7)		237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	
--	---------	-----	----------------	--	-----	----------------	--	-----	----------------	--

^aLa población general no tiene restricciones por mínimos eosinófilos iniciales u otros biomarcadores tipo 2

^bp valor <0.00001

^cp valor <0.001

^dp valor = 0.0063

Tabla 20. La media de cambio con respecto al inicio en el FEV₁ pre-broncodilatador en la semana 12 y en la semana 52 en QUEST por subgrupos de referencia de FeNO

Tratamiento	N	A la semana 12		A la semana 52	
		LS Media Δ desde la referencia L (%)	LS Media de diferencia vs. placebo (95% CI)	LS Media Δ desde la referencia L	LS Media de diferencia vs. placebo (95% CI)
FeNO ≥ 25 ppb					
Dupixent® 200 mg	288	0.44 (29.0%)	0.23 (0.15, 0.31)	0.49 (31.6%)	0.30 (0.22, 0.39)
Placebo	157	0.21 (14.1%)		0.18 (13.2%)	
Dupixent® 300 mg	295	0.45 (29.8%)	0.24 (0.16, 0.31)	0.45 (30.5%)	0.23 (0.15, 0.31)
Placebo	167	0.21 (13.7%)		0.22 (13.6%)	
FeNO ≥ 50 ppb					
Dupixent® 200 mg	114	0.53 (33.5%)	0.30 (0.17, 0.44)	0.59 (36.4%)	0.38 (0.24, 0.53)
Placebo	69	0.23 (14.9%)		0.21 (14.6%)	
Dupixent® 300 mg	113	0.59 (37.6%)	0.39 (0.26, 0.52)	0.55 (35.8%)	0.30 (0.16, 0.44)
Placebo	73	0.19 (13.0%)		0.25 (13.6%)	

All p-values <0.0001

Figura 16: LS Diferencia de la media de cambio desde el inicio vs Placebo a la semana 12 en FEV₁ Pre- Bronchodiladores a través del recuento de los Eosinofilos de referencia en sangre (cells/mcL) en QUEST

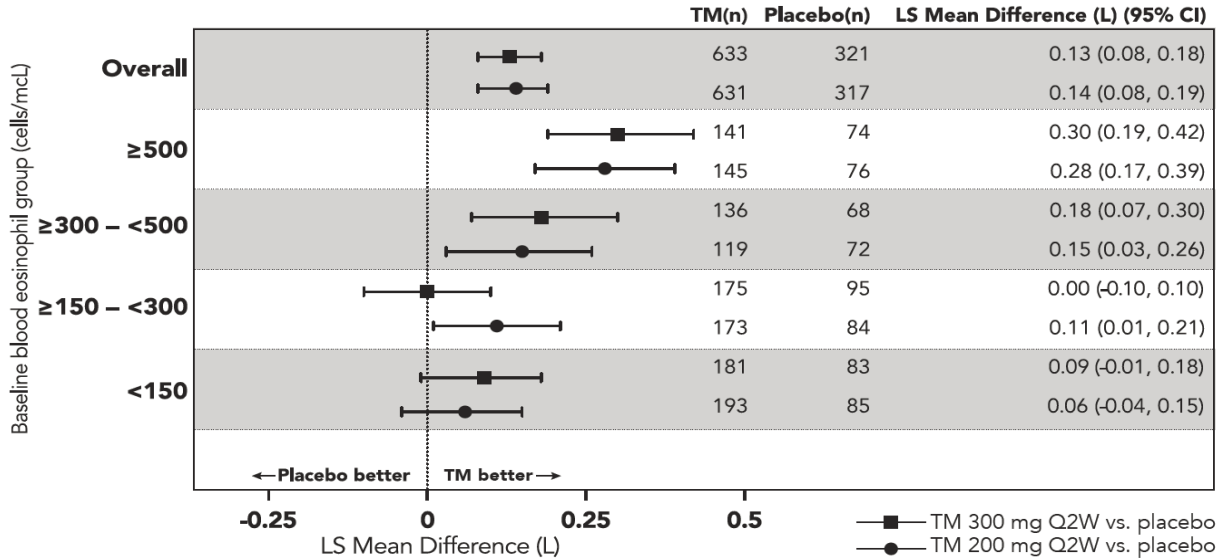
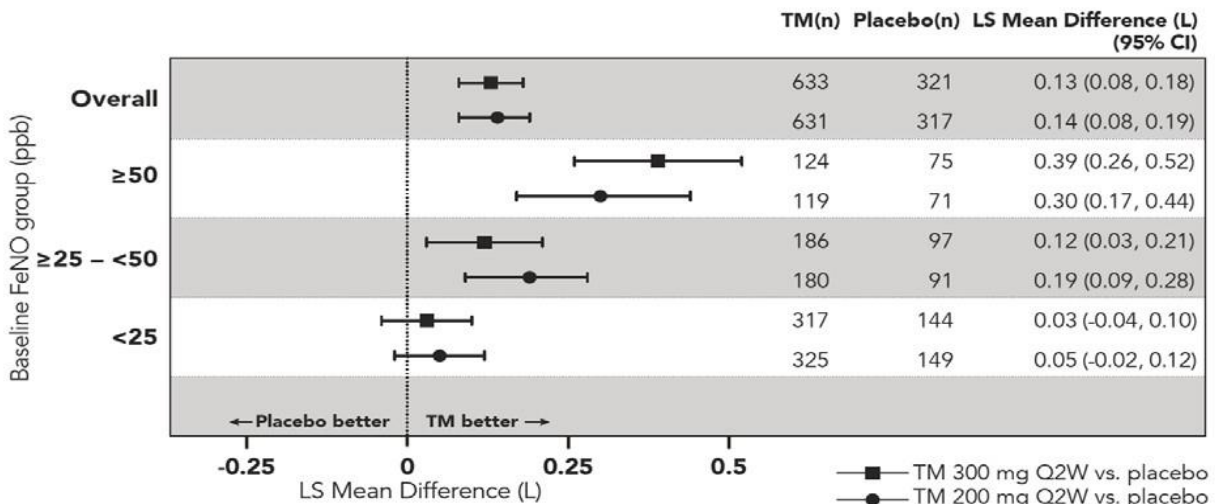


Figura 17: LS Diferencia de la media de cambio desde el inicio vs Placebo a la semana 12 en FEV₁ Pre- Bronchodiladores a través del FeNO (ppb) de referencia en QUEST

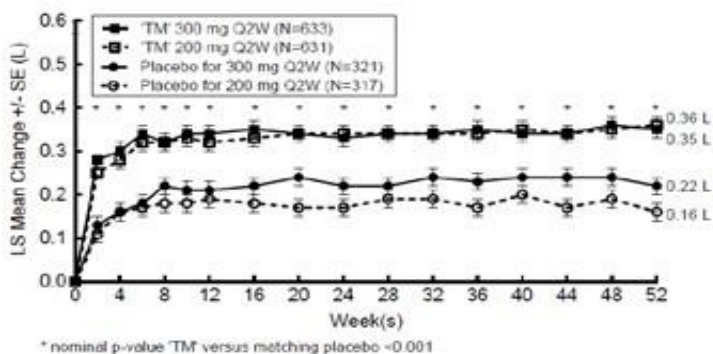


Se observaron mejorías significativas en FEV₁ ya en la Semana 2 (DRI12544, QUEST y VENTURE) después de la primera dosis de Dupixent® para ambas concentraciones de dosis de 200 mg y 300 mg y se mantuvieron hasta la semana 24 (DRI12544 y VENTURE) y la semana 52 (QUEST) (Figura 14).

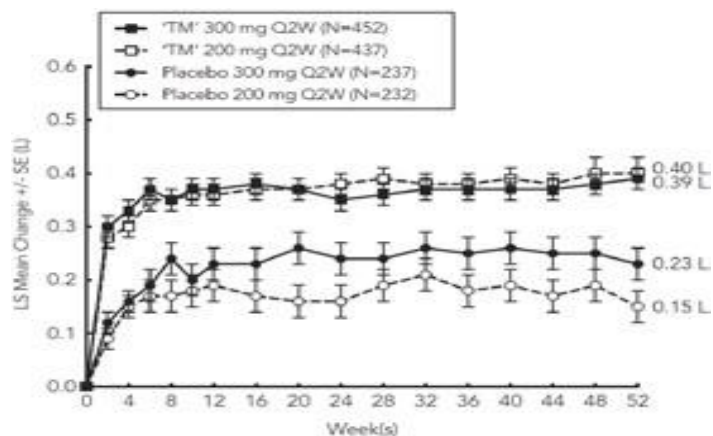
En la (Figura 18) se muestran las mejoras en FEV₁ a lo largo del tiempo en QUEST.

Figura 18: La media de cambio con respecto al inicio en el FEV1 Prebroncodilatador (L) en el tiempo en QUEST (Población general^a, eosinófilos iniciales ≥150 células/mcL, eosinófilos iniciales ≥300 células/mcL y FeNO de referencia ≥25ppb.

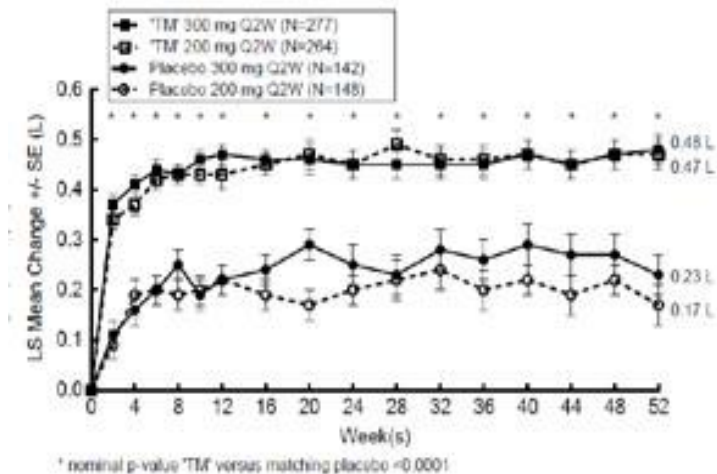
QUEST: Población general^a



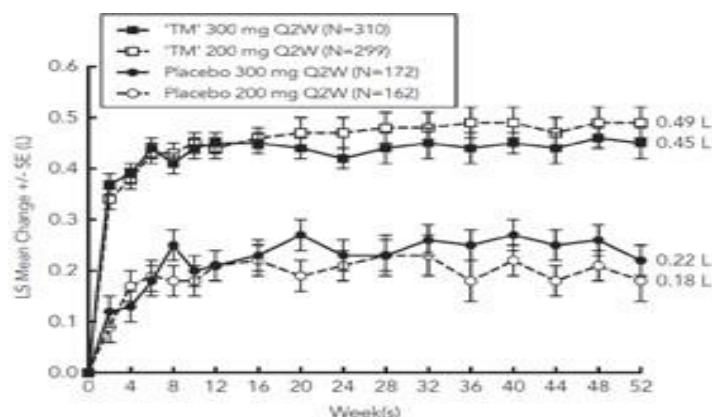
QUEST: eosinófilos iniciales ≥150 células/mcL



QUEST: eosinófilos iniciales ≥300 células/mcL



QUEST: FeNO de referencia ≥ 25 ppb



^a La población general no tiene restricciones por mínimos eosinófilos iniciales u otros biomarcadores tipo 2

Además, los pacientes tratados con Dupixent® tuvieron un cambio significativo con respecto al FEV₁ posbroncodilatador inicial en la semana 12 y en la semana 52, en comparación con el placebo (Tabla 21) lo que indica que Dupixent mejora obstrucción fija de las vías respiratorias que no responde al tratamiento de estándar de atención. La disminución en FEV₁ posbroncodilatador (pendiente de FEV₁) desde la semana 4 hasta la semana 52 mejoró significativamente en ambos grupos de dosis en comparación con el placebo equivalente (0 mL/año para 200 mg y 300 mg Q2W frente a -40 mL/año para ambos placebos equivalentes).

Tabla 21: La media de cambio con respecto al inicio en el FEV₁ posbroncodilatador (L) en la Semana 12 en QUEST (Niveles en la población general y de eosinófilos iniciales en sangre ≥ 300 células/mcL)

Punto de tiempo	Tratamiento	Población general ^a	≥ 300 en circulación/mcL EOS
-----------------	-------------	--------------------------------	-----------------------------------

		N	Δ media de MC desde el inicio	Diferencia media de MC frente al placebo (IC)	N	Δ media de MC desde el inicio L (%)	Diferencia media de MC frente al placebo (IC del 95 %)
Semana 12	Dupixent 200 mg Q2W	631	0,14 (9,1)	0,14 (0,09,0,18)	264	0,29 (17,0)	0,25 (0,18, 0,33)
	Placebo	317	0,01 (1,6)		148	0,04 (4,0)	
	Dupixent 300 mg Q2W	633	0,14 (9,3)	0,11 (0,06, 0,15)	277	0,26 (16,7)	0,20 (0,12, 0,27)
	Placebo	321	0,03 (3,1)		142	0,07 (5,1)	
Semana 52	Dupixent 200 mg Q2W	631	0,15 (9,4)	0,19 (0,14,0,24)	264	0,29 (16,8)	0,30 (0,22, 0,38)
	Placebo	317	-0,04 (-0,5)		148	-0,01 (2,0)	
	Dupixent 300 mg Q2W	633	0,14 (9,3)	0,13 (0,08, 0,18)	277	0,25 (16,0)	0,22 (0,14, 0,30)
	Placebo	321	0,01 (1,6)		142	0,03 (2,8)	

^aLa población general no tiene restricciones por mínimos eosinófilos iniciales u otros biomarcadores tipo 2

Criterios de valoración secundarios adicionales

EL ACQ-5 y AQLQ (S) se analizaron tanto a nivel de una cohorte (media de cambio con respecto al inicio) como a nivel individual (análisis de pacientes que respondieron) a las 24 semanas (DRI12544) y a las 52 semanas (QUEST). La tasa de pacientes que respondieron se definió como una mejoría en el puntaje de 0,5 o más (rango de la escala de 0-6 para ACQ-5 y 1-7 para AQLQ (S)). Se observaron mejorías en ACQ-5 y AQLQ(S) ya en la semana 2 y se mantuvieron durante 24 semanas en el estudio DRI12544 y 52 semanas en el estudio QUEST.

En los pacientes con asma con enfermedad comórbida de las vías respiratorias superiores, el tratamiento con Dupixent® también redujo los síntomas de las vías respiratorias superiores. Los resultados para ACQ-5 y AQLQ (S) de los estudios DRI12544 y QUEST se presentan en la Tabla 22 y en la Tabla 23.

Tabla 22. Cambio medio desde el inicio en ACQ-5, AQLQ (S) y Tasas de respuesta en la semana 24 en DRI12544 (Población general^a)

PRO	Tratamiento	(N)	Cambio % de media de MC con respecto al inicio (EE)	Diferencia media de MC frente al placebo (IC del 95 %)	Tasa de sujetos que respondieron (%)	OR frente a placebo (IC del 95 %)
ACQ-5	Dupixent 200 mg Q2W	150	-1,49 (0,08)	-0,35 (-0,57, -0,14)	76,7	2,08 (1,26, 3,43)
	Dupixent 300 mg Q2W	157	-1,45 (0,08)	-0,31 (-0,52, -0,09)	72,6	1,67 (1,04, 2,70)

	Placebo	158	-1,14 (0,08)		61,4	
AQLQ(S)	Dupixent 200 mg Q2W	150	1,20 (0,09)	0,31 (0,08, 0,55)	64,0	1,72 (1,07, 2,76)
	Dupixent 300 mg Q2W	157	1,24 (0,08)	0,36 (0,12, 0,59)	65,0	1,79 (1,11, 2,87)
	Placebo	158	0,88 (0,09)		51,3	

^aLa población general no tiene restricciones por mínimos eosinófilos iniciales u otros biomarcadores tipo 2

Tabla 23. Cambio medio desde el inicio en ACQ-5, AQLQ(S) y Tasas de respuesta en la semana 52 en QUEST

PRO	Tratamiento	(N)	Cambio medio de MC desde el inicio (EE) (Población general ^a)	Diferencia media de MC frente al placebo (IC del 95 %) (Población general ^a)	Tasa de sujetos que respondieron (%)					
					(N) ^b	Población general ^a	(N)	EOS ≥150	(N)	EOS ≥300
ACQ-5	Dupixent 200 mg Q2W	631	-1,54 (0,04)	-0,39 (-0,53, -0,25)	565	69,0	395	72,9	239	74,5
	Placebo	317	-1,15 (0,06)		275	61,8	201	64,2	124	66,9
	Dupixent 300 mg Q2W	633	-1,52 (0,04)	-0,22 (-0,36, -0,08)	565	69,4	408	70,1	248	71,0
	Placebo	321	-1,30 (0,06)		290	63,4	217	64,5	129	64,3
AQLQ(S)	Dupixent 200 mg Q2W	631	1,28 (0,04)	0,29 (0,15, 0,44)	565	61,8	395	66,6	239	71,1
	Placebo	317	0,99 (0,06)		275	53,5	201	53,2	124	54,8
	Dupixent 300 mg Q2W	633	1,29 (0,04)	0,26 (0,12, 0,40)	565	61,7	408	62,0	248	64,5
	Placebo	321	1,03 (0,06)		290	56,6	217	53,9	129	55,0

^aLa población general es de libre utilización mínimos eosinófilos iniciales u otros biomarcadores tipo 2

^bLos pacientes que están en curso en el periodo de tratamiento aleatorizado de 52 semanas, se excluyen de los análisis del paciente que responde al tratamiento en la semana 52

En los pacientes con asma con enfermedad comórbida de las vías respiratorias superiores, el tratamiento con Dupixent® también redujo los síntomas de las vías respiratorias superiores. Los pacientes con asma y rinosinusitis crónica comórbida (RCC) con o sin poliposis nasal, o rinitis alérgica (RA) comórbida informaron su Calidad de vida relacionada con la salud en cuestionarios

específicos de la enfermedad; la Prueba de resultados nasosinusales de 22 ítems (SNOT-22) para los pacientes con RCC y el Cuestionario estandarizado de Calidad de vida con rinoconjuntivitis (RQLQ (S) + 12) para pacientes con RA de 12 años de edad y mayores. El cambio medio desde el inicio en los puntajes totales de SNOT-22 y RQLQ(S)+12 fueron previamente especificados en los criterios de valoración de estas subpoblaciones. Se observaron mejorías en el puntaje total de SNOT-22 y RQLQ(S)+12 con Dupixent® en comparación con el placebo tan pronto como en la semana 12 y se mantuvieron durante 52 semanas.

Los resultados de SNOT-22 y RQLQ(S)+12 en el estudio QUEST se presentan en la Tabla 24.

Tabla 24. Cambio medio desde el inicio en SNOT-22 y RQLQ (S) +12 en la Semana 52 en QUEST (Población general^a)

PRO	Tratamiento	(N)	Cambio en la media de MC con respecto al inicio (EE) ^b	Diferencia media de MC frente al placebo (IC del 95 %)
SNOT-22	Dupixent® 200 mg Q2W	126	-16,4 (1,65)	-11,88 (-17,59, -6,18)
	Placebo	63	-4,47 (2,44)	
	Dupixent® 300 mg Q2W	123	-17,9 (1,72)	-10,32 (-15,77, -4,87)
	Placebo	70	-7,54 (2,23)	
RQLQ(S)+12	Dupixent® 200 mg Q2W	390	-0,84 (0,05)	-0,42 (-0,61, -0,24)
	Placebo	194	-0,42 (0,08)	
	Dupixent® 300 mg Q2W	409	-0,83 (0,05)	-0,39 (-0,56, -0,21)
	Placebo	214	-0,45 (0,07)	

^aLa población general no tiene restricciones por mínimos eosinófilos iniciales u otros biomarcadores tipo 2

^bUn cambio desde el inicio de $\geq 0,5$ puntos (RQLQ(S)+12) y $\geq 8,9$ puntos (SNOT-22) constituye un cambio clínicamente significativo

Reducción de corticosteroides orales (VENTURE)

El estudio VENTURE evaluó el efecto de Dupixent® en la reducción del uso de corticosteroides orales de mantenimiento. El uso de la media inicial de corticosteroides orales fue 11,75 mg en el grupo de placebo y 10,75 mg en el grupo que recibió Dupixent®. En comparación con el placebo, los pacientes que recibieron Dupixent® lograron mayores reducciones en la dosis de mantenimiento diaria de corticosteroides orales, mientras se continuaba con el control del asma. Los biomarcadores de inflamación de tipo 2 se pueden suprimir con el uso sistémico de los corticosteroides. Los resultados para los criterios de valoración principales y secundarios de VENTURE independientemente de los niveles de referencia de los biomarcadores inflamatorios del tipo 2, se presentan en la Tabla 25.

En este estudio clínico de 24 semanas de duración, las exacerbaciones por asma (definidas como un aumento temporal de la dosis de corticosteroides orales durante al menos 3 días)

disminuyeron en un 59% en los pacientes que recibieron Dupixent® en comparación con los que recibieron placebo (tasa anual de 0,65 y 1,60 para el Dupixent® y grupo placebo, respectivamente, razón de tasas de 0,41 [95% IC: 0,26, 0,63]) y se observó una mejoría en el volumen respiratorio forzado pre-broncodilatador (FEV₁) desde el inicio hasta la semana 24, siendo mayor en los sujetos que recibieron Dupixent® en comparación con los que recibieron placebo (diferencia de la media LS para Dupixent® en comparación al placebo 0,22 L [95% IC: 0,09 a 0,34 L]. Los efectos sobre la función pulmonar, sobre la reducción del uso de esteroides orales y la exacerbación fueron similares, independientemente de los niveles basales de los biomarcadores inflamatorios tipo 2 (por Ejemplo eosinófilos en sangre, FeNO). La mejora en la función pulmonar y la reducción de la exacerbación fueron significativas tanto en los subgrupos de eosinófilos de sangre basales bajos (<150 células / mL) como en los subgrupos de eosinófilos de sangre basales más altos (> 150 células / mL). El ACQ-5 y AQLQ (S) también se evaluaron en VENTURE y mostraron mejoras similares a las de QUEST. Estos resultados fueron vistos en el contexto de la reducción del uso de OCS.

Tabla 25. Resultados de los Criterios de valoración principales y secundarios en VENTURE (Población general^a)

	Población general ^a	
	Dupixent 300 mg N=103	Placebo N=107
Criterio de valoración principal (semana 24)		
Porcentaje de reducción de OCS desde el inicio		
Media del porcentaje de reducción general desde el inicio (%)	70,1	41,9
Diferencia (% [(IC del 95 %)] (DUPIXENT frente a placebo)	28,24 (15,81, 40,67)	
Reducción porcentual media en la dosis diaria de OCS desde el inicio	100	50
Porcentaje de reducción desde el inicio del 100 %	52,4	29,0
≥90 %	55,3	30,8
≥75 %	68,9	39,3
≥50 %	79,6	53,3
>0 %	86,4	68,2
Sin reducción o ningún aumento en la dosis de OCS, o abandonó el estudio	13,6	31,8
Criterio de valoración secundario (semana 24)^b		
Proporción de pacientes que logra una reducción de la dosis de OCS hasta <5	69	33
Cociente de probabilidades (IC del 95 %)	4,48 (2,39, 8,39)	

^a La población general no tiene restricciones por mínimos eosinófilos iniciales u otros biomarcadores tipo 2

^b Cálculos del modelo mediante regresión logística
Todos los valores <0,0001

Ensayo de extensión a largo plazo (TRAVERSE)

La eficacia a largo plazo de Dupixent® en 2282 adultos y adolescentes con asma de moderada a severa y adultos con asma dependiente de corticosteroides orales, que habían participado en ensayos clínicos previos de Dupixent®, se evaluó en el estudio de extensión abierto

(TRAVERSE). En este estudio, el beneficio clínico de Dupixent®, incluye la reducción de las exacerbaciones y la mejora de la función pulmonar, se mantuvo hasta las 96 semanas. En la población con asma dependiente de corticosteroides orales, hubo una reducción sostenida de las exacerbaciones y una mejoría mantenida en la función pulmonar, a pesar de la disminución continua o la interrupción de la dosis de corticosteroides orales hasta las 96 semanas. También se observó un mantenimiento similar del efecto para ACQ-5 y AQLQ (S) en la semana 48 (ver Tabla 26). También se observaron resultados consistentes en el subgrupo de pacientes con dosis altas de ICS.

Tabla 26. Tasa de exacerbaciones graves, cambio medio desde el inicio en el FEV1, ACQ-5 y AQLQ (s) Tasas de respondedores en TRAVERSE^a (niveles basales de eosinófilos en sangre ≥ 150 y ≥ 300 células / mL y FeNO ≥ 25 ppb)

<u>Tratamiento</u>	<u>EOS</u> <u>> 150 células/mL</u>		<u>EOS</u> <u>> 300 células/mL</u>		<u>FeNO</u> <u>> 25 ppb</u>	
Tasa de exacerbaciones graves no ajustadas sobre la semana 96						
	<u>N</u>	<u>Tasa</u>	<u>N</u>	<u>Tasa</u>	<u>N</u>	<u>Tasa</u>
Dupixent® 300 mg Q2W	1496	0.30	905	0.27	1050	0.26
Media de cambio de inicio en FEV1 en la semana 96						
	<u>N</u>	<u>Media Δ De inicio L (%)</u>	<u>N</u>	<u>Media Δ De inicio L (%)</u>	<u>N</u>	<u>Media Δ De inicio L (%)</u>
Dupixent® 300 mg Q2W	865	0.33 (21.1)	511	0.42 (27.3)	596	0.39 (24.6)
ACQ-5 en la semana 48^b						
	<u>N</u>	<u>Tasa de respuesta %</u>	<u>N</u>	<u>Tasa de respuesta %</u>	<u>N</u>	<u>Tasa de respuesta %</u>
Dupixent® 300 mg Q2W	1412	87.3	855	88.8	998	88.7
AQLQ(S) en la semana 48^b						
	<u>N</u>	<u>Tasa de respuesta %</u>	<u>N</u>	<u>Tasa de respuesta %</u>	<u>N</u>	<u>Tasa de respuesta %</u>
Dupixent® 300 mg Q2W	1366	77.8	829	81.7	967	79.1

^a En el estudio TRAVERSE, los pacientes se trasladaron de los estudios fundamentales sobre el asma DRI12544 y QUEST.

^b No se recogieron ACQ-5 y AQLQ (S) después de la semana 48.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

El programa de desarrollo de rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) incluyó dos estudios aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos, multicéntricos, controlados con placebo

(SINUS-24 y SINUS-52) en 724 pacientes de 18 años de edad y más en el tratamiento de base con corticosteroides intranasales (INCS). Estos estudios incluyeron pacientes con RSCcPN grave a pesar de una cirugía sinusal anterior o de tratamiento con, o que no eran elegibles para recibir corticosteroides sistémicos en los últimos 2 años. Se permitió el rescate con corticosteroides sistémicos o cirugía durante los estudios a criterio del investigador. En SINUS-24, un total de 276 pacientes fueron aleatorizados para recibir 300 mg de Dupixent® (N = 143) o placebo (N = 133) cada dos semanas durante 24 semanas.

En SINUS-52, 448 pacientes fueron aleatorizados para recibir 300 mg Dupixent® (N = 150) cada dos semanas durante 52 semanas, 300 mg Dupixent® (N = 145) cada dos semanas hasta la semana 24, seguido por 300 mg Dupixent® cada 4 semanas hasta la semana 52 o placebo (N = 153). Todos los pacientes tuvieron evidencia de opacificación sinusal en la exploración por tomografía computarizada (CT) según la clasificación de Lund MacKay (LMK) y entre el 73 % y el 90 % de los pacientes presentó opacificación total de los senos paranasales. Los pacientes fueron estratificados en función de sus antecedentes quirúrgicos previos y de enfermedad respiratoria exacerbada por medicamentos antiinflamatorios no esteroides/asma comórbida (NSAID-ERD). En total, el 63 % de los pacientes informó una cirugía de senos paranasales previa, con una cantidad promedio de 2 cirugías previas, el 74 % utilizó corticosteroides sistémicos en los últimos 2 años, con una cantidad promedio de 1,6 ciclos de corticosteroides sistémicos en los 2 años anteriores, el 59 % tenía asma comórbida y el 28 % tenía NSAID-ERD.

Los criterios de valoración coprimarios de la eficacia fueron el cambio desde el inicio hasta la semana 24 en la puntuación endoscópica de los pólipos nasales bilaterales (NPS; escala de 0 a 8) según la clasificación realizada por lectores enmascarados centrales y el cambio desde el inicio hasta la semana 24 en la puntuación de la congestión/obstrucción nasal en promedio durante 28 días (NC; escala de 0 a 3), de acuerdo con lo determinado por los pacientes mediante el uso de un diario periódico. En el caso de la NPS, los pólipos a cada lado de la nariz se clasificaron en una escala categórica (0 = sin pólipos; 1 = con pólipos pequeños en el meato medio que no alcanzan el borde inferior del cornete medio; 2 = con pólipos que alcanzan el borde inferior del cornete medio; 3 = con pólipos grandes que alcanzan el borde inferior del cornete inferior o pólipos en medio del cornete medio; 4 = con pólipos grandes que causan la obstrucción completa de la cavidad nasal inferior). La puntuación total fue la suma de los valores derecho e izquierdo. La congestión nasal fue clasificada diariamente por los sujetos en una escala de gravedad categórica de 0 a 3 (0 = sin síntomas; 1 = con síntomas leves; 2 = con síntomas moderados; 3 = con síntomas graves).

En ambos estudios, los criterios de valoración secundarios clave en la semana 24 incluyeron el cambio desde el inicio en: la puntuación de la exploración por CT de los senos paranasales según LMK, la puntuación total de los síntomas (TSS), la prueba de identificación del olfato de la Universidad de Pensilvania (UPSIT), la pérdida diaria del olfato y la prueba de resultados sino-nasales de 22 elementos (SNOT-22). La puntuación de la exploración por CT de los senos paranasales según LMK evaluó la opacificación de cada seno paranasal con una escala de 0 a 2 (0 = normal; 1 = opacificación parcial; 2 = opacificación total) que obtenía como resultado una puntuación máxima de 12 por lado y una puntuación máxima de 24 (las puntuaciones más altas indican más opacificación). La función olfativa se evaluó a través de la UPSIT, que es una prueba de 40 odorantes (rango de puntuación de 0 a 40) que se utiliza para distinguir pacientes (microsmia leve puntuación de 31 a 34], moderada, [puntuación de 26 a 30], grave [puntuación de 19 a 25]) o anosmia [puntuación de 0 a 18]). En la muestra agrupada de los dos estudios, se evaluó tanto la reducción en la proporción de pacientes que recibieron rescate con



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

corticosteroides sistémicos o cirugía sino-nasal, como la mejora en el FEV1 en el subgrupo de asma. Los criterios de valoración secundarios adicionales incluyeron el Cuestionario de 6 elementos para medir el control del asma (ACQ-6) en el subgrupo de asma comórbida.

Las características demográficas e iniciales de estos 2 estudios se proporcionan en la Tabla 26 que se muestra a continuación.

PI: CO_Dupilumab_300mg_InjSol_PI_L
Clean: VV-LBL-0220111
Annotated: VV-LBL-0220110

PIL ASOCIADO: NA
Clean: NA
Annotated: NA

Tabla 27. Características demográficas e iniciales de los estudios de RSCcPN

Parámetro	SINUS-24 (N = 276)	SINUS-52 (N = 448)
Edad promedio (años) (SD)	50,49 (13,39)	51,95 (12,45)
% de hombres	57,2	62,3
Duración promedio de la CRSwNP (años) (SD)	11,11 (9,16)	10,94 (9,63)
Pacientes con ≥ 1 cirugía previa (%)	71,7	58,3
Pacientes con consumo de corticosteroides sistémicos en los 2 años previos (%)	64,9	80,1
NPS endoscópica bilateral promedio ^a (SD), rango de 0 a 8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Puntuación promedio (SD) de la congestión nasal ^a (NC), rango de 0 a 3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Puntuación total promedio (SD) de la CT de los senos paranasales ^a según LMK, rango de 0 a 24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Puntuación promedio (SD) de la prueba de olfato ^a (UPSIT), rango de 0 a 40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Puntuación promedio (SD) del sentido del olfato ^a (AM), rango de 0 a 3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Puntuación total promedio (SD) de la SNOT-22 ^a , rango de 0 a 110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Escala de gravedad promedio de la rinosinusitis ^a (VAS), (SD) de 0 a 10 cm	7,68 (2,05)	8,00 (2,08)
Eosinófilos promedio en sangre (células/mcl) (SD)	437 (333)	431 (353)
IgE total promedio IU/ml (SD)	211,97 275,73	239,84 341,53
Porcentaje de antecedentes médicos atópicos generales (enfermedad inflamatoria de tipo 2)	75,4 %	82,4 %
Asma (%)	58,3	59,6
FEV ₁ promedio (L)(SD)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
Porcentaje previsto de FEV ₁ promedio (%) (SD)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Puntuación de ACQ-6 promedio ^a (SD)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
NSAID-ERD (%)	30,4	26,8

^aLas puntuaciones más altas indican mayor gravedad de la enfermedad, excepto en el caso de la UPSIT donde las puntuaciones más altas indican una menor gravedad de la enfermedad; SD = desviación estándar; A. M. = mañana; NPS = puntuación de los pólipos nasales; UPSIT = prueba de identificación del olfato de la Universidad de Pensilvania; SNOT-22 = prueba de resultados sino-nasales de 22 elementos; VAS = escala analógica visual; FEV₁ = volumen de espiración forzada en 1 segundo; ACQ-6 = Cuestionario de 6 elementos para medir el control del asma; NSAID ERD = enfermedad respiratoria exacerbada por medicamentos antiinflamatorios no esteroides/asma

Respuesta clínica (SINUS-24 y SINUS-52)

Los resultados para los criterios de valoración primarios y secundarios en los estudios de RSCcPN se presentan en la Tabla 28.

Tabla. 28. Resultados de los criterios de valoración primarios y secundarios en ensayos de RSCcPN

	SINUS -24					SINUS -52				
	Placebo (n = 133)		Dupixent 300 mg cada 2 sem. (n = 143)		Diferencia promedio de mínimos cuadrados frente al placebo (IC del 95 %)	Placebo (n = 153)		Dupixent 300 mg cada 2 sem. (n = 295)		Diferencia promedio de mínimos cuadrados frente al placebo (IC del 95 %)
Criterios de valoración primarios en la semana 24										
Puntuaciones	Promedio inicial	Cambio promedio de los mínimos cuadrados	Promedio inicial	Cambio promedio de los mínimos cuadrados		Promedio inicial	Cambio promedio de los mínimos cuadrados	Promedio inicial	Cambio promedio de los mínimos cuadrados	
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)
Criterios de valoración secundarios clave en la semana 24										
Puntuaciones	Promedio inicial	Cambio promedio de los mínimos cuadrados	Promedio inicial	Cambio promedio de los mínimos cuadrados		Promedio inicial	Cambio promedio de los mínimos cuadrados	Promedio inicial	Cambio promedio de los mínimos cuadrados	
Puntuación de la exploración por CT de los senos paranasales según LMK	19,55	-0,74	18,55	-8,18	-7,44 (-8,35; - 6,53)	17,65	-0,09	18,12	-5,21	-5,13 (-5,80; - 4,46)
Puntuación total de síntomas	7,28	-1,17	6,82	-3,77	-2,61 (-3,04; - 2,17)	7,08	-1,00	7,30	-3,45	-2,44 (-2,87; - 2,02)
UPSIT	14,44	0,70	14,68	11,26	10,56 (8,79; 12,34)	13,78	-0,81	13,53	9,71	10,52 (8,98; 12,07)
Pérdida del olfato	2,73	-0,29	2,70	-1,41	-1,12 (-1,31; - 0,93)	2,72	-0,23	2,77	-1,21	-0,98 (-1,15; - 0,81)
SNOT-22	50,87	-9,31	48,0	-30,43	-21,12 (-25,17; - 17,06)	53,48	-10,40	51,02	-27,77	-17,36 (-20,87; - 13,85)
VAS	7,96	-1,34	7,42	-4,54	-3,20 (-3,79; - 2,60)	7,98	-1,39	8,01	-4,32	-2,93 (-3,45; - 2,40)

Una reducción en la puntuación indica mejora, excepto en el caso de la UPSIT, donde un aumento indica mejora. NC = congestión nasal, NPS = puntuación de los pólipos nasales; LMK = puntuación de CT total según Lund-MackKay; UPSIT = prueba de identificación del olfato de la Universidad de Pensilvania; SNOT-22 = prueba de resultados sino-nasales de 22 elementos; TSS = puntuación total de los síntomas; VAS = escala analógica visual para la rinosinusitis (todos los valores de $p < 0,0001$, valor nominal para la VAS)

Los resultados del estudio SINUS-52 en la semana 52 se presentan en la Tabla 29.

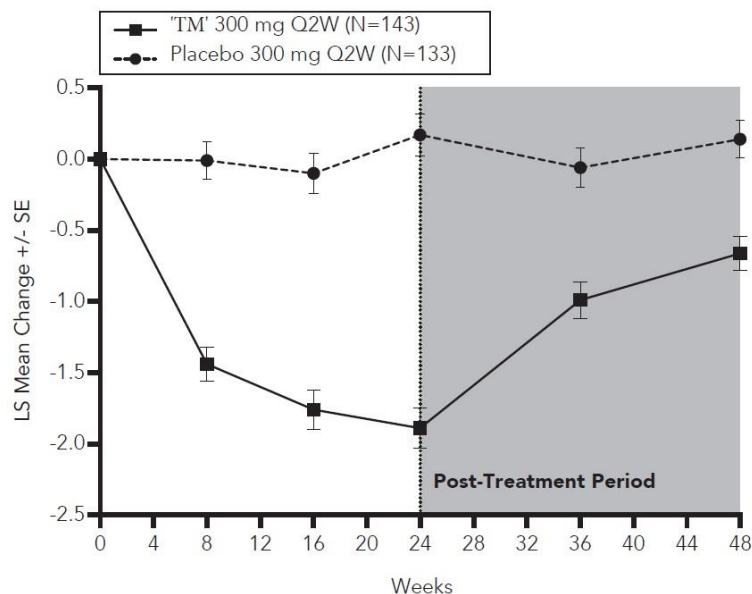
Tabla 29. Los resultados de la eficacia en la semana 52 del estudio SINUS-52

	Placebo (n = 153)		Dupixent 300 mg cada 2 sem. (n = 150)		Diferencia promedio de mínimos cuadrados frente al placebo (IC del 95 %)	Dupixent 300 mg cada 2 sem., cada 4 sem. (n = 145)		Diferencia promedio de mínimos cuadrados frente al placebo (IC del 95 %)
	Promedio inicial	Cambio promedio de los mínimos cuadrados	Promedio inicial	Cambio promedio de los mínimos cuadrados		Promedio inicial	Cambio promedio de los mínimos cuadrados	
NPS	5,96	0,15	6,07	-2,24	-2,40 (-2,77; -2,02)	6,29	-2,06	-2,21 (-2,59; -1,83)
NC	2,38	-0,37	2,48	-1,35	-0,98 (-1,17; -0,79)	2,44	-1,48	-1,10 (-1,29; -0,91)
Puntuación de la exploración por CT de los senos paranasales según LMK	17,65	0,11	18,42	-6,83	-6,94 (-7,87; -6,01)	17,81	-5,60	-5,71 (-6,64; -4,77)
Puntuación total de síntomas	7,08	-0,94	7,31	-3,79	-2,85 (-3,35; -2,35)	7,28	-4,16	-3,22 (-3,73; -2,72)
UPSIT	13,78	-0,77	13,46	9,53	10,30 (8,50; 12,10)	13,60	9,99	10,76 (8,95; 12,57)
Pérdida del olfato	2,72	-0,19	2,81	-1,29	-1,10 (-1,31; -0,89)	2,73	-1,49	-1,30 (-1,51; -1,09)
SNOT-22	53,48	-8,88	50,16	-29,84	-20,96 (-25,03; - 16,89)	51,89	-30,52	-21,65 (-25,71; - 17,58)
VAS	7,98	-0,93	8,24	-4,74	-3,81 (-4,46; -3,17)	7,78	-4,39	-3,46 (-4,10; -2,81)

Una reducción en la puntuación indica mejora, excepto en el caso de la UPSIT, donde un aumento indica mejora. NC = congestión nasal, NPS = puntuación de los pólipos nasales; LMK = puntuación de CT total según Lund-MackKay; UPSIT = prueba de identificación del olfato de la Universidad de Pensilvania; SNOT-22 = prueba de resultados sino-nasales de 22 elementos; TSS = puntuación total de los síntomas; VAS = escala analógica visual para la rinosinusitis (todos los valores de $p < 0,0001$)

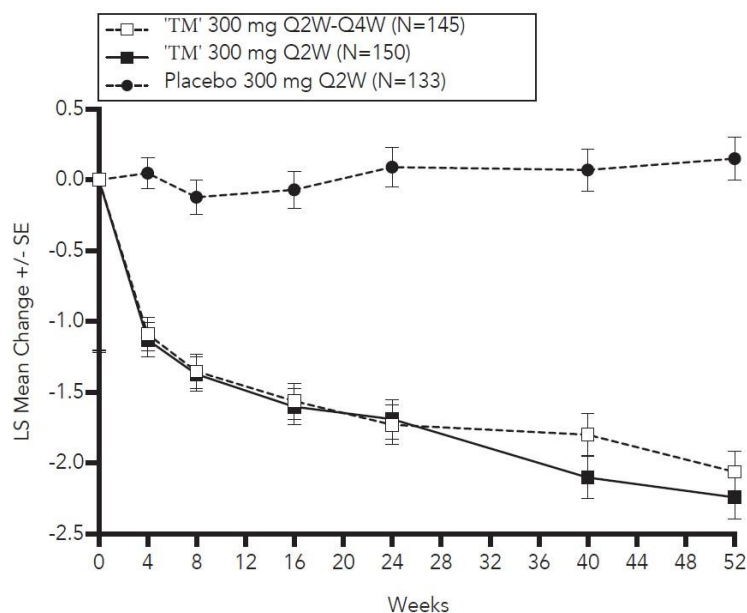
La eficacia estadísticamente significativa y clínicamente importante se observó en el estudio SINUS-24 con respecto a la mejora en la puntuación NPS endoscópica bilateral en la semana 24. En el período posterior al tratamiento, cuando los pacientes ya no recibían dupilumab, el efecto del tratamiento disminuyó con el transcurso del tiempo (consulte la Figura 19).

Figura 19. Cambio promedio de los mínimos cuadrados desde el inicio en la puntuación bilateral de los pólipos nasales (NPS) hasta la semana 48 en la población con intención de tratamiento (ITT) del estudio SINUS-24.



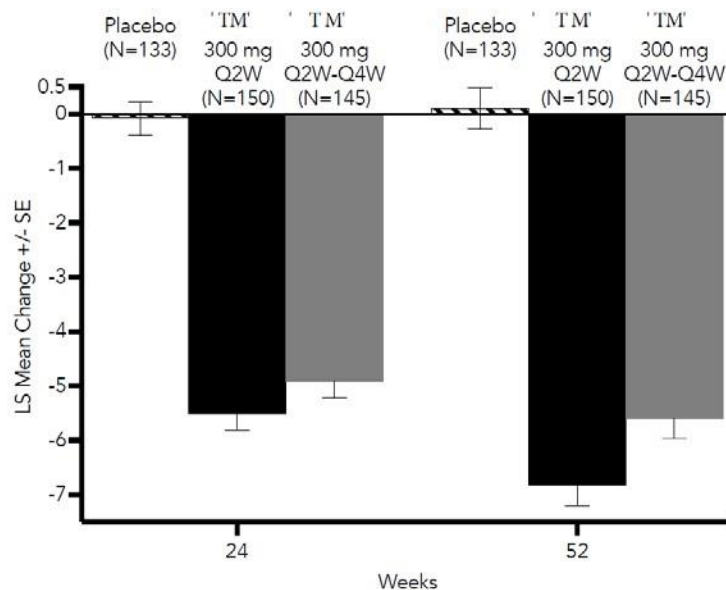
También se observaron resultados estadísticamente significativos y clínicamente importantes en las semanas 24 y 52 del estudio SINUS-52 con una mejora progresiva con el transcurso del tiempo (consulte la Figura 20).

Figura 20. Cambio promedio de los mínimos cuadrados desde el inicio en la puntuación bilateral de los pólipos nasales (NPS) hasta la semana 52 en la población con intención de tratamiento (ITT) del estudio SINUS-52.



También se observó una reducción significativa en la puntuación de la exploración por CT de los senos paranasales según LMK en el estudio SINUS-52 en la semana 24, con una mejora mayor en la semana 52 (Figura 21). Se observaron resultados similares en la semana 24 del estudio SINUS-24.

Figura 21. Cambio promedio de los mínimos cuadrados desde el inicio en la puntuación de la exploración por CT de los senos paranasales según LMK en la población con intención de tratamiento (ITT) en las semanas 24 y 52 del estudio SINUS-52



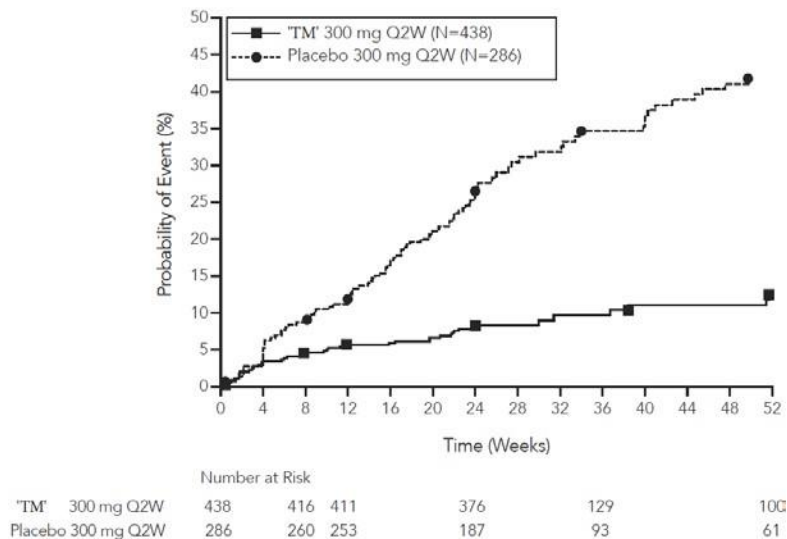
En ambos estudios, las mejoras significativas en la gravedad de la NC y la pérdida del olfato diaria se observaron incluso en la primera evaluación en la semana 4. La diferencia promedio de los mínimos cuadrados para la NC en la semana 4 del grupo de Dupixent® en comparación con el placebo fue de -0,41 (IC del 95 %: -0,52; -0,30) en el estudio SINUS-24 y de -0,37 (IC del 95 %: -0,46; -0,27) en el estudio SINUS-52. La diferencia promedio de los mínimos cuadrados con respecto a la pérdida del olfato en la semana 4 en el grupo de Dupixent® fue de -0,34 frente al placebo (IC del 95 %: -0,44; -0,25) en el estudio SINUS-24 y de 0,31 (IC del 95 %: -0,41; -0,22) en el estudio SINUS-52. Se observó una mejora en el flujo inspiratorio nasal pico (NPIF) en la semana 24 de los estudios SINUS-24 y SINUS-52. La diferencia promedio de los mínimos cuadrados en el grupo de dupilumab frente al placebo fue 40,4 l/min (IC del 95 %: 30,4; 50,4) y de 36,6 l/min (IC del 95 %: 28,0; 45,3), respectivamente.

Se observó una reducción en la proporción de pacientes con anosmia del 74 % en el inicio al 24 % en la semana 24 en el grupo de Dupixent® del estudio SINUS-24 en comparación con la ausencia de cambios (78 % en ambos puntos temporales) en el grupo del placebo. Se observó una reducción en la proporción de sujetos con anosmia del 79 % en el inicio al 30 % en la semana 24 en el grupo de Dupixent® del estudio SINUS-52 en comparación con la ausencia de cambios (77 % en ambos puntos temporales) en el grupo del placebo.

En el estudio SINUS-24, entre los pacientes con puntuación de rinosinusitis según la VAS > 7 en el inicio, un mayor porcentaje de pacientes alcanzaron la VAS en una categoría no grave (≤ 7) en el grupo de dupilumab, en comparación con el grupo del placebo (83,3 % frente a 39,4 %) en la semana 24. En el estudio SINUS-52, entre los pacientes con puntuación de rinosinusitis según la VAS > 7 en el inicio, un mayor porcentaje de pacientes tuvo una puntuación de la VAS en una categoría no grave (≤ 7) en el grupo de dupilumab cada dos semanas, en comparación con el grupo del placebo (75,0 % frente a 39,3 %) en la semana 24.

En el análisis conjunto preespecificado y ajustado para factores múltiples de dos estudios, el tratamiento con Dupixent® provocó una reducción significativa del consumo de corticosteroides sistémicos y de la necesidad de someterse a cirugía sino-nasal en comparación con el placebo (HR de 0,24; IC del 95 %: 0,17; 0,35) (consulte la Figura 21). La proporción de pacientes que requirieron corticosteroides sistémicos, se redujo en un 74 % (HR de 0,26; IC del 95 %: 0,18; 0,38). La cantidad total de ciclos de corticosteroides sistémicos por año se redujo en un 75 % (RR de 0,25; IC del 95 %: 0,17; 0,37). La dosis total promedio recetada, anualizada e individual de corticosteroides sistémicos (en mg) durante el período de tratamiento fue un 71 % menor en el grupo combinado de dupilumab, en comparación con el grupo combinado del placebo (60,5 [531,3] mg frente a 209,5 [497,2] mg, respectivamente). La proporción de pacientes que requirió cirugía se redujo en un 83 % (HR de 0,17; IC del 95 %: 0,07; 0,46).

Figura 22. Curva de Kaplan Meier para el tiempo hasta el primer consumo de corticosteroides sistémicos o la cirugía sino-nasal durante el periodo de tratamiento; población con intención de tratamiento (ITT) [SINUS-24 y SINUS-52 combinados]

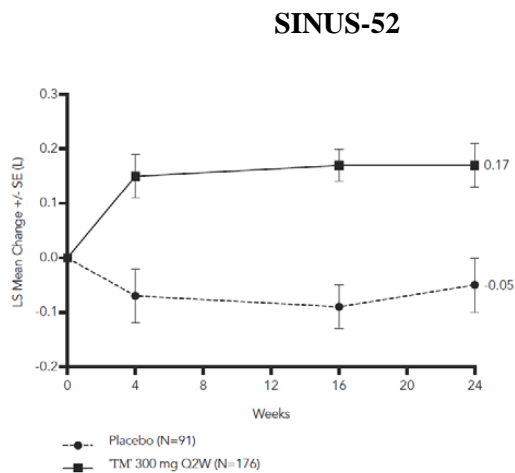
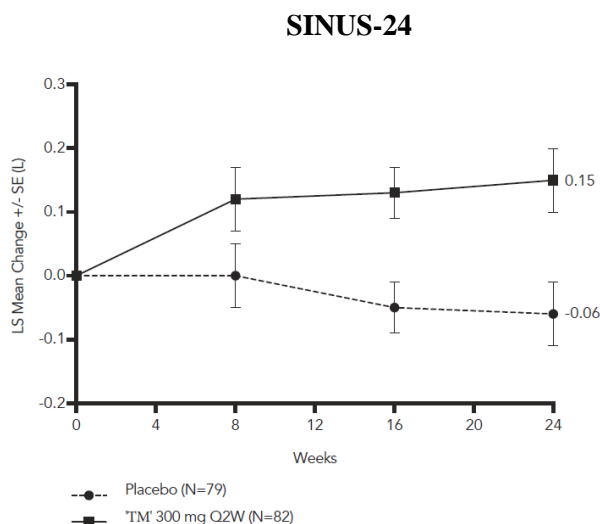


En los pacientes con asma comórbida, se observó una mejora significativa en el FEV1 previo al uso de broncodilatador en la semana 24 en la combinación preespecificada y ajustada para factores múltiples de los dos estudios, independientemente de los niveles de eosinófilos en sangre en el inicio. El cambio promedio de los mínimos cuadrados desde el inicio en el FEV1 en

la semana 24 para Dupixent® de 300 mg cada 2 semanas fue de 0,14 frente a -0,07 l para el placebo, lo que generó una diferencia de 0,21 l (IC del 95 %: 0,13; 0,29).

Además, las mejoras en el FEV1 se observaron a partir de la primera evaluación posterior al inicio, en la semana 8 del estudio SINUS-24 y en la semana 4 del estudio SINUS-52 (consulte la Figura 23).

Figura 23. Cambio medio de LS desde el inicio en el FEV₁ (L) por visita para los pacientes con asma hasta la semana 24 - población IdT



Se observaron mejoras en ACQ-6 en pacientes con asma comórbida en ambos estudios. Una respuesta se define como una mejora en la puntuación de 0,5 o más. En SINUS-24, en la semana 24, la diferencia media de LS en el grupo de Dupixent® frente a placebo fue -0,76 (IC del 95 %: -1,00 a -0,51). En SINUS-52, en la semana 52, la diferencia media de LS en el grupo de Dupixent® frente a placebo fue -0,94 (IC del 95 %: -1,19, -0,69).

La tasa de respuesta de ACQ-6 para Dupixent® 300 mg C2S en SINUS-24 en la semana 24 fue de 56 % frente a un 28 % en el grupo de placebo (cociente de probabilidades 3,17; IC del 95 %: 1,65, 6,09). La tasa de respuesta de ACQ-6 para Dupixent® 300 mg C2S en SINUS-52 fue de 46 % frente a un 14 % en el grupo de placebo en la semana 52 (cociente de probabilidades 7,02; IC del 95 %: 3,10, 15,90).

En los pacientes con NSAID-ERD, los efectos de Dupixent® en los criterios de valoración primarios de NPS y NC y el criterio de valoración secundario clave del puntaje de la exploración por TC sinusal LMK fueron congruentes con lo observado en la población con RSCcPN general.

13 FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de Dupilumab es similar en pacientes con dermatitis atópica, asma y RSCcPN.

13.1 ABSORCIÓN

Después de una dosis única subcutánea (SC) de 75-600 mg de dupilumab, la mediana de los tiempos hasta la concentración máxima en el suero ($t_{\text{máx.}}$) fue de 3-7 días. La biodisponibilidad absoluta de dupilumab luego de una dosis subcutánea es similar entre pacientes con DA y asma, oscila entre 61 % y 64 %, según determinó un análisis de farmacocinética (PK) de la población.

La administración de una dosis de carga única el día 1 permite alcanzar rápidamente concentraciones clínicamente efectivas en el plazo de 2 semanas.

El análisis de PK de la población determinó concentraciones en estado estable que un paciente típico debe alcanzar después de 16 semanas para la administración de la dosis cada dos semanas (Q2W) con 200 mg o 300 mg, comenzando con una dosis de carga respectiva de 400 mg o 600 mg. La media de la concentración valle en estado estacionario fue 39 mg/l en 200 mg Q2W y 70-74 mg/l en 300 mg Q2W.

El análisis de PK de la población determinó concentraciones en estado estable que un paciente típico debe alcanzar después de 13 semanas para la administración de la dosis una vez por semana (QW) con 300 mg, comenzando con una dosis de carga de 600 mg. La media de la concentración mínima en estado estable fue de 189 mg/l.

Linealidad de la dosis

Debido a la depuración no lineal, la exposición a dupilumab, según la medición del área bajo la curva de concentración/tiempo, aumenta con la dosis de una manera mayor que proporcional luego de dosis únicas de 75-600 mg.

13.2 DISTRIBUCIÓN

Se estimó un volumen de distribución de dupilumab de, aproximadamente, 4,6 l según el análisis de PK de la población, lo que indica que dupilumab se distribuye principalmente en el sistema vascular.

13.3 METABOLISMO

No se realizaron estudios de metabolismo específicos debido a que dupilumab es una proteína. Se espera que dupilumab se degrade a péptidos pequeños y aminoácidos individuales.

13.4 ELIMINACIÓN

La eliminación de dupilumab está mediada por vías paralelas lineales y no lineales. En concentraciones más altas, dupilumab se elimina principalmente mediante una vía no saturable proteolítica, mientras que en concentraciones más bajas, predomina la vía de eliminación no lineal, saturable, mediada por el objetivo de IL-4R α .

Después de la última dosis en estado estable, la mediana de tiempo para que las concentraciones de dupilumab disminuyan por debajo del límite inferior de detección, determinada por el análisis de PK de la población, fue de 9 semanas para el régimen de 200 mg Q2W, 10-11 semanas para el régimen de 300 mg Q2W y 13 semanas para el régimen de 300 mg QW.

13.5 POBLACIONES ESPECIALES

Sexo

No se determinó que el sexo esté asociado con cualquier impacto clínicamente significativo en la exposición sistémica de dupilumab según el análisis de PK de la población.

Edad

No se determinó que la edad esté asociada con cualquier impacto clínicamente significativo en la exposición sistémica de Dupixent® según el análisis de PK de la población.

Pacientes adultos mayores

De los 1472 pacientes con dermatitis atópica expuestos a Dupixent® en un estudio de fase 2 de determinación del intervalo de dosis o estudios de fase 3 controlados con placebo, un total de 67 tenían 65 años o más. Aunque no hubo diferencias en la seguridad o la eficacia observada entre pacientes de edad avanzada y más jóvenes con dermatitis atópica, la cantidad de pacientes de más de 65 años no es suficiente para determinar si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes.

De los 1977 sujetos con asma expuestos a Dupixent®, un total de 240 sujetos tenían 65 años o más y 39 pacientes tenían 75 años o más. La eficacia y la seguridad en este grupo de edad fue similar a la población general del estudio.

De los 440 pacientes con RSCcPN expuestos a Dupixent®, un total de 79 tenían 65 años o más. La eficacia y la seguridad en este grupo de edad fueron similares a la población general del estudio. Un total de 11 pacientes tenían 75 años o más.

Pacientes pediátricos

Dermatitis Atópica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de Dupixent® en pacientes pediátricos de 6 años o más con dermatitis atópica de moderada a grave. El uso de Dupixent® en este grupo de edad está respaldado por el estudio AD-1526, que incluyó a 251 adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a grave y el estudio AD-1652, que incluyó a 367 pacientes pediátricos de 6 a 11 años con dermatitis atópica severa. El uso está respaldado por el estudio AD-1434, que incluyó a pacientes que habían completado AD-1526 (136 moderados y 64 graves en el momento de la inclusión en el estudio AD-1434) y pacientes que habían completado el estudio AD-1652 (110 moderados y 72 graves en el momento de la inscripción). el momento de la inscripción en el estudio AD-1434). La seguridad y eficacia fueron generalmente consistentes entre pacientes pediátricos, adolescentes y adultos. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos (<6 años) con dermatitis atópica.

Para pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica que reciben cada dos semanas (Q2W) 200 mg (<60 kg) o 300 mg (≥60 kg), la media±SD de concentración mínima en estado estacionario fue 54,5 ± 27,0 mg/L.

Para niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica que reciben cada dos semanas (Q2W) dosis con 200 mg (≥30 kg) o dosis cada cuatro semanas (Q4W) con 300 mg (<30 kg), media±SD en estado estacionario la concentración mínima fue de 86,0 ± 34,6 mcg/mL y 98,7 ± 33,2 mcg/mL, respectivamente.

La farmacocinética de Dupilumab en pacientes pediátricos (<6 años de edad) con dermatitis atópica no ha sido establecida completamente.

Asma

Se inscribió un total de 107 adolescentes de 12 a 17 años con asma de moderada a severa en el estudio QUEST y recibieron 200 mg (N=21) o 300 mg (N = 18) de Dupixent® (o placebo equivalente ya sea de 200 mg [N = 34] o 300 mg [N = 34]) cada dos semanas. La eficacia con respecto a las exacerbaciones del asma y la función pulmonar se observó tanto en adolescentes y adultos. Para ambas dosis de 200 mg y 300 mg cada dos semanas, se observaron mejorías significativas en FEV1 (Cambio medio de MC desde el inicio en la semana 12) (0,36 l y 0,27 L, respectivamente). Para la dosis de 200 mg cada dos semanas, los pacientes tuvieron una reducción en la tasa de exacerbaciones graves que fue congruente con los adultos.

La seguridad y eficacia a largo plazo de Dupixent® se evaluó en 89 pacientes adolescentes que se registraron en un estudio abierto de extensión en asma moderada a severa (TRAVERSE). En este estudio, los pacientes fueron seguidos por hasta 96 semanas, lo que resultó en una exposición acumulada de 99 pacientes-año a Dupixent®. El perfil de seguridad de Dupixent® en TRAVERSE fue coherente con el perfil de seguridad observado en los estudios fundamentales del asma por hasta 52 semanas de tratamiento. No se identificaron reacciones adversas adicionales. En este estudio, el beneficio clínico de Dupixent®, incluida la reducción de las exacerbaciones y la mejora de la función pulmonar observada en los estudios pivotaes de asma, se mantuvo hasta 96 semanas.

Todavía no se ha estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos (<12 años) con asma.

El perfil de acontecimientos adversos en adolescentes fue en general similar a la de los adultos.

La media (\pm DE) de las concentraciones mínimas de dupilumab en estado estable fueron $46,7 \pm 26,9$ mcg/ml y $107 \pm 51,6$ mcg/ml, respectivamente, para 200 mg o de 300 mg administrados cada dos semanas.

RSCcPN

La RSCcPN por lo general no se produce en niños. La farmacocinética de dupilumab no se ha estudiado en niños (<18 años de edad) con RSCcPN.

Raza

No se determinó que la raza esté asociada con cualquier impacto clínicamente significativo en la exposición sistémica de dupilumab según el análisis de PK de la población.

Insuficiencia hepática

No está previsto que dupilumab, como anticuerpo monoclonal, tenga una eliminación hepática significativa. No se realizaron estudios clínicos para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dupilumab.

Insuficiencia renal

No está previsto que dupilumab, como anticuerpo monoclonal, tenga una eliminación renal significativa. No se realizaron estudios clínicos para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dupilumab. El análisis de PK de la población no identificó que la insuficiencia renal leve o moderada tenga una influencia clínicamente significativa en la exposición sistémica de dupilumab. No se dispone de datos sobre pacientes con deficiencia renal grave.

Peso corporal

No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal en pacientes con asma de 12 años de edad y mayores y en adultos con dermatitis atópica.

En pacientes entre 6 y 17 años de edad con dermatitis atópica, la dosis recomendada es 300 mg cada cuatro semanas (15 kg a <30 kg), 200 mg cada dos semanas (30 kg a <60 kg) y 300 mg cada dos semanas (\geq 60 kg).

14 DATOS DE SEGURIDAD NO CLÍNICOS

Dupilumab no interactúa adecuadamente con la IL-4R α no humana de animales que se usa típicamente para la evaluación preclínica de la toxicología, el embarazo, la lactancia o la fertilidad. Por consiguiente, algunas de estas evaluaciones se llevaron a cabo usando anticuerpos sustitutos contra la IL-4R α de monos y ratones.

14.1 FARMACOLOGÍA ANIMAL

El dupilumab se une con alta afinidad a la IL-4R α humana e inhibe la señalización mediada por IL-4 e IL-13 in vitro e in vivo. La administración de dupilumab conduce a una reducción en la inflamación tipo 2 (incluido Th2) en diferentes modelos de ratón con ratones que expresan IL-4R α e IL-4 humanos. En el modelo de inflamación por alérgenos ácaros del polvo hogareño (HDM), dupilumab disminuye los niveles circulantes de la IgE y la IgG1 específica para alérgenos, reduce la infiltración pulmonar de eosinófilos y reduce la metaplasia de las células calciformes en este modelo de inflamación inducida tipo 2 /incluido Th2).

14.2 TOXICIDAD AGUDA

No se llevaron a cabo estudios de toxicología de dosis única.

14.3 TOXICIDAD CRÓNICA

No se observó toxicidad limitante de la dosis o del órgano objetivo en estudios de toxicología de dosis repetida de hasta 5 semanas de duración en ratones y de hasta 6 semanas de duración en macacos cangrejeros llevados a cabo con anticuerpos sustitutos. El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) fue la dosis más alta administrada en estos estudios (200 mg/kg/semana en ratones y 100 mg/kg/semana en monos). Los niveles del fármaco en suero en estas dosis fueron suficientes para saturar por completo la IL-4R α en ambas especies.

No se observaron efectos adversos en monos usando un anticuerpo sustituto contra la IL-4R α cuando se administró de manera subcutánea en dosis de hasta 100 mg/kg/semana durante 26 semanas. No se han realizado estudios de toxicología en jóvenes con dupilumab o cualquiera de sus sustitutos.

14.4. CARCINOGENICIDAD

No se realizaron estudios de carcinogenicidad con dupilumab. Una evaluación de la evidencia disponible relacionada con la inhibición de la IL-4R α y datos de toxicología en animales con anticuerpos sustitutos no sugiere que dupilumab aumente el riesgo de cáncer.

14.5. MUTAGENICIDAD

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

14.6. GENOTOXICIDAD

No se realizaron estudios de genotoxicidad.

14.7. TERATOGENICIDAD

Durante un estudio de toxicología reproductiva y desarrollo realizado en monos con un anticuerpo sustituto específico para la IL-4R α del mono, no se observaron anomalías fetales en dosis que

saturan la IL-4R α . La tasa general de pérdida del embrión/feto durante la gestación fue de 5 a 20 (25 %) en los animales del grupo de control, de 10 a 20 (50 %) en los animales tratados con dosis de 25 mg/kg/semana y de 3 a 18 (17 %) en los animales tratados con 100 mg/kg/semana. La exposición a 25 mg/kg/semana o superior fue de al menos 5 veces por encima de la concentración necesaria para saturar los receptores de la IL-4R α . La tasa de pérdida del embrión/feto observada en animales del grupo de control en otros estudios realizados en el laboratorio fue de 7 % a 39 %. Las concentraciones de los anticuerpos sustitutos observadas en las crías de mono en el momento del nacimiento fueron comparables con los observados en el suero materno, lo que indica que los anticuerpos sustitutos, como otros anticuerpos de IgG, atraviesan la barrera placentaria. No hubo efectos adversos de los anticuerpos sustitutos en monos maternos con dosis de hasta 100 mg/kg/semana (la dosis más alta administrada). Los niveles del fármaco en suero alcanzados durante este estudio fueron suficientes para saturar la IL-4R α completamente en los monos en todas las dosis.

Se llevó a cabo un estudio del desarrollo prenatal y posnatal optimizado en el cual macacos cangrejeros preñados se trataron con un anticuerpo sustituto contra la IL-4R α , en dosis de hasta 100 mg/kg/semana una vez por semana durante alrededor de 21 semanas, desde el día 20 de la gestación hasta el nacimiento natural aproximadamente.

No se observaron efectos adversos en animales maternos o sus crías hasta 6 meses posteriores al parto/posteriores al nacimiento. Los niveles del fármaco alcanzados durante este estudio fueron suficientes para saturar la IL-4R α completamente en los monos. Se observaron concentraciones mensurables del anticuerpo sustituto en el suero de mono en crías de mono, lo que indica que este anticuerpo, como otros anticuerpos de la IgG, atraviesa la barrera placentaria. Se consideró que el nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) para la toxicidad materna y del desarrollo fue de 100 mg/kg/semana, la dosis administrada más alta.

14.8. ALTERACIÓN DE LA FERTILIDAD

Los estudios de fertilidad llevados a cabo en ratones machos y hembras usando un anticuerpo sustituto contra la IL-4R α no mostraron una alteración de la fertilidad. El nivel sin efectos observados (no observed effect level, NOEL) fue la dosis máxima estudiada, 200 mg/kg/semana administrada de manera subcutánea.

15 INCOMPATIBILIDADES/COMPATIBILIDADES

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros productos medicinales.

16 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y VENCIMIENTO

Almacenar refrigerado a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F) en la caja original para protegerlo de la luz.

No lo congele.

No exponer al calor.

PI: CO_Dupilumab_300mg_InjSol_PI_L
Clean: VV-LBL-0220111
Annotated: VV-LBL-0220110

PII ASOCIADO: NA
Clean: NA
Annotated: NA



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

No agitar

No usar después de la fecha de vencimiento impresa en la caja y en la etiqueta del envase.

17 PREPARACIÓN Y MANIPULACIÓN

El paciente puede autoinyectarse Dupixent®, o el cuidador puede administrar Dupixent® después de haber recibido orientación por parte de un profesional de atención médica sobre una técnica de inyección subcutánea adecuada.

Los productos farmacéuticos parenterales deben ser revisados de forma visual para verificar la presencia de partículas y decoloración antes de su administración. La solución no debe usarse si presenta decoloración o contiene partículas visibles.

Se debe permitir que la jeringa prellenada con 300 mg con sistema de seguridad o la jeringa prellenada alcancen la temperatura ambiente. Para ello, se debe esperar 45 minutos antes de inyectar Dupixent®.

Se debe permitir que la jeringa prellenada con 200 mg con sistema de seguridad alcance la temperatura ambiente. Para ello, se debe esperar 30 minutos antes de inyectar Dupixent®.

De ser necesario, las jeringas prellenadas pueden mantenerse a temperatura ambiente hasta 25 °C (77 °F) durante un máximo de 14 días. No almacenar a más de 25 °C (77 F). Después de retirarlo del refrigerador, Dupixent® debe usarse dentro de 14 días o desecharse.

La jeringa prellenada no se debe exponer al calor ni a la luz solar directa.

Se debe desechar todo producto farmacéutico no utilizado o el material de desecho de conformidad con los requisitos locales.

CONDICIÓN DE VENTA: Venta con fórmula médica

CCDS V10.0 LRC 21.11.2019

CCDS V11.0 LRC 13.02.2020

CCDS V12.0 LRC 09.04.2020

CCDS V13.0 LRC 28.05.2020

CCDS V15.0 LRC 14.01.2021

Revisión: Abril 2021

PI: CO_Dupilumab_300mg_InjSol_PI_L
Clean: VV-LBL-0220111
Annotated: VV-LBL-0220110

PIL ASOCIADO: NA
Clean: NA
Annotated: NA