



**DUPIXENT® 200 mg y 300 mg  
(Dupilumab)**

## 1. 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 grave, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. Dupilumab puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Dupixent® está indicado para el tratamiento en niños de 2 años a menores de 12 años con dermatitis atópica grave, 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, adolescentes y niños desde los 6 años, 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.

## 2. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1. Dermatitis atópica

#### Adultos

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

#### Adolescentes (de 12 a 17 años)

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

	<b>INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR</b>
---	------------------------------------

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

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis posteriores (cada dos semanas)
menos de 60 Kg	400 mg (2 inyecciones de 200 mg)	200 mg
60 Kg o más	600 mg (2 inyecciones de 300 mg)	300 mg

Niños de 6 a 11 años.

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

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

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis posteriores
15 kg o menos de 60 Kg	300 mg (una inyección de 300 mg) En el día 1, seguidos de 300 mg en el día 15	300mg cada 4 semanas (C4S)* Comenzando 4 semanas después de la dosis del día 15
60 Kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg cada 2 semanas (C2S)

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

Niños de 2 años a 5 años

La dosis recomendada de dupilumab para niños de 2 a 5 años se especifica en la Tabla 3

**Tabla 3. Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños de 2 años a 5 años con dermatitis atópica grave.**

Peso corporal del paciente	Dosis inicial*	Dosis posterior
menos de 15 Kg	200 mg (una inyección de 200 mg)	200 mg cada 4 semanas (C4S)
15kg o menos de 30 Kg	300 mg (una inyección de 300 mg)	300 mg cada 4 semanas (C4S)

Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico.

Dupixent® 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 Dupixent® se hace necesaria, los pacientes aún pueden ser tratados nuevamente con éxito.

	<b>INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR</b>
---	------------------------------------

## 2.2. Dosis recomendada para 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 grave comórbida, o adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal grave comórbida para lo cual Dupixent® está indicado.

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes pediátricos de 6 a 11 años se especifica en la Tabla 4.

**Tabla 4: Dosis de Dupixent® en pacientes pediátricos de 6 a 11 años con asma**

Peso corporal	Dosis inicial y subsiguientes
15 kg o menos de 30 Kg	300 mg cada 4 semanas (C4S)
≥ 30 Kg	200 mg cada 2 semanas (C2S)

Para pacientes pediátricos entre 6 y 11 años con asma, no se recomienda dosis inicial de carga.

Para pacientes pediátricos de 6 a 11 años con asma y dermatitis atópica grave, siga la dosificación recomendada en la tabla a continuación, la cual incluye una dosis de carga inicial.

Peso corporal	Dosis inicial	Dosis subsiguientes
15 o menos de 30 Kg	600 mg (2 inyecciones de 300mg)	300 mg cada 4 semanas (C4S)
30 o menos de 60 Kg	400 mg (2 inyecciones de 200mg)	200 mg cada 2 semanas (C2S)
60 Kg o más	600 mg (2 inyecciones de 300mg)	300 mg cada 2 semanas (C2S)

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adolescentes de los 12 años en adelante se especifica en la Tabla 5

**Tabla 5: Dosis de Dupixent® en pacientes de 12 años en adelante con asma**

Dosis de carga inicial	Dosis subsiguiente
400 mg (2 inyecciones de 200 mg)	200 mg cada 2 semanas (C2S)
o la dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada 2 semanas según criterio médico	
600 mg (2 inyecciones de 300 mg)	300 mg cada 2 semanas (C2S)
<b>Dosis para pacientes con asma dependiente de corticoides orales o con dermatitis atópica de moderada a grave comórbida o para pacientes adultos con rinosinusitis crónica comórbida con poliposis nasal grave</b>	
600 mg (2 inyecciones de 300 mg)	300 mg cada 2 semanas (C2S)

## 2.3. Dosis recomendada para rinosinusitis crónica con poliposis nasal

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 la cirugía no proporcionan un control adecuado de la enfermedad.



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

#### **2.4. 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.

Si se omite una de las dosis de cada dos semanas, administrar la inyección en los 7 días siguientes a la dosis omitida y luego reanudar el programa original del paciente. Si no se administra la dosis olvidada en un plazo de 7 días, espere hasta la siguiente dosis del calendario original.

Si se omite una de las dosis de cada 4 semanas, administrar la inyección dentro de los 7 días siguientes a la dosis omitida y luego reanudar el programa original del paciente. Si la dosis olvidada no se administra en un plazo de 7 días, administrar la dosis, comenzando un nuevo programa basado en esta fecha.

#### **2.5. Instrucciones importantes de administración**

Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea.

Dupixent® está destinado a ser usado bajo la guía de un proveedor de atención médica. Proporcione una formación adecuada a los pacientes y/o cuidadores sobre la preparación y administración de Dupixent® antes de su uso de acuerdo con las "Instrucciones de uso".

##### Uso de la jeringa prellenada

La jeringa prellenada de Dupixent® es para uso en pacientes adultos y pediátricos de 2 años en adelante.

El cuidador o un paciente adulto pueden inyectar Dupixent® utilizando la jeringa prellenada. En pacientes a partir de los 12 años, Dupixent® se debe administrar bajo la supervisión de un adulto.

En pacientes pediátricos de 2 años en adelante y en adolescentes menores de 12 de años, Dupixent® en jeringa prellenada se debe administrar por un cuidador.

##### Instrucciones de 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 del proveedor de atención médica. Un paciente puede autoinyectarse Dupixent®, o bien su cuidador puede hacerlo.

Proporcione la capacitación adecuada a los pacientes y cuidadores acerca de la preparación y la administración de Dupixent® antes del uso, de acuerdo con las Instrucciones de Uso.

Dupixent® se autoadministra mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen, excepto en 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. NO inyecte Dupixent® en piel sensible, dañada, o si tiene moretones o cicatrices.

Las "Instrucciones de Uso" de Dupixent® contienen instrucciones más detalladas sobre la preparación y administración de Dupixent®.

## **2.6. Preparación para su uso**

Antes de la inyección, saque Dupixent® del refrigerador y deje que Dupixent® alcance la temperatura ambiente (45 minutos para la jeringa prellenada de 300 mg/2 mL, 30 minutos para la jeringa prellenada de 200 mg/1,14 mL) sin quitar la tapa de la aguja. Después de sacarlo del refrigerador, Dupixent® debe usarse dentro de 14 días o desecharse.

Inspeccione visualmente Dupixent® en busca de partículas y decoloración antes de su administración. Dupixent® es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a amarillo pálido. No lo use si el líquido contiene partículas visibles, está descolorido o turbio (que no sea transparente a ligeramente opalescente, incoloro a amarillo pálido). Dupixent® no contiene conservantes; por lo tanto, deseche cualquier producto no utilizado que quede en la jeringa prellenada.

## **2.7. Vacunación previa al tratamiento**

Considere la posibilidad de completar todas las vacunas apropiadas para la edad según las directrices de inmunización actuales antes de iniciar el tratamiento con Dupixent®.

## **3. FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**

Dupixent® es una solución transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarilla pálida, en una jeringa prellenada de dosis única con protector de aguja como:

- Inyección: 300 mg/2 mL
- Inyección: 200 mg/1,14 mL

## **4. CONTRAINDICACIONES**

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

## **5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **5.1. 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, angioedema, urticaria generalizada, erupción cutánea, eritema nodoso y eritema multiforme.

### **5.2. Conjuntivitis y Queratitis**

Se ha informado eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis con Dupixent®, predominantemente en pacientes con dermatitis atópica, que recibieron Dupixent® en comparación con los que recibieron placebo. La conjuntivitis fue el trastorno ocular informado con mayor frecuencia. La mayoría de los sujetos con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o se estaban



recuperando durante el período de tratamiento.

En sujetos con RSCcPN, la frecuencia de conjuntivitis fue del 2 % en el grupo de Dupixent® en comparación con el 1 % en el grupo de placebo en el grupo de seguridad de 24 semanas; estos sujetos se recuperaron. No se informaron casos de queratitis en el programa de desarrollo de RSCcPN.

Entre los sujetos con asma, las frecuencias de conjuntivitis y queratitis fueron similares entre Dupixent® y el placebo.

También se informaron eventos adversos de conjuntivitis y queratitis con Dupixent® en entornos posteriores a la comercialización, 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.

### **5.3. 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 poliangéitís, 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 poliangéitís (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.

### **5.4. 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. Los pacientes deben consultar a un médico si su asma no se controla o empeora después de iniciar el tratamiento con Dupixent®.

### **5.5. Riesgo asociado con reducción abrupta de la dosis de corticosteroides**

No interrumpa abruptamente 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.

### **5.6. 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<sup>®</sup>, considere los efectos potenciales sobre otras afecciones atópicas.

### **5.7. Artralgia**

Se ha informado artralgia con el uso de Dupixent<sup>®</sup> con algunos pacientes que informaron trastornos de la marcha o disminución de la movilidad asociada con síntomas articulares; algunos casos resultaron en hospitalización. En los informes posteriores a la comercialización, el inicio de la artralgia fue variable, desde días hasta meses después de la primera dosis de Dupixent<sup>®</sup>. Los síntomas de algunos pacientes se resolvieron mientras continuaban el tratamiento con Dupixent<sup>®</sup> y otros pacientes se recuperaron o se estaban recuperando después de la suspensión de Dupixent<sup>®</sup>.

Aconseje a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica sobre la aparición o el empeoramiento de los síntomas articulares. Si los síntomas persisten o empeoran, considere una evaluación reumatológica y/o la suspensión de Dupixent<sup>®</sup>.

### **5.8. Infecciones parasitarias (helmintos)**

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent<sup>®</sup> y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent<sup>®</sup> hasta que se resuelva la infección.

Se informaron reacciones adversas de infecciones por helmintos (5 casos de enterobiasis y 1 caso de ascariasis) en pacientes pediátricos de 6 a 11 años que participaron en el programa de desarrollo de asma pediátrica.

### **5.9. Vacunaciones**

Las vacunas vivas y vivas atenuadas no se deben administrar simultáneamente con Dupixent<sup>®</sup>, 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 Dupixent<sup>®</sup>.

## **6. REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del documento:

- Hipersensibilidad
- Conjuntivitis y queratitis
- Artralgia

### **6.1. Experiencia en estudios clínicos**

Dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.



### Adultos con dermatitis atópica

Tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y CHRONOS) y un estudio de rango de dosis (AD-1021) evaluaron la seguridad de Dupixent® en sujetos con DA de moderada a grave. La población de seguridad tenía una edad media de 38 años; el 41% de los sujetos eran mujeres, el 67% eran blancos, el 24% eran asiáticos y el 6% eran negros; en cuanto a las condiciones comórbidas, el 48% de los sujetos tenían asma, el 49% tenían rinitis alérgica, el 37% tenían alergia a los alimentos y el 27% tenían conjuntivitis alérgica. En estos 4 estudios, 1472 sujetos fueron tratados con inyecciones subcutáneas de Dupixent®, con o sin corticosteroides tópicos (TCS) concomitantes.

Un total de 739 sujetos fueron tratados con Dupixent® durante al menos 1 año en el programa de desarrollo para la DA de moderada a grave.

SOLO 1, SOLO 2 y AD-1021 compararon la seguridad de la monoterapia con Dupixent® frente a placebo hasta la semana 16. CHRONOS comparó la seguridad de Dupixent® + TCS con la de placebo + TCS hasta la semana 52.

AD-1225 es un estudio multicéntrico de extensión abierta (OLE) que evaluó la seguridad a largo plazo de dosis repetidas de Dupixent® (hasta las 148 semanas de tratamiento) en adultos con DA de moderada a grave que habían participado previamente en estudios controlados de Dupixent® o habían sido seleccionados para SOLO 1 o SOLO 2. Los datos de seguridad en AD-1225 reflejan la exposición a Dupixent® en 2677 sujetos, incluyendo 2254 expuestos durante al menos 52 semanas, 1224 expuestos durante al menos 100 semanas 561 expuestos durante al menos 148 semanas y 179 que completaron al menos 260 semanas. En AD-1225, el 99,7% de los sujetos estuvieron expuestos a la dosis semanal de Dupixent® de 300 mg (qw).


El perfil de seguridad a largo plazo observado en este estudio durante un máximo de 5 años fue generalmente consistente con el perfil de seguridad observado en estudios controlados con Dupixent®.

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

En los estudios de monoterapia con Dupixent® (SOLO 1, SOLO 2 y AD-1021) hasta la semana 16, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9% tanto en el grupo de Dupixent® 300 mg q2w como en el de placebo. La tabla 6 resume las reacciones adversas que se produjeron con una tasa de al menos el 1% en los grupos de monoterapia con Dupixent® 300 mg q2w y en el grupo de Dupixent® + TCS, todas ellas con una tasa mayor que en sus respectivos grupos de comparación durante las primeras 16 semanas de tratamiento.

**Tabla 6: Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 1\%$  del grupo de monoterapia con Dupixent® o del grupo de Dupixent® + TCS en los estudios de dermatitis atópica hasta la semana 16**

Reacción adversa	Dupixent® Monoterapia <sup>a</sup>		Dupixent® + TCS <sup>b</sup>	
	Dupixent® 300 mg q2w N = 529 n (%)	Placebo N = 517 n (%)	Dupixent® 300 mg q2w + TCS N = 110 n (%)	Placebo + TCS N = 315 n (%)
Reacciones en la zona de inyección	51 (10)	28 (5)	11 (10)	18 (6)
Conjuntivitis <sup>d</sup>	51 (10)	12 (2)	10 (9)	15 (5)
Blefaritis	2 (<1)	1 (<1)	5 (5)	2 (1)

	<b>INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR</b>			
	Herpes bucal	20 (4)	8 (2)	3 (3)
Queratitis <sup>c</sup>	1 (<1)	0	4 (4)	0
Prurito ocular	3 (1)	1 (<1)	2 (2)	2 (1)
Otras infecciones por el virus del herpes simple <sup>f</sup>	10 (2)	6 (1)	1 (1)	1 (<1)
Ojo seco	1 (<1)	0	2 (2)	1 (<1)

a Análisis conjunto de SOLO 1, SOLO 2 y AD-1021.

b Análisis de CHRONOS en el que los sujetos estaban en tratamiento de fondo con TCS.

c Dupixent<sup>®</sup> 600 mg en la semana 0, seguido de 300 mg cada dos semanas.

d El grupo de conjuntivitis incluye conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis bacteriana, conjuntivitis viral, conjuntivitis papilar gigante, irritación e inflamación oculares.

e El grupo de queratitis incluye queratitis, queratitis ulcerosa, queratitis alérgica, queratoconjuntivitis atópica y herpes simple oftálmico.

f El grupo de otras infecciones por virus del herpes simple incluye el herpes simple, el herpes genital, la otitis externa por herpes simple y la infección por virus del herpes, pero excluye el eczema herpeticum.

### Seguridad hasta la semana 52 (CHRONOS)

En el estudio de Dupixent<sup>®</sup> con TCS concomitante (CHRONOS) hasta la semana 52, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,8% en el grupo de Dupixent<sup>®</sup> 300 mg q2w + TCS y del 7,6% en el grupo de placebo + TCS. Dos sujetos interrumpieron Dupixent<sup>®</sup> debido a reacciones adversas: dermatitis atópica (1 sujeto) y dermatitis exfoliativa (1 sujeto).

El perfil de seguridad de Dupixent<sup>®</sup> + TCS hasta la semana 52 fue generalmente consistente con el perfil de seguridad observado en la semana 16.

### Seguridad hasta las 148 semanas (AD-1225)

El perfil de seguridad a largo plazo observado en este estudio hasta las 148 semanas fue generalmente consistente con el perfil de seguridad de Dupixent<sup>®</sup> observado en estudios controlados.

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

La seguridad de Dupixent<sup>®</sup> se evaluó en un estudio con 250 sujetos pediátricos de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a grave (AD-1526). El perfil de seguridad de Dupixent<sup>®</sup> en estos sujetos hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad observado en adultos con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent<sup>®</sup> se evaluó en un estudio de extensión abierto en sujetos pediátricos de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a grave (AD-1434). El perfil de seguridad de Dupixent<sup>®</sup> en sujetos seguidos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent<sup>®</sup> observado en sujetos pediátricos de 12 a 17 años fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

### Dermatitis atópica en manos y pies

La seguridad de Dupixent<sup>®</sup> se evaluó en 133 pacientes adultos y adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica moderada a grave en manos y pies (Liberty-AD-HAFT). El perfil de seguridad de Dupixent<sup>®</sup> en estos pacientes hasta la semana 16 fue consistente con el perfil de seguridad de los estudios en pacientes adultos y pediátricos de 2 años o más con DA de moderada a grave.

### Sujetos pediátricos de 6 a 11 años con dermatitis atópica

La seguridad de Dupixent<sup>®</sup> con TCS concomitante se evaluó en un estudio de 367 sujetos pediátricos de 6 a 11 años con DA grave (AD-1652). El perfil de seguridad de Dupixent<sup>®</sup> + TCS en estos sujetos hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios en sujetos adultos y pediátricos de 12 a 17 años con DA.

La seguridad a largo plazo de Dupixent<sup>®</sup> ± TCS se evaluó en un estudio de extensión abierto de 368 sujetos pediátricos de 6 a 11 años con DA (AD-1434). Entre los sujetos que participaron en este estudio, 110 (30%) tenían una DA moderada y 72 (20%) una DA grave en el momento de la inscripción en el AD- 1434. El perfil de seguridad de Dupixent<sup>®</sup> ± TCS en los sujetos seguidos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado hasta la semana 16 en el estudio AD-1652. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent<sup>®</sup> ± TCS observado en sujetos pediátricos de 6 a 11 años fue consistente con el observado en sujetos adultos y pediátricos de 12 a 17 años con DA.

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

La seguridad de Dupixent<sup>®</sup> con TCS concomitante se evaluó en un estudio clínico con 161 sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años con DA moderada a grave (AD-1539). El perfil de seguridad de Dupixent<sup>®</sup> + TCS en estos sujetos hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios clínicos en adultos y en sujetos pediátricos de 6 a 17 años con DA.

La seguridad a largo plazo de Dupixent<sup>®</sup> ±TCS se evaluó en un estudio de extensión abierto de 180 sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años con DA (AD-1434). La mayoría de los sujetos fueron tratados con Dupixent<sup>®</sup> 300 mg cada 4 semanas. El perfil de seguridad de Dupixent<sup>®</sup> ±TCS en sujetos de seguimiento hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado hasta la semana 16 en AD-1539. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent<sup>®</sup> ±TCS observado en sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años fue consistente con el observado en adultos y sujetos pediátricos de 6 a 17 años con DA. Adicionalmente, se reportó la enfermedad de fiebre aftosa humana en 9 (5%) sujetos pediátricos, y papiloma cutáneo en 4 (2%) de los sujetos pediátricos tratados con Dupixent<sup>®</sup> ±TCS. Estos casos no condujeron a la discontinuación del fármaco en estudio.

#### Adultos y sujetos adolescentes mayores de 12 años con asma

Un total de 2888 sujetos adultos y pediátricos de 12 a 17 años con asma de moderada a grave fueron evaluados en 3 estudios multicéntricos aleatorizados, controlados con placebo, de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De ellos, 2678 tenían un historial de 1 o más exacerbaciones graves en el año anterior a la inscripción, a pesar del uso regular de corticosteroides inhalados de dosis media a alta más un controlador adicional (DRI12544 y QUEST). Se inscribieron 210 sujetos con asma dependiente de corticosteroides orales que recibían dosis altas de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía entre 12 y 87 años, de los cuales el 63% eran mujeres y el 82% eran blancos. Dupixent<sup>®</sup> 200 mg o 300 mg se administró por vía subcutánea q2w, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En DRI12544 y QUEST, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 4% en el grupo de placebo, del 3% en el grupo de Dupixent<sup>®</sup> 200 mg q2w y del 6% en el grupo de Dupixent<sup>®</sup> 300 mg q2w.

La Tabla 7 resume las reacciones adversas que se produjeron en una tasa de al menos el 1% en los sujetos tratados con Dupixent<sup>®</sup> y en una tasa mayor que en sus respectivos grupos de comparación en DRI12544 y QUEST.

#### **Tabla 7: Reacciones adversas que ocurren en ≥1% de los grupos de Dupixent<sup>®</sup> en DRI12544**

	<b>INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR</b>
---	------------------------------------

y QUEST y mayores que las del placebo (grupo de seguridad de 6 meses)

Reacción adversa	DRI12544 y QUEST		
	Dupixent® 200 mg q2w N=779 n (%)	Dupixent® 300 mg q2w N=788 n (%)	Placebo N=792 n (%)
Reacciones en el lugar de la inyección <sup>a</sup>	111 (14%)	144 (18%)	50 (6%)
Dolor orofaríngeo	13 (2%)	19 (2%)	7 (1%)
Eosinofilia <sup>b</sup>	17 (2%)	16 (2%)	2 (<1%)

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

b Eosinofilia = eosinófilos en sangre  $\geq 3.000$  células/mcL o considerado por el investigador como un evento adverso. Ninguno cumplía los criterios de eosinofilia grave.

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

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

#### Sujetos pediátricos de 6 a 11 años con asma

La seguridad de Dupixent® se evaluó en 405 sujetos pediátricos de 6 a 11 años con asma de moderada a grave (VOYAGE). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos sujetos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad de los estudios en sujetos adultos y pediátricos de 12 años o más con asma de moderada a grave, con la adición de infecciones por helmintos. Se notificaron infecciones por helmintos en el 2,2% (6 sujetos) en el grupo de Dupixent® y en el 0,7% (1 sujeto) en el grupo de placebo. La mayoría de los casos fueron enterobiasis, reportados en 1.8% (5 sujetos) en el grupo de Dupixent® y ninguno en el grupo de placebo. Hubo un caso de ascariasis en el grupo de Dupixent®. Todos los casos de infección por helmintos fueron de leves a moderados y los sujetos se recuperaron con el tratamiento antihelmíntico sin interrumpir el tratamiento con Dupixent®.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio de extensión abierto en 2282 pacientes de 12 años o más con asma de moderada a grave (TRAVERSE). En este estudio, se siguió a los pacientes durante un máximo de 96 semanas, lo que resultó en una exposición acumulativa de 3169 años-paciente a Dupixent®. El perfil de seguridad de Dupixent® en TRAVERSE fue consistente con el perfil de seguridad observado en los estudios fundamentales de asma durante un máximo de 52 semanas de tratamiento. No se identificaron reacciones adversas adicionales.

El perfil de seguridad de Dupixent® en niños con asma de 6 a 11 años que participaron en el estudio de seguridad a largo plazo de 52 semanas (EXCURSION) fue consistente con el perfil de seguridad observado en el estudio fundamental de asma (VOYAGE) durante 52 semanas de tratamiento.

#### Adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Un total de 722 sujetos adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCP) fueron evaluados en 2 estudios multicéntricos aleatorizados, controlados con placebo, 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 de ambos estudios.

En el grupo de seguridad, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 5% en el grupo de placebo y del 2% en el grupo de Dupixent® 300 mg q2w. La Tabla 8 resume las reacciones adversas que se produjeron en una tasa de al menos el 1% en los sujetos tratados con Dupixent® y en una tasa mayor que en su respectivo grupo de comparación en SINUS-24 y SINUS-52.

	<b>INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR</b>
---	------------------------------------

**Tabla 8. Reacciones adversas ocurridas en  $\geq 1\%$  del grupo Dupixent<sup>®</sup> en SINUS-24 y SINUS-52 y mayores que las del placebo (grupo de seguridad de 24 semanas)**

Reacción adversa	SINUS-24 y SINUS-52	
	Dupixent <sup>®</sup> 300 mg q2w N=440 n (%)	Placebo N=282 n (%)
Reacciones en el lugar de inyección <sup>a</sup>	28 (6%)	12 (4%)
Conjuntivitis <sup>b</sup>	7 (2%)	2 (1%)
Artralgia	14 (3%)	5 (2%)
Gastritis	7 (2%)	2 (1%)
Insomnio	6 (1%)	0 (<1%)
Eosinofilia	5 (1%)	1 (<1%)
Dolor de dientes	5 (1%)	1 (<1%)

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

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

El perfil de seguridad de Dupixent<sup>®</sup> hasta la semana 52 fue generalmente consistente con el perfil de seguridad observado en la semana 24

### Reacciones adversas específicas

#### *Conjuntivitis y queratitis*

En sujetos adultos con DA, se notificó conjuntivitis en el 10% (34 por cada 100 sujetos-años) en el grupo de dosis de 300 mg q2w y en el 2% del grupo de placebo (8 por cada 100 sujetos-años) durante el período de tratamiento de 16 semanas de los estudios de monoterapia (SOLO 1, SOLO 2 y AD-1021). Durante el período de tratamiento de 52 semanas del estudio de dermatitis atópica con terapia concomitante (CHRONOS), se notificó conjuntivitis en el 16% del grupo de Dupixent<sup>®</sup> 300 mg q2w + TCS (20 por cada 100 sujetos-años) y en el 9% del grupo de placebo + TCS (10 por cada 100 sujetos-años).

Durante el estudio OLE a largo plazo con datos hasta las 148 semanas (AD-1225), se notificó conjuntivitis en el 20% del grupo de Dupixent<sup>®</sup> (12 por cada 100 sujetos-año).

En los estudios de monoterapia de DA con Dupixent<sup>®</sup> (SOLO 1, SOLO 2 y AD-1021) hasta la semana 16, se notificó queratitis en <1% del grupo de Dupixent<sup>®</sup> (1 por cada 100 sujetos-año) y en 0% del grupo de placebo (0 por cada 100 sujetos-año). En el estudio de DA de 52 semanas con Dupixent<sup>®</sup> + corticosteroides tópicos (TCS) (CHRONOS), se notificó queratitis en el 4% del grupo de Dupixent<sup>®</sup> + TCS (4 por 100 sujetos-años) y en el 2% del grupo de placebo + TCS (2 por 100 sujetos-años).

La conjuntivitis y la queratitis ocurrieron con mayor frecuencia en los sujetos con DA que recibieron Dupixent<sup>®</sup>. La conjuntivitis fue el trastorno ocular notificado con mayor frecuencia. Durante el estudio de OLE a largo plazo con datos hasta las 148 semanas (AD-1225), se notificó queratitis en el 3% del grupo de Dupixent<sup>®</sup> (2 por cada 100 sujetos-año). La mayoría de los sujetos con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o estaban recuperándose durante el período de tratamiento.

Entre los sujetos con asma, la frecuencia de conjuntivitis y queratitis fue similar entre Dupixent<sup>®</sup> y el placebo.



En los sujetos con RSCcPN, la frecuencia de conjuntivitis fue del 2% en el grupo de Dupixent® en comparación con el 1% en el grupo de placebo en el grupo de seguridad de 24 semanas; estos sujetos se recuperaron.

En el estudio RSCcPN de 52 semanas (SINUS-52), la frecuencia de conjuntivitis fue del 3% en los sujetos con Dupixent® y del 1% en los sujetos con placebo; todos estos sujetos se recuperaron. No se notificaron casos de queratitis en el programa de desarrollo de RSCcPN.

#### *Eczema Herpeticum y Herpes Zoster*

La tasa de eczema herpético fue similar en los grupos de placebo y Dupixent® en los estudios de DA. Las tasas se mantuvieron estables a lo largo de 148 semanas en el estudio de OLE a largo plazo (AD-1225).

Se notificó herpes zoster en <1% de los grupos de Dupixent® (1 por cada 100 sujetos-año) y en <1% del grupo de placebo (1 por cada 100 sujetos-año) en los estudios de monoterapia para la DA de 16 semanas. En el estudio de DA de 52 semanas con Dupixent® + TCS, se notificó herpes zoster en el 1% del grupo de Dupixent® + TCS (1 por cada 100 sujetos-año) y en el 2% del grupo de placebo+ TCS (2 por cada 100 sujetos-año). Durante el estudio OLE a largo plazo con datos hasta las 148 semanas (AD-1225), el 1,9% de los sujetos tratados con Dupixent® notificaron herpes zoster (0,99 por cada 100 sujetos-año de seguimiento).

Entre los sujetos con asma, la frecuencia de herpes zoster fue similar entre Dupixent® y el placebo. Entre los sujetos con RSCcPN o no se notificaron casos de herpes zoster o eczema herpeticum.

#### *Reacciones de hipersensibilidad*

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en <1% de los sujetos tratados con Dupixent®. Éstas incluyeron anafilaxia, enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero, urticaria generalizada, sarpullido, eritema nodoso y eritema multiforme.

#### *Cardiovascular*

En el estudio controlado con placebo de 1 año de duración en sujetos adultos y pediátricos de 12 años o más con asma (QUEST), se notificaron eventos tromboembólicos cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no mortales y accidentes cerebrovasculares no mortales) en 1 (0,2%) del grupo de Dupixent® 200 mg q2w, 4 (0,6%) del grupo de Dupixent® 300 mg q2w y 2 (0,3%) del grupo de placebo.

En el estudio controlado con placebo de 1 año de duración en sujetos con DA (CHRONOS), se notificaron eventos tromboembólicos cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no mortales y accidentes cerebrovasculares no mortales) en 1 (0,9%) del grupo Dupixent® + TCS 300 mg q2w, 0 (0,0%) del grupo Dupixent® + TCS 300 mg QW y 1 (0,3%) del grupo placebo + TCS.

En el estudio controlado con placebo de 24 semanas de duración en sujetos con RSCcPN (SINUS-24), se notificaron eventos tromboembólicos cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no mortales y accidentes cerebrovasculares no mortales) en 1 (0,7%) del grupo de Dupixent® y en 0 (0,0%) del grupo de placebo. En el estudio controlado con placebo de un año de duración en sujetos con RSCcPN (SINUS-52), no se notificaron casos de eventos tromboembólicos cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no mortales y accidentes



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

cerebrovasculares no mortales) en ningún brazo de tratamiento.

### 6.2. Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del estudio.

Además, la incidencia observada de la positividad de los anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un estudio puede verse influida por varios factores, como la metodología del estudio, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra dupilumab en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos puede ser engañosa.

#### Dermatitis Atópica

Aproximadamente 6% de los pacientes con DA, asma o RSCcPN que recibieron Dupixent® 300 mg cada dos semanas durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra Dupixent® (anti-drug antibody, ADA); aproximadamente 2% mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2% tuvieron anticuerpos neutralizantes.

Resultados similares fueron observados en pacientes pediátricos de 6 meses a 11 años con DA quienes recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas, 200 mg cada 4 semanas o 300 mg cada 4 semanas.

Aproximadamente el 16% de pacientes pediátricos entre 12 y 17 años con DA quienes recibieron Dupixent® 300 mg o 200 mg cada dos semanas por 16 semanas presentaron anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 3 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 5 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

#### Asma

Aproximadamente 5% de los sujetos con asma que recibieron Dupixent® 300 mg cada 2 semanas durante 52 semanas desarrollaron anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente 2% exhibió respuestas persistentes a ADA y aproximadamente 2% tuvo anticuerpos neutralizantes. Se observaron resultados similares en sujetos pediátricos de 6 a 11 años con asma que recibieron Dupixent® ya sea 100 mg cada 2 semanas (q2w) o 200 mg cada dos semanas(q2w) hasta 52 semanas.

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.

#### Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

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

Los niveles de anticuerpos detectados tanto en los sujetos que recibieron Dupixent® como en los que recibieron placebo fueron en su mayoría bajos. En los sujetos que recibieron Dupixent®, el desarrollo de niveles elevados de anticuerpos contra dupilumab se asoció con concentraciones más bajas de dupilumab en suero.



Dos sujetos adultos con DA que experimentaron respuestas de anticuerpos de nivel alto desarrollaron enfermedad sérica o reacciones similares a la enfermedad sérica durante el tratamiento con Dupixent®.

### **6.3. Experiencia post-comercialización**

Se han informado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Dupixent®. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- *Trastornos del sistema inmunológico:* - Angioedema
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Erupción facial, incluyendo eritema, rash, descamación, edema, pápulas, prurito, ardor y dolor.

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. 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®.

### **7.2. 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.

### **7.3. 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.

### **7.4. 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.



## 8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1. Embarazo

#### Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición en el embarazo que controla los resultados del embarazo en mujeres expuestas a Dupixent® durante el mismo.

Los profesionales sanitarios y las pacientes pueden dirigirse a <https://mothertobaby.org/ongoing-study/dupilumab/> para inscribirse en el registro u obtener información sobre el mismo.

#### Resumen de riesgos

Los datos disponibles de informes de casos y series de casos con el uso de Dupixent® en mujeres embarazadas no han identificado un riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados maternos o fetales adversos. Se sabe que los anticuerpos IgG humanos atraviesan la barrera placentaria; por lo tanto, Dupixent® puede transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Existen efectos adversos en los resultados maternos y fetales asociados con el asma en el embarazo (ver Consideraciones Clínicas). En un estudio mejorado de desarrollo pre y postnatal, no se observaron efectos adversos en el desarrollo de las crías nacidas de monos preñados tras la administración subcutánea de un anticuerpo homólogo contra el receptor de interleucina 4 alfa (IL-4R $\alpha$ ) durante la organogénesis hasta el parto en dosis de hasta 10 veces la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) (ver datos).

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y de aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

#### Consideraciones clínicas

##### *Riesgo materno y/o embriofetal asociado a la enfermedad*

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

#### Datos

##### *Datos en animales*

En un estudio de toxicidad mejorada en el desarrollo prenatal y postnatal, se administraron a monos cynomolgus preñados dosis subcutáneas semanales de anticuerpos homólogos contra la IL-4R $\alpha$  hasta 10 veces la MRHD (sobre una base de 100 mg/Kg/semana) desde el inicio de la organogénesis hasta el parto. No se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento sobre la toxicidad o las malformaciones del embrión-feto, ni sobre el desarrollo morfológico, funcional o inmunológico de los bebés desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad.

	<b>INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR</b>
---	------------------------------------

## 8.2. Lactancia

### Resumen de riesgos

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

## 8.3. Uso pediátrico

### Dermatitis atópica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de Dupixent® en pacientes pediátricos con dermatitis atópica de moderada a grave, así:

El uso de Dupixent® en este grupo de edad está respaldado por los datos de los siguientes estudios clínicos:

- AD-1526 que incluyó 251 sujetos pediátricos de 12 a 17 años con DA de moderada a grave tratados con Dupixent®.
- AD-1652 que incluyó 367 sujetos pediátricos de 6 a 11 años con DA grave tratados con Dupixent® + TCS.
- AD-1539 que incluyó 161 sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años con DA de moderada a grave tratados con Dupixent® + TCS.
- AD-1434, un estudio de extensión abierto que incluyó 275 sujetos pediátricos de 12 a 17 años tratados con Dupixent®, 368 sujetos pediátricos de 6 a 11 años tratados con Dupixent®+TCS.
- AD-1924, que incluyó a 27 pacientes adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a grave de manos y pies.

La seguridad y la eficacia fueron generalmente consistentes entre los pacientes pediátricos y los adultos. Además, se notificó la enfermedad de manos y pies en 9 (5%) y papiloma cutáneo en 4 (2%) de los sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años tratados con Dupixent® + TCS en AD-1434. Estos casos no condujeron a la interrupción del fármaco del estudio.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años con Dermatitis atópica (DA).

### Asma

La seguridad y eficacia de Dupixent® para un tratamiento de mantenimiento complementario en pacientes con asma de moderada a grave caracterizada por un fenotipo eosinofílico o con asma dependiente de corticosteroides orales se ha establecido en pacientes pediátricos de 6 años o más. El uso de Dupixent® para esta indicación está respaldado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados en pacientes adultos y pediátricos de 6 años o más



### Sujetos pediátricos de 12 a 17 años

Un total de 107 sujetos pediátricos de 12 a 17 años con asma de moderada a grave se inscribieron en QUEST y recibieron 200 mg (N=21) o 300 mg (N=18) de Dupixent<sup>®</sup> (o un placebo equivalente de 200 mg [N=34] o 300 mg [N=34]) q2w. Se evaluaron las exacerbaciones del asma y la función pulmonar tanto en sujetos pediátricos de 12 a 17 años como en adultos. Tanto para la dosis de 200 mg como para la de 300 mg q2w, se observaron mejoras en el volumen espiratorio forzado el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) (cambio medio de LS con respecto al valor inicial en la semana 12) (0,36 L y 0,27 L, respectivamente). Para la dosis de 200 mg q2w, los sujetos tuvieron una reducción en la tasa de exacerbaciones graves que fue consistente con los adultos. La exposición al dupilumab fue mayor en los sujetos pediátricos de 12 a 17 años que en los adultos en el nivel de dosis respectivo, lo que se debió principalmente a la diferencia de peso corporal.

El perfil de eventos adversos en sujetos pediátricos de 12 a 17 años fue en general similar al de los adultos.

### Sujetos pediátricos de 6 a 11 años

Un total de 408 sujetos pediátricos de 6 a 11 años con asma de moderada a grave se inscribieron en VOYAGE, que evaluó dosis de 100 mg q2w o 200 mg q2w. Se demostró una mejora en las exacerbaciones del asma y en la función pulmonar. La eficacia de Dupixent<sup>®</sup> 300 mg q4w en sujetos de 6 a 11 años con un peso corporal de 15 a <30 Kg se extrapola de la eficacia de 100 mg q2w en VOYAGE con el apoyo de los análisis farmacocinéticos de la población que mostraron niveles de exposición al fármaco más altos con 300 mg q4w. Los sujetos que completaron el periodo de tratamiento del estudio VOYAGE pudieron participar en el estudio de extensión abierto (LTS14424). Dieciocho sujetos (≥15 a <30 Kg) de 365 sujetos fueron expuestos a 300 mg q4w en este estudio, y el perfil de seguridad en estos dieciocho sujetos fue consistente con el observado en VOYAGE. La seguridad adicional de Dupixent<sup>®</sup> 300 mg q4w se basa en la información de seguridad disponible de la indicación de dermatitis atópica pediátrica.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 6 años con asma.

La seguridad a largo plazo de Dupixent<sup>®</sup> se evaluó en un estudio de extensión abierto (EXCURSION) en niños de 6 a 11 años con asma moderada a grave que participaron previamente en VOYAGE. Entre los 365 pacientes que ingresaron a EXCURSION, 350 completaron 52 semanas de tratamiento y 228 pacientes completaron una duración acumulada de tratamiento de 104 semanas (VOYAGE y EXCURSION). El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent<sup>®</sup> en EXCURSION fue consistente con el perfil de seguridad observado en el estudio fundamental de asma (VOYAGE) durante 52 semanas de tratamiento.

### Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

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

## **8.4. Uso geriátrico**

De los 1539 sujetos con DA, incluyendo pacientes con dermatitis atópica en manos y pies expuestos a Dupixent<sup>®</sup> en un estudio de rango de dosis y estudios controlados con placebo, 71 sujetos tenían 65 años o más. Los estudios clínicos de Dupixent<sup>®</sup> en DA no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes.



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

De los 440 sujetos con RSCcNP expuestos a Dupixent<sup>®</sup>, un total de 79 sujetos tenían 65 años o más. La eficacia y la seguridad en este grupo de edad fueron similares a las de la población general del estudio.

## 9. CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS O REALIZACIÓN DE OTRAS TAREAS PELIGROSAS

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

## 10. SOBREDOSIS

No hay un tratamiento específico para la sobredosis de Dupixent<sup>®</sup>.

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

## 11. DESCRIPCIÓN

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

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

La inyección de Dupixent<sup>®</sup> (dupilumab) se suministra como una solución estéril, sin conservantes, transparente a ligeramente opalescente, incolora a amarillo pálido para inyección subcutánea. Dupixent<sup>®</sup> se suministra en jeringa prellenada de dosis única en una jeringa de vidrio transparente tipo 1 siliconada. El capuchón de la aguja no está fabricado con látex de caucho natural.

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

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

## 12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1. Mecanismo de acción

Dupixent<sup>®</sup> es un anticuerpo monoclonal recombinante humano IgG4 que inhibe la señalización de la interleucina 4 (IL-4) y de la interleucina 13 (IL-13) uniéndose específicamente a la subunidad IL-4R $\alpha$  compartida por los complejos receptores de la IL-4 y de la IL-13. Dupixent<sup>®</sup> inhibe la señalización de la IL-4 a través el receptor tipo I y la señalización de la IL-4 y de la IL-13 a través el receptor tipo II.

La inflamación impulsada por IL-4 e IL-13 es un componente importante en la patogenia del asma, la dermatitis atópica y RSCcPN. Múltiples tipos de células que expresan IL-4R $\alpha$  (p. ej., mastocitos, eosinófilos, macrófagos, linfocitos, células epiteliales, células caliciformes) y mediadores inflamatorios (p. ej., histamina, eicosanoides, leucotrienos, citocinas, quimiocinas) están involucrados en la inflamación. El bloqueo de IL-4R $\alpha$  con dupilumab inhibe las respuestas inflamatorias inducidas por las citocinas IL-4 e IL-13, incluida la liberación de citocinas proinflamatorias, quimiocinas, óxido nítrico e IgE. El mecanismo de acción de dupilumab no se ha establecido definitivamente.

## 12.2. Farmacodinamia

De acuerdo con la inhibición de la señalización de IL-4 e IL-13, el tratamiento con dupilumab disminuyó ciertos biomarcadores de inflamación. En sujetos con asma, la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) y las concentraciones circulantes de eotaxina-3, IgE total, IgE específica de alérgeno, TARC y periostina se redujeron en relación con el placebo. Las reducciones en estos biomarcadores fueron comparables para los regímenes de 300 mg q2w y 200 mg q2w. Estos marcadores estuvieron cerca de la supresión máxima después de 2 semanas de tratamiento, a excepción de la IgE, que disminuyó más lentamente. Estos efectos se mantuvieron durante todo el tratamiento. El porcentaje medio de reducción desde el inicio en las concentraciones de IgE total con tratamientos con dupilumab fue del 52 % en la semana 24 (DRI12544) y del 70 % en la semana 52 (QUEST).

Para FeNO, la reducción porcentual media desde el inicio en la semana 2 fue del 35 % y el 24 % en DRI12544 y QUEST, respectivamente, y en la población de seguridad general, el nivel medio de FeNO disminuyó a 20 ppb.

### Respuesta de anticuerpos a vacunas no vivas durante el tratamiento con Dupixent<sup>®</sup>

En un estudio clínico, se trató a sujetos adultos con DA una vez a la semana durante 16 semanas con 300 mg de Dupixent<sup>®</sup> (el doble de la frecuencia de dosificación recomendada). Después de 12 semanas de administración, los sujetos recibieron una vacuna Tdap y una vacuna antimeningocócica de polisacáridos. Las respuestas de anticuerpos al toxoide tetánico y al polisacárido meningocócico del serogrupo C se evaluaron 4 semanas después. Las respuestas de anticuerpos al toxoide tetánico y al polisacárido meningocócico del serogrupo C fueron similares en los sujetos tratados con Dupixent<sup>®</sup> y con placebo. No se evaluaron las respuestas de anticuerpos a los otros componentes activos de ambas vacunas. Tampoco se evaluaron las respuestas de anticuerpos a otras vacunas no vivas.

## 12.3. Farmacocinética

La farmacocinética de dupilumab es similar en pacientes con DA, asma y

### RSCcPN. Absorción

Después de una dosis subcutánea inicial (SC) de 600 mg, 400 mg o 300 mg, dupilumab alcanzó concentraciones máximas medias  $\pm$  DE ( $C_{max}$ ) de  $70,1 \pm 24,1$  mcg/L,  $41,8 \pm 12,4$  mcg/mL o  $30,5 \pm 9,39$  mcg/mL, respectivamente, aproximadamente una semana después de la dosis. Las concentraciones en estado estacionario se alcanzaron en la semana 16 después de la administración de una dosis inicial de 600 mg y una dosis de 300 mg semanalmente o cada dos semanas, o una dosis inicial de 400 mg y una dosis de 200 mg cada dos semanas, o 300 mg cada dos semanas sin una dosis de carga. En los estudios clínicos, las concentraciones mínimas medias  $\pm$  DE en estado estacionario variaron de  $60,3 \pm 35,1$  mcg/mL a  $80,2 \pm 35,3$  mcg/mL para 300 mg administrados q2w, de  $173 \pm 75,9$  mcg/mL a  $195 \pm 71,7$  mcg/mL para 300 mg administrados semanalmente, y de  $29,2 \pm 18,7$  a  $36,5 \pm 22,2$  mcg/L para 200 mg administrados q2w.



La biodisponibilidad de dupilumab tras una dosis SC es similar entre sujetos con DA, asma y RSCcPN, oscilando entre el 61% y el 64%.

#### Distribución

Se estimó un volumen de distribución de dupilumab de, aproximadamente,  $4.8 \pm 1.3$  L.

#### Eliminación

No se ha caracterizado la vía metabólica de dupilumab. Como anticuerpo monoclonal humano IgG4, se espera que dupilumab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que la IgG endógena. Después de la última dosis en estado estacionario de 300 mg qw, 300 mg q2w, 200 mg q2w, 300 mg q4w o 200 mg q4w de dupilumab, la mediana de tiempo hasta la concentración no detectable ( $<78$  ng/ml) osciló entre 9 y 13 semanas, en adultos y sujetos pediátricos de 12 a 17 años. Los análisis farmacocinéticos poblacionales indican que la mediana de los tiempos hasta la concentración no detectable es de aproximadamente 1,5 veces (hasta 19 semanas) y 2.5 veces (hasta 32 semanas) más en sujetos pediátricos de 6 a 11 años y en sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años, respectivamente.

#### Linealidad de dosis

Dupilumab exhibió una farmacocinética no lineal mediada por el objetivo con exposiciones que aumentaron en una forma mayor que la proporcional a la dosis. La exposición sistémica aumentó 30 veces cuando la dosis aumentó 8 veces después de una dosis única de dupilumab de 75 mg a 600 mg (es decir, 0,25 veces a 2 veces la dosis recomendada).

#### Peso

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

#### Edad

Según el análisis farmacocinético poblacional, la edad no afectó el aclaramiento de dupilumab en adultos y en sujetos pediátricos de 6 a 17 años. En sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años, la eliminación aumentó con la edad.

#### Inmunogenicidad

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

#### Poblaciones específicas

##### *Pacientes geriátricos*

En sujetos de 65 años o más, las concentraciones mínimas medias  $\pm$  DE en estado estacionario de dupilumab fueron  $69,4 \pm 31,4$  mcg/mL y  $166 \pm 62,3$  mcg/mL, respectivamente, para 300 mg administrados q2w y semanalmente, y  $39,7 \pm 21,7$  mcg/mL para 200 mg administrados q2w.

##### *Pacientes pediátricos*

#### **Dermatitis atópica**

Para sujetos pediátricos de 12 a 17 años con DA que recibieron dosis cada dos semanas (q2w) con 200 mg ( $<60$  Kg) o 300 mg ( $\geq 60$  Kg), la concentración mínima promedio  $\pm$  DE en estado estacionario de dupilumab fue  $54,5 \pm 27,0$  mcg/mL.



Para sujetos pediátricos de 6 a 11 años con DA que recibieron dosis cada dos semanas (q2w) con 200 mg ( $\geq 30$  Kg) o dosis cada cuatro semanas (q4w) con 300 mg ( $< 30$  Kg), media  $\pm$  DE estable la concentración mínima estacionaria fue de  $86,0 \pm 34,6$  mcg/mL y  $98,7 \pm 33,2$  mcg/mL, respectivamente.

Para sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años con DA que reciben 300 mg ( $\geq 15$  a  $< 30$  kg) o 200 mg ( $\geq 5$  a  $< 15$  kg) cada 4 semanas (q4w), la media  $\pm$  DE de la concentración mínima en estado estable fue de  $110 \pm 42,8$  mcg/mL y  $109 \pm 50,8$  mcg/mL, respectivamente.

### **Asma**

Un total de 107 sujetos pediátricos de 12 a 17 años con asma se inscribieron en QUEST. Las concentraciones mínimas medias  $\pm$  DE en estado estacionario de dupilumab fueron  $107 \pm 51,6$  mcg/mL y  $46,7 \pm 26,9$  mcg/mL, respectivamente, para 300 mg o 200 mg administrados q2w.

En VOYAGE, se investigó la farmacocinética de dupilumab en 270 sujetos con asma de moderada a grave luego de la administración subcutánea de 100 mg q2w (para 91 sujetos pediátricos que pesaban  $< 30$  Kg) o 200 mg q2w (para 179 sujetos pediátricos que pesaban  $\geq 30$  Kg). La concentración mínima media  $\pm$  DE en estado estacionario fue de  $58,4 \pm 28,0$  mcg/mL y  $85,1 \pm 44,9$  mcg/mL, respectivamente. La simulación de una dosis subcutánea de 300 mg q4w en sujetos pediátricos de 6 a 11 años con un peso corporal de  $\geq 15$  a  $< 30$  Kg dio como resultado concentraciones mínimas previstas en el estado estacionario ( $98,7 \pm 41,0$  mg/L) y concentraciones promedio superiores a las observadas concentraciones mínimas y concentraciones medias de 100 mg q2w ( $< 30$  Kg).

### Estudios de interacción farmacológica

No se espera un efecto de dupilumab en la farmacocinética de los medicamentos coadministrados. Según el análisis de la población, los medicamentos comúnmente coadministrados no tuvieron efecto sobre la farmacocinética de dupilumab en sujetos con asma de moderada a grave.

### *Sustratos de citocromo P450*

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

## **13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **13.1. Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad**

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

No se observaron efectos sobre los parámetros de fertilidad como los órganos reproductivos, la duración del ciclo menstrual o el análisis de espermatozoides en ratones sexualmente maduros a los que se les administró por vía subcutánea un anticuerpo homólogo contra IL-4R $\alpha$  en dosis de hasta 200 mg/Kg/semana.



## 14. ESTUDIOS CLÍNICOS

### 14.1. Dermatitis atópica

#### Adultos con dermatitis atópica

Tres estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo (SOLO 1 (NCT02277743), SOLO 2 (NCT02277769) y CHRONOS (NCT01859988)) reclutaron un total de 2119 sujetos adultos de 18 años y mayores con DA moderada a grave, no controlada adecuadamente por medicamentos tópicos. La gravedad de la enfermedad se definió por una puntuación de Evaluación global del investigador (IGA)  $\geq 3$  en la evaluación general de las lesiones de DA en una escala de gravedad de 0 a 4, una puntuación del Índice de gravedad y área de eccema (EASI)  $\geq 16$  en una escala de 0 a 72, y una afectación mínima del área de superficie corporal  $\geq 10\%$ . Al inicio del estudio, el 59 % de los sujetos eran hombres, el 67 % eran blancos, el 52 % de los sujetos tenían una puntuación IGA inicial de 3 (DA moderada) y el 48 % de los sujetos tenían una IGA inicial de 4 (DA grave). La puntuación media inicial de EASI fue de 33 y la escala de calificación numérica (NRS) del pico de prurito promedio semanal inicial fue de 7 en una escala de 0 a 10.

En los tres estudios, los sujetos del grupo de Dupixent<sup>®</sup> recibieron inyecciones subcutáneas de Dupixent<sup>®</sup> de 600 mg en la Semana 0, seguidas de 300 mg cada dos semanas (q2w). En los estudios de monoterapia (SOLO 1 y SOLO 2), los sujetos recibieron Dupixent<sup>®</sup> o placebo durante 16 semanas.

En el estudio de terapia concomitante (CHRONOS), los sujetos recibieron Dupixent<sup>®</sup> o placebo con corticosteroides tópicos concomitantes (TCS) y, según fuera necesario, inhibidores de la calcineurina tópicos solo para las áreas problemáticas, como la cara, el cuello, las áreas intertriginosas y genitales durante 52 semanas.

Los tres estudios evaluaron el criterio principal de valoración, el cambio desde el inicio hasta la semana 16 en la proporción de sujetos con un IGA 0 (claro) o 1 (casi claro) y una mejora de al menos 2 puntos. Otros criterios de valoración incluyeron la proporción de sujetos con EASI-75 (mejoría de al menos un 75 % en la puntuación EASI desde el inicio) y la reducción del picor definida por una mejora de al menos 4 puntos en el pico de prurito NRS desde el inicio hasta la semana 16.

#### Respuesta clínica en la semana 16 (SOLO 1, SOLO 2 y CHRONOS)

Los resultados de los estudios de monoterapia con Dupixent<sup>®</sup> (SOLO 1 y SOLO 2) y el estudio de Dupixent<sup>®</sup> con TCS concomitante (CHRONOS) se presentan en la Tabla 9.

	<b>INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR</b>
---	------------------------------------

**Tabla 9. Resultados de eficacia de Dupixent® con o sin TCS concomitante en la semana 16 (FAS) en sujetos adultos de 18 años y mayores con DA de moderada a grave**

	SOLO 1		SOLO 2		CHRONOS	
	Dupixent® 300 mg q2w	Placebo	Dupixent® 300 mg q2w	Placebo	Dupixent® 300 mg q2w + TCS	Placebo + TCS
<b>Número de sujetos aleatorizados (FAS)<sup>a</sup></b>	224	224	233	236	106	315
IGA 0 o 1 <sup>b,c</sup>	38%	10%	36%	9%	39%	12%
EASI-75 <sup>c</sup>	51%	15%	44%	12%	69%	23%
EASI-90 <sup>c</sup>	36%	8%	30%	7%	40%	11%
<b>Número de sujetos con pico de prurito basal NRS <math>\geq 4</math></b>	213	212	225	221	102	299
Pico de prurito NRS (mejora $\geq 4$ puntos)	41%	12%	36%	10%	59%	20%

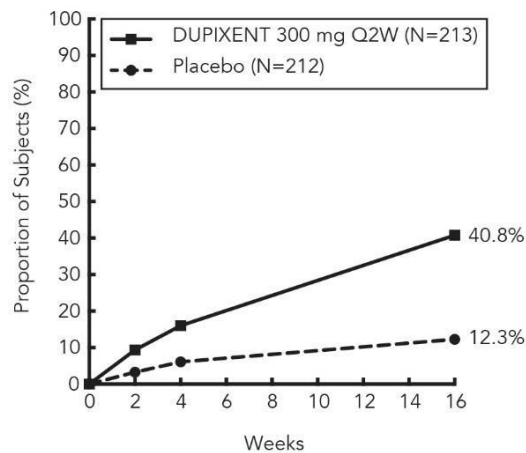
a El conjunto de análisis completo (FAS) incluye todos los sujetos aleatorizados.

b Respondedor se definió como un sujeto con un IGA 0 o 1 ("claro" o "casi claro") y una reducción de  $\geq 2$  puntos en una escala IGA de 0-4.

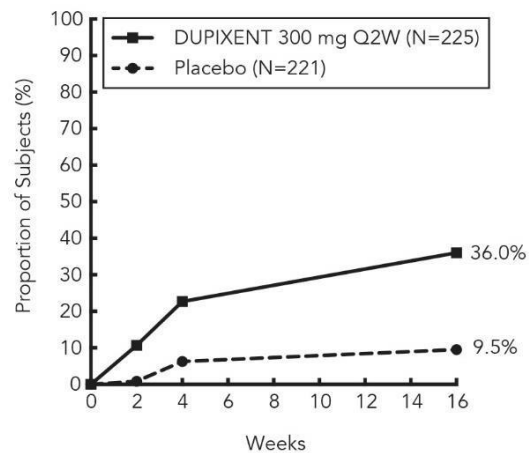
c Los sujetos que recibieron tratamiento de rescate o con datos faltantes se consideraron como no respondedores.

**Figura 1 Proporción de sujetos adultos de 18 años y mayores con DA de moderada a grave con una mejora de  $\geq 4$  puntos en el pico de prurito NRS en los estudios SOLO 1<sup>a</sup> y SOLO 2<sup>a</sup> (FAS)<sup>b</sup>**

### SOLO 1



### SOLO 2



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

b Conjunto de análisis completo (FAS) incluye todos los sujetos aleatorizados.

En CHRONOS, de los 421 sujetos, 353 habían estado en estudio durante 52 semanas en el momento del análisis de datos. De estos 353 sujetos, los que respondieron en la semana 52 representan una combinación de sujetos que mantuvieron su eficacia desde la semana 16 (p.ej., el 53% de los que respondieron a Dupixent® IGA 0 o 1 en la semana 16 siguieron respondiendo en la semana 52) y los sujetos que no respondieron en la semana 16, que luego respondieron al tratamiento (p.ej., el 24% de los que no respondieron Dupixent® IGA 0 o 1 en la semana 16 se convirtieron en respondedores en la semana 52). Los



resultados de los análisis de apoyo de los 353 sujetos en el estudio Dupixent® con TCS concomitante (CHRONOS) se presentan en la Tabla 10.

**Tabla 10. Resultados de eficacia (IGA 0 o 1) de Dupixent® con TCS concomitante en las semanas 16 y 52 en sujetos adultos de 18 años en adelante con DA de moderada a grave**

	Dupixent® 300 mg q2w + TCS	Placebo + TCS
Número de sujetos	89	264
Respondedor <sup>b,c</sup> en la semana 16 y 52	22%	7%
Respondedor en la semana 16 pero no respondedor en la semana 52	20%	7%
No respondedor en la semana 16 y respondedor en la semana 52	13%	6%
No respondedor en la semana 16 y 52	44%	80%
Tasa general de respondedores <sup>b,c</sup> en la semana 52	36%	13%

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

b Respondedor se definió como un sujeto con un IGA 0 o 1 ("claro" o "casi claro") y una reducción de  $\geq 2$  puntos en una escala IGA de 0-4.

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

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

En SOLO 1, SOLO 2 y CHRONOS, un tercer grupo de tratamiento aleatorizado de Dupixent® 300 mg qw no demostró un beneficio de tratamiento adicional sobre Dupixent® 300 mg q2w.

Los sujetos en SOLO 1 y SOLO 2 que tenían un IGA 0 o 1 con una reducción de  $\geq 2$  puntos fueron reasignados aleatoriamente a SOLO CONTINUE (NCT02395133). SOLO CONTINUE evaluó múltiples regímenes de dosis de monoterapia de Dupixent® para mantener la respuesta al tratamiento. El estudio incluyó sujetos aleatorizados para continuar con Dupixent® 300 mg q2w (62 sujetos) o cambiar a placebo (31 sujetos) durante 36 semanas. Las respuestas IGA 0 o 1 en la semana 36 fueron las siguientes: 33 (53%) en el grupo q2w y 3 (10%) en el grupo placebo.

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

La eficacia de la monoterapia con Dupixent® en sujetos pediátricos de 12 a 17 años se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (AD-1526; NCT03054428) en 251 sujetos pediátricos de 12 a 17 años, con DA de moderada a grave definida por una puntuación IGA  $\geq 3$  (escala de 0 a 4), una puntuación EASI  $\geq 16$  (escala de 0 a 72) y una afectación mínima de BSA  $\geq 10\%$ . Los sujetos elegibles inscritos en este estudio tenían una respuesta inadecuada previa a la medicación tópica.

Los sujetos del grupo de Dupixent® con un peso inicial de  $< 60$  Kg recibieron una dosis inicial de 400 mg en la Semana 0, seguida de 200 mg q2w durante 16 semanas. Los sujetos con un peso inicial de  $\geq 60$  Kg recibieron una dosis inicial de 600 mg en la semana 0, seguida de 300 mg q2w durante 16 semanas. A los sujetos se les permitió recibir tratamiento de rescate a discreción del investigador. Los sujetos que recibieron tratamiento de rescate se consideraron no respondedores.

En AD-1526, la edad media era de 14,5 años, el peso medio era de 59,4 Kg, el 41 % de los sujetos eran mujeres, el 63 % eran blancos, el 15 % eran asiáticos y el 12 % eran negros. Al inicio del estudio, el 46% de los sujetos tenía una puntuación IGA de 3 (DA moderada), el 54 % tenía una puntuación IGA de 4 (DA grave), la afectación media del BSA era del 57% y el 42% había recibido inmunosupresores sistémicos previos. Además, al inicio del estudio, la puntuación media de EASI fue de 36 y el NRS de pico de prurito promedio semanal fue de 8 en una escala de 0 a 10. En general, el 92% de los sujetos tenía al menos una condición alérgica comórbida; el 66% tenía rinitis alérgica, el 54% asma y el 61% alergias alimentarias.

El criterio principal de valoración fue la proporción de sujetos con un IGA 0 (claro) o 1 (casi claro) y una mejora de al menos 2 puntos desde el inicio hasta la semana 16. Otros resultados evaluados incluyeron la proporción de sujetos con EASI-75 o EASI-90 (mejoría de al menos 75% o 90% en EASI desde el inicio, respectivamente) y reducción de la picazón según lo medido por NRS de pico de prurito promedio semanal (mejora  $\geq 4$  puntos).

Los resultados de eficacia en la Semana 16 para AD-1526 se presentan en la Tabla 11.

**Tabla 11. Resultados de eficacia de Dupixent® en AD-1526 en la semana 16 (FAS)<sup>a</sup> en sujetos pediátricos de 12 a 17 años con DA de moderada a grave**

	Dupixent® <sup>d</sup> . 200 mg (<60 Kg) o 300 mg ( $\geq 60$ Kg) q2w N=82 <sup>a</sup>	Placebo N=85 <sup>a</sup>
IGA 0 or 1 <sup>b,c</sup>	24%	2%
EASI-75 <sup>c</sup>	42%	8%
EASI-90 <sup>c</sup>	23%	2%
Pico de prurito NRS (mejora $\geq 4$ puntos) <sup>c</sup>	37%	5%

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

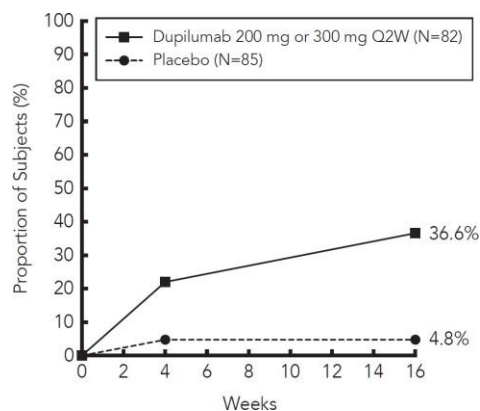
b Respondedor se definió como un sujeto con un IGA 0 o 1 ("claro" o "casi claro") y una reducción de  $\geq 2$  puntos en una escala IGA 0-4.

c Los sujetos que recibieron tratamiento de rescate o con datos faltantes se consideraron como no respondedores (59% y 21% en los brazos de placebo y Dupixent®, respectivamente).

d En la Semana 0, los sujetos recibieron 400 mg (peso inicial <60 Kg) o 600 mg (peso inicial  $\geq 60$  Kg) de Dupixent®.

Una mayor proporción de sujetos aleatorizados a Dupixent® lograron una mejora en el NRS de pico de prurito en comparación con el placebo (definida como una mejora  $\geq 4$  puntos en la semana 4). Consulte la Figura 2.

**Figura 2. Proporción de sujetos pediátricos de 12 a 17 años con DA de moderada a grave con una mejora de  $\geq 4$  puntos en el pico de prurito NRS en AD-1526<sup>a</sup> (FAS)<sup>b</sup>**



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

b Conjunto de análisis completo (FAS) incluye todos los sujetos aleatorizados.



### Dermatitis atópica en manos y pies

La eficacia y la seguridad de Dupixent® se evaluaron en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo (Liberty-AD-HAFT) de 16 semanas de duración en 133 pacientes adultos y pediátricos de 12 a 17 años con dermatitis atópica en manos y pies de moderada a grave, definida por una puntuación IGA (mano y pie)  $\geq 3$  (escala de 0 a 4) y una puntuación pico de manos y pies en la Escala de valoración numérica del prurito (NRS) para intensidad máxima del picor  $\geq 4$  (escala de 0 a 10). Los pacientes aptos tuvieron una respuesta inadecuada previa o intolerancia al tratamiento de la dermatitis de manos y pies con medicamentos tópicos para la DA.

Al inicio, el 38 % de los pacientes eran hombres, el 80 % eran blancos, el 72 % de los pacientes tenían una puntuación IGA inicial (mano y pie) de 3 (dermatitis atópica en manos y pies moderada) y el 28 % de los pacientes tenían una puntuación IGA inicial (mano y pie) de 4 (dermatitis atópica en manos y pies grave). La puntuación de la NRS del prurito máximo en manos y pies promediada semanalmente al inicio fue de 7,1.

El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes con una puntuación IGA en mano y pie de 0 (claro) o 1 (casi claro) en la semana 16. El criterio de valoración secundario clave fue la reducción del picor medida mediante la NRS del prurito máximo en manos y pies ( $\geq 4$  puntos de mejora). Otros resultados notificados por el paciente fueron la evaluación del dolor cutáneo en manos y pies en la NRS (0-10), la calidad del sueño en la NRS (0-10), la calidad de vida en el cuestionario del eccema de manos (0-117) (QoLHEQ) y la productividad y deterioro del trabajo (WPAI) (0-100 %).

La proporción de pacientes con una IGA (mano y pie) de 0 (claro) a 1 (casi claro) en la semana 16 fue del 40,3 % para Dupixent® y del 16,7 % para placebo (diferencia entre tratamientos de 23,6, IC del 95 %: 8,84, 38,42; valor de  $p = 0,0030$ ). La proporción de pacientes con mejoría (reducción) de la NRS del prurito máximo semanal en manos y pies  $NRS \geq 4$  en la semana 16 fue del 52,2 % para Dupixent® y del 13,6 % para placebo (diferencia entre tratamientos 38,6, IC del 95 %: 24,06, 53,15; valor de  $p < 0,0001$ ).

Se observaron mayores mejoras en la NRS del dolor cutáneo en manos y pies, la NRS de la calidad del sueño, la puntuación QoLHEQ y el deterioro general del trabajo y la actividad rutinaria del WPAI desde el inicio hasta la semana 16 en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo (cambio medio de LS de dupilumab versus a placebo: -4,66 vs a -1,93 [ $p < 0,0001$ ], 0,88 vs -0,00 [ $p < 0,05$ ], -40,28 vs -16,18 [ $p < 0,0001$ ], -38,57 % vs -22,83 % [ $p$  nominal  $< 0,001$ ] y -36,39 % vs -21,26 % [ $p$  nominal  $< 0,001$ ] respectivamente).

### Sujetos pediátricos de 6 a 11 años con dermatitis atópica

La eficacia y seguridad del uso concomitante de Dupixent® con TCS en sujetos pediátricos se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (AD-1652; NCT03345914) en 367 sujetos de 6 a 11 años, con DA definida por una puntuación IGA de 4 (escala de 0 a 4), una puntuación EASI  $\geq 21$  (escala de 0 a 72) y una afectación mínima de BSA de  $\geq 15\%$ . Los sujetos elegibles inscritos en este estudio tenían una respuesta inadecuada previa a la medicación tópica. La inscripción se estratificó por peso inicial ( $< 30$  Kg;  $\geq 30$  Kg).

Los sujetos del grupo Dupixent® q4w + TCS recibieron una dosis inicial de 600 mg el día 1, seguida de 300 mg q4w desde la semana 4 hasta la semana 12, independientemente del peso. Los sujetos del grupo Dupixent® q2w + TCS con un peso inicial de  $< 30$  Kg recibieron una dosis inicial de 200 mg el día 1, seguida de 100 mg q2w desde la semana 2 hasta la semana 14, y los sujetos con un peso inicial



de  $\geq 30$  Kg recibieron una dosis inicial de 400 mg el día 1, seguida de 200 mg q2w desde la Semana 2 hasta la Semana 14. Se permitió que los sujetos recibieran tratamiento de rescate a discreción del investigador. Los sujetos que recibieron tratamiento de rescate se consideraron no respondedores.

En AD-1652, la edad media era de 8,5 años, la mediana del peso era de 29,8 Kg, el 50% de los sujetos eran mujeres, el 69% eran blancos, el 17% eran negros y el 8% eran asiáticos. Al inicio del estudio, la afectación media de la superficie corporal fue del 58% y el 17% había recibido antes inmunosupresores sistémicos no esteroideos. Además, al inicio del estudio, la puntuación media de EASI fue de 37,9, y el promedio semanal de la peor puntuación diaria de picazón fue de 7,8 en una escala de 0 a 10. En general, el 92% de los sujetos tenía al menos una condición alérgica comórbida; el 64% tenía alergias alimentarias, el 63% tenía otras alergias, el 60% tenía rinitis alérgica y el 47% tenía asma.

El criterio principal de valoración fue la proporción de sujetos con un IGA 0 (claro) o 1 (casi claro) en la semana 16. Otros resultados evaluados incluyeron la proporción de sujetos con EASI-75 o EASI-90 (mejoría de al menos 75% o 90% en EASI desde el inicio, respectivamente) y reducción en la picazón según lo medido por la escala de valoración numérica del prurito (NRS) (mejora  $\geq 4$  puntos).

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

**Tabla 12. Resultados de eficacia de Dupixent® con TCS concomitante en AD-1652 en la semana 16 (FAS)<sup>a</sup> en sujetos pediátricos de 6 a 11 años con DA**

	Dupixent® 300 mg q4w <sup>d</sup> + TCS (N=61)	Placebo + TCS (N=61)	Dupixent® 200 mg q2w <sup>e</sup> + TCS (N=59)	Placebo + TCS (N=62)
	<30 Kg	<30 Kg	$\geq 30$ Kg	$\geq 30$ Kg
IGA 0 o 1 <sup>b,c</sup>	30%	13%	39%	10%
EASI-75 <sup>c</sup>	75%	28%	75%	26%
EASI-90 <sup>c</sup>	46%	7%	36%	8%
Pico de prurito NRS (mejora $\geq 4$ puntos) <sup>c</sup>	54%	12%	61%	13%

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

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

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

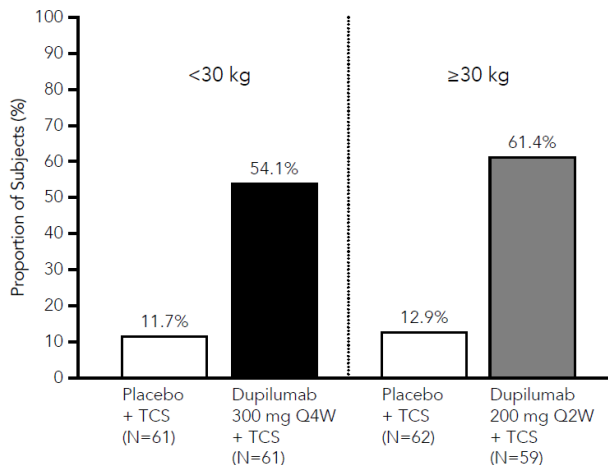
d En el Día 1, los sujetos recibieron 600 mg de Dupixent®.

e En el Día 1, los sujetos recibieron 200 mg (peso inicial <30 Kg) o 400 mg (peso inicial  $\geq 30$  Kg) de Dupixent®.

Una mayor proporción de sujetos aleatorizados a Dupixent®+ TCS lograron una mejora en el NRS de prurito en comparación con placebo + TCS (definida como una mejora de  $\geq 4$  puntos en la semana 16). Consulte la figura 3.



**Figura 3. Proporción de sujetos pediátricos de 6 a 11 años con DA con una mejora de  $\geq 4$  puntos en el NRS de pico de prurito en la semana 16 en AD-1652<sup>a</sup> (FAS)<sup>b</sup>**



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

<sup>b</sup> Conjunto de análisis completo (FAS) incluye todos los sujetos aleatorizados.

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

La seguridad y eficacia del uso concomitante de Dupixent<sup>®</sup> con TCS en sujetos pediátricos fue evaluado en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo (AD-1539) en 162 sujetos de 6 meses a 5 años, con dermatitis atópica de moderada a grave definida por una puntuación IGA $\geq 3$  (en la escala de 0 a 4), una puntuación EASI $\geq 16$  (en la escala de 0 a 72), y una participación mínima de BSA $\geq 10\%$ . Los sujetos elegibles inscritos en este estudio habían tenido una previa respuesta inadecuada a medicación tópica. La inscripción fue estratificada por un peso inicial ( $\geq 5$  a  $< 15$  kg y  $\geq 15$  a  $< 30$  kg).

Los sujetos en el grupo de Dupixent<sup>®</sup> + TCS cada 4 semanas con un peso inicial de ( $\geq 5$  a  $< 15$  kg) recibieron una dosis inicial de 200 mg en el día 1, seguida de una dosis de 200 mg cada 4 semanas de la semana 4 a la 12; y los sujetos con un peso inicial de  $\geq 15$  a  $< 30$  kg recibieron una dosis inicial de 300 mg en el día 1, seguida de una dosis de 300 mg cada 4 semanas de la semana 4 a la 12. Se permitió a los sujetos recibir tratamiento de rescate bajo consideración del investigador. Los sujetos que recibieron tratamiento de rescate se consideraron como no-respondedores.

En el estudio AD-1539, la edad media fue de 3.8 años, la mediana del peso fue de 16.5 kg, 39% de los sujetos fueron mujeres, 69% blancos, 19% negros y 6% asiáticos. Al inicio, el promedio de la participación de BSA fue de 58%, y 29% de los sujetos habían recibido inmunosupresores sistémicos previamente.

Además, al inicio, el promedio de la puntuación de EASI fue 34.1, y el promedio semanal de la puntuación de la escala de valoración numérica del prurito (NRS) fue de 7.6 en una escala de 0-10. En general, el 81.4% de los sujetos tenían al menos una condición alérgica comórbida: 68.3% tenían alergias alimenticias, 52.8% tenían otras alergias, 44.1% tenían rinitis alérgica, y 25.5% tenían asma.

La variable principal fue la proporción de sujetos con un IGA de 0 (libre) o 1 (casi libre) en la semana 16. Otros resultados evaluados incluyeron la proporción de sujetos con EASI-75 o EASI-90 (mejora en al menos

	<b>INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR</b>
---	------------------------------------

75% o 90% en EASI desde el inicio, respectivamente), y la reducción en la comezón medida por NRS (mejora de  $\geq 4$  puntos).

Los resultados de eficacia del estudio AD-1539 en la semana 16 se presentan en la Tabla 13.

**Tabla 13. Resultados de eficacia de Dupixent® con TCS concomitante en AD-1539 en la semana 16 (FAS)<sup>a</sup> en sujetos pediátricos de 2 a 5 años con DA de moderada a grave.**

	<b>Dupixent® + TCS 200 mg (5 a &lt;15 kg) o 300 mg (15 a &lt;30 kg) q4w<sup>d</sup> (N=83)<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + TCS (N=79)<sup>a</sup></b>	<b>Diferencia vs. Placebo (IC del 95%)</b>
IGA 0 o 1 <sup>b,c</sup>	28%	4%	24% (13%, 34%)
EASI-75 <sup>c</sup>	53%	11%	42% (29%, 55%)
EASI-90 <sup>c</sup>	25%	3%	23% (12%, 33%)
NRS de la peor rascada/ comezón (mejora en $\geq 4$ puntos) <sup>c</sup>	48%	9%	39% (26%, 52%)

IC = Intervalo de confianza.

<sup>a</sup> Serie de análisis completo (FAS) incluye a todos los sujetos aleatorizados.

<sup>b</sup> El respondedor fue definido como un sujeto con un IGA de 0 o 1 (“claro” o “casi claro”).

<sup>c</sup> Se consideraron como no-respondedores los sujetos que recibieron un tratamiento de rescate (63% y 19% en los brazos del grupo placebo y de Dupixent®, respectivamente) o con datos faltantes.

<sup>d</sup> En el día 1, los sujetos que recibieron 200 mg (5 a <15 kg) o 300 mg (15 a <30 kg) de Dupixent®.

## 14.2. Asma

El programa de desarrollo de asma para pacientes de 12 años o más incluyó tres estudios 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. Los pacientes inscritos en los estudios DRI12544 y QUEST debían tener un antecedente de 1 o más exacerbaciones de 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 requerían 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. 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 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 una 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 VEF<sub>1</sub> (L). Otros criterios de

valoración incluyeron el cambio porcentual desde el inicio en VEF<sub>1</sub> 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 y mayores). Dupixent® en comparación con el placebo se evaluó en 107 pacientes pediátricos de 12 a 17 años 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 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 VEF<sub>1</sub> prebroncodilatador en la semana 12 en la población general (sin restricciones por un mínimo de eosinófilos basales). Otros criterios de valoración secundarios fueron las tasas de exacerbación y VEF<sub>1</sub> 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 adultos y pediátricos de 15 años y mayores 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). 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 14, a continuación.



**Tabla 14: Características demográficas iniciales de los estudios de asma**

Parámetro	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n=210)
Promedio de edad, años (DE)	49 (13,0)	48 (15)	51 (13)
% Femenino	6	63	61
% Raza blanca	78	83	94
Duración del asma (años), media (± DE)	22 (15)	21 (15)	20 (14)
Jamás ha fumado, (%)	77	81	81
Media de exacerbaciones en el año anterior (± DE)	2,2 (2,1)	2,1 (2,2)	2,1 (2,2)
Uso de dosis alta de ICS (%)	50	52	89
VEF <sub>1</sub> antes de la administración de la dosis (L) en el momento inicial (± DE)	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
La media del porcentaje previsto de VEF <sub>1</sub> en el momento inicial (%) (±DE)	61 (11)	58 (14)	52 (15)
% Reversibilidad (± DE)	27 (15)	26 (22)	19 (23)
% general de antecedente médico atópico (DA%, PN%, RA%)	73 (8,0, 11, 62)	78 (10, 13, 69)	72 (8, 21, 56)
Media de FeNO ppb (± DE)	39 (35)	35 (33)	38 (31)
UI/ml IgE total medio (± DE)	435 (754)	432 (747)	431 (776)
Media del recuento inicial de eosinófilos (± DE) células/mcL	350 (430)	360 (370)	350 (310)

ICS = corticosteroide inhalado; VEF<sub>1</sub> = 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 y QUEST evaluaron la frecuencia de exacerbaciones graves del asma, 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. En la población de análisis primario (sujetos con un recuento inicial de eosinófilos en sangre de  $\geq 300$  células/mcL en DRI12544 y la población general en QUEST), los sujetos que recibieron Dupixent® 200 mg o 300 mg q2w tuvieron reducciones significativas en la tasa de exacerbaciones de asma en comparación con placebo. En la población general en QUEST, la tasa de exacerbaciones graves fue de 0,46 y 0,52 para Dupixent® 200 mg q2w y 300 mg q2w, respectivamente, en comparación con tasas de placebo equivalentes de 0,87 y 0,97. La razón de tasas de exacerbaciones graves en comparación con el placebo fue de 0,52 (IC del 95%: 0,41, 0,66) y 0,54 (IC del 95%: 0,43, 0,68) para



Dupixent® 200 mg q2w y 300 mg q2w, respectivamente. Los resultados en sujetos con recuentos de eosinófilos en sangre basales  $\geq 300$  células/mcL en DRI12544 y QUEST se muestran en la Tabla 15.

Las tasas de respuesta por eosinófilos en sangre de referencia y FeNO de referencia para QUEST se muestran para la población general en la Figura 4 y la Figura 5, respectivamente. La elevación de FeNO puede ser un marcador del fenotipo de asma eosinofílica cuando está respaldado por datos clínicos. Los análisis de subgrupos preespecificados de DRI12544 y QUEST demostraron que hubo mayores reducciones en las exacerbaciones graves en sujetos con niveles basales más altos de eosinófilos en sangre ( $\geq 150$  células/mcL) o FeNO ( $\geq 25$  ppb). En QUEST, las reducciones en las exacerbaciones fueron significativas en el subgrupo de sujetos con eosinófilos en sangre basales  $\geq 150$  células/mcL. En sujetos con recuento basal de eosinófilos en sangre  $< 150$  células/mcL y FeNO  $< 25$  ppb, se observaron tasas similares de exacerbaciones graves entre dupilumab y placebo.

En QUEST, la razón de tasas estimada de exacerbaciones que dieron lugar a hospitalizaciones y/o visitas a la sala de emergencias versus placebo fue de 0,53 (IC del 95%: 0,28, 1,03) y 0,74 (IC del 95%: 0,32, 1,70) con dupilumab 200 mg o 300 mg q2w, respectivamente.

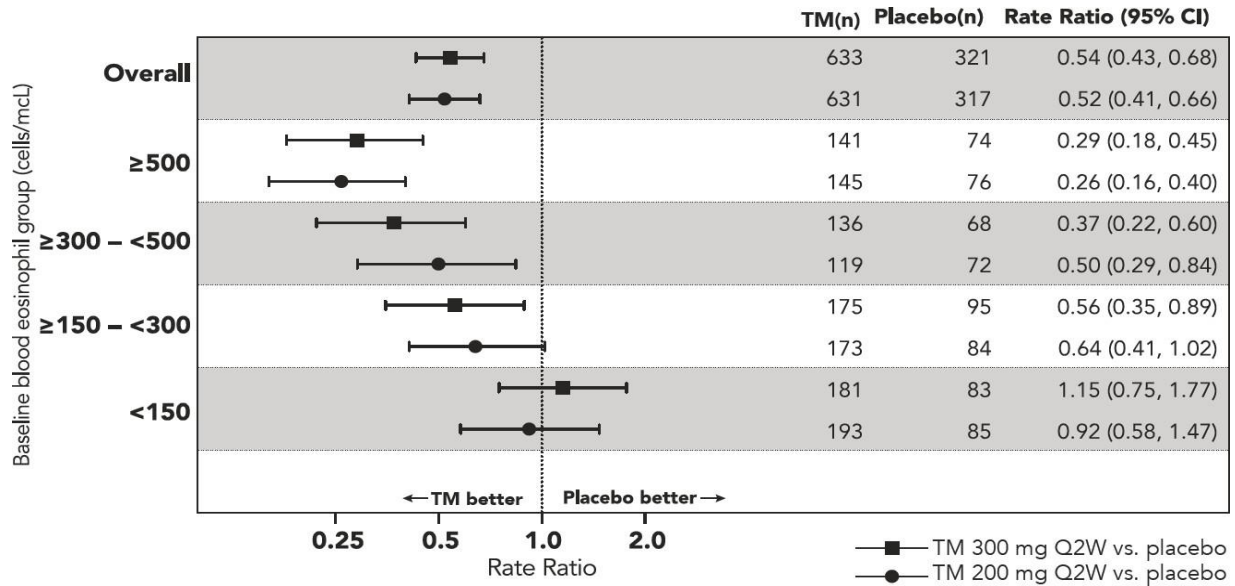
**Tabla 15: Tasa de exacerbaciones graves en DRI12544 y QUEST**

Estudio	Tratamiento	Eosinófilos de referencia en sangre $\geq 300$ células/mcL (población primaria de análisis DRI12544)		
		N	Tasa (95% CI)	Cociente de tasas (95% CI)
DRI12544	Dupixent® 200 mg q2w	65	0.30 (0.13, 0.68)	0.29 (0.11, 0.76)
	Dupixent® 300 mg q2w	64	0.20 (0.08, 0.52)	0.19 (0.07, 0.56)
	Placebo	68	1.04 (0.57, 1.90)	
QUEST	Dupixent® 200 mg q2w	264	0.37 (0.29, 0.48)	0.34 (0.24, 0.48)
	Placebo	148	1.08 (0.85, 1.38)	
	Dupixent® 300 mg q2w	277	0.40 (0.32, 0.51)	0.33 (0.23, 0.45)
	Placebo	142	1.24 (0.97, 1.57)	

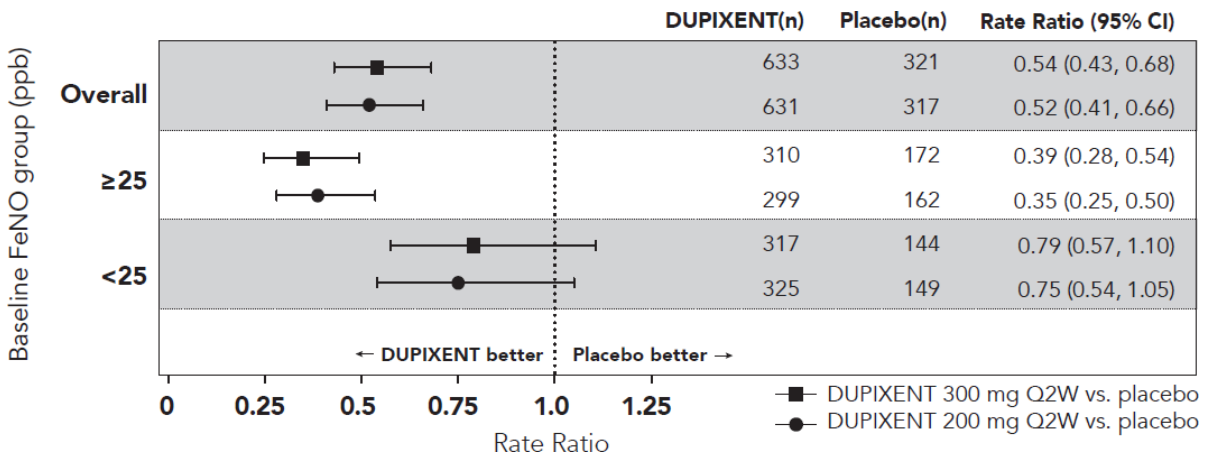


## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

**Figura 4. Riesgo relativo en la tasa de eventos anualizados de exacerbaciones graves en el recuento de eosinófilos de referencia en sangre (células/mcL) en QUEST**

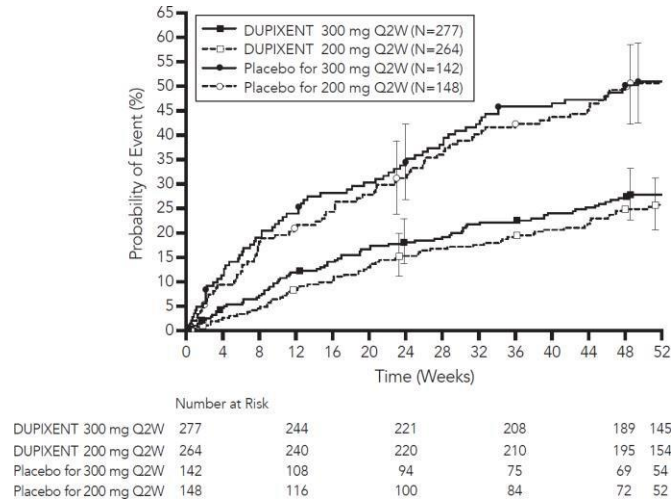


**Figura 5. Riesgo relativo en la tasa de eventos anualizados de exacerbaciones graves en el grupo FeNO inicial (ppb) en sujetos con asma moderada a grave (QUEST)**



El tiempo hasta la primera exacerbación fue mayor para los sujetos que recibieron Dupixent® en comparación con el placebo en QUEST (Figura 6).

**Figura 6. Curva de incidencia de Kaplan Meier del tiempo hasta la primera exacerbación grave en sujetos con asma de moderada a grave con eosinófilos en sangre  $\geq 300$  células/mcL (QUEST)<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> En el momento del bloqueo de la base de datos, no todos los sujetos habían completado la Semana 52

### Función pulmonar

Se observaron aumentos clínicamente significativos en VEF<sub>1</sub> prebroncodilatador en la semana 12 para DRI12544 y QUEST en las poblaciones de análisis primarias (sujetos con un recuento inicial de eosinófilos en sangre de  $\geq 300$  células/mcL en DRI12544 y la población general en QUEST). En la población general en QUEST, el cambio medio de VEF<sub>1</sub> LS desde el valor inicial fue de 0,32 L (21%) y 0,34 L (23%) para Dupixent<sup>®</sup> 200 mg q2w y 300 mg q2w, respectivamente, en comparación con las medias de 0,18 L del placebo emparejado (12%) y 0,21 L (14%). La diferencia media de tratamiento versus placebo fue de 0,14 L (IC del 95%: 0,08, 0,19) y 0,13 L (IC del 95%: 0,08, 0,18) para Dupixent<sup>®</sup> 200 mg q2w y 300 mg q2w, respectivamente. Los resultados en sujetos con recuento basal de eosinófilos en sangre  $\geq 300$  células/mcL en DRI12544 y QUEST se muestran en la Tabla 16.

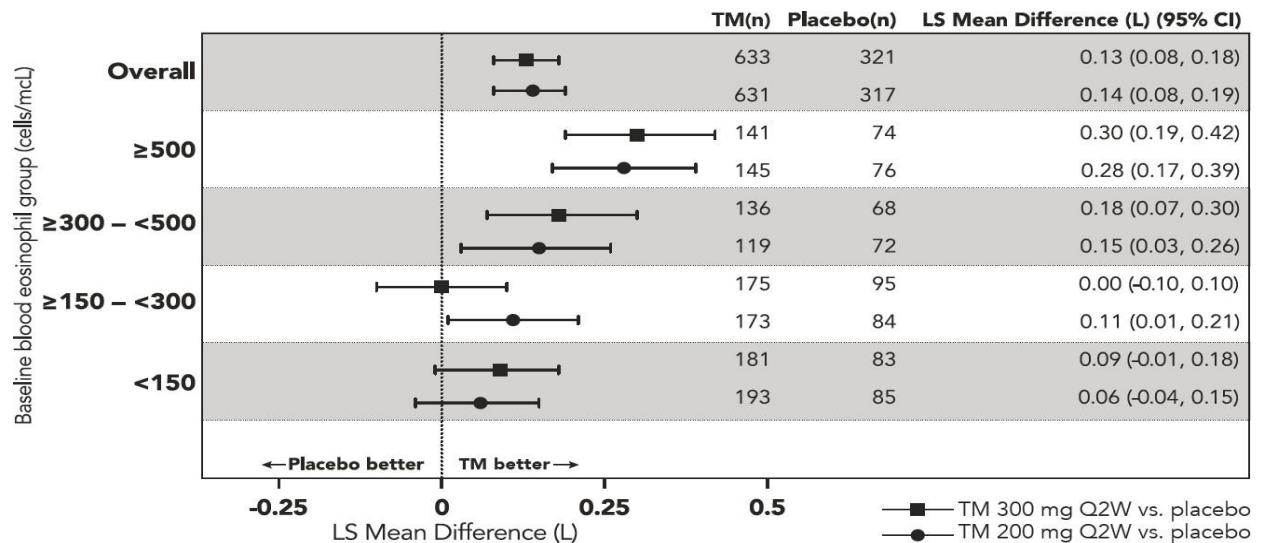
Las mejoras en VEF<sub>1</sub> por eosinófilos de referencia en sangre y FeNO de referencia para QUEST se muestran en las Figuras 7 y 8, respectivamente. El análisis de subgrupos de DRI12544 y QUEST demostró una mejoría mayor en sujetos con eosinófilos en sangre basales más altos ( $\geq 150$  células/mcL) o FeNO ( $\geq 25$  ppb). En sujetos con un recuento inicial de eosinófilos en sangre  $< 150$  células/mcL y FeNO  $< 25$  ppb, se observaron diferencias similares en VEF<sub>1</sub> entre Dupixent<sup>®</sup> y el placebo. Los cambios medios en VEF<sub>1</sub> a lo largo del tiempo en QUEST se muestran en la Figura 9.

	<b>INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR</b>
---	------------------------------------

**Tabla 16. Cambio medio desde el inicio y diferencia frente a placebo en el VEF1 pre-broncodilatador en la semana 12 en sujetos con asma de moderada a grave (DRI12544 y QUEST)**

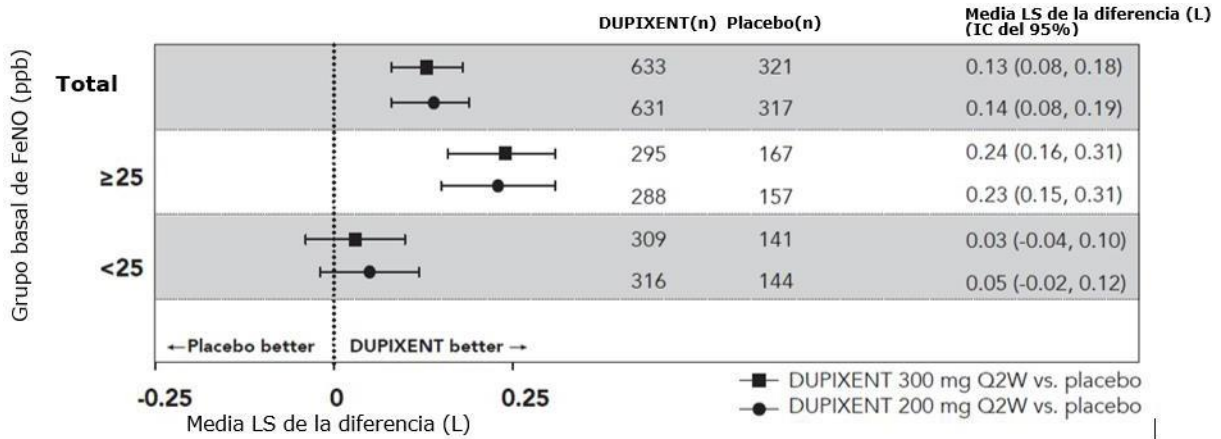
Estudio	Tratamiento	Eosinófilos de referencia en sangre $\geq 300$ células/mcL (población primaria de análisis DRI12544)		
		N	LS Cambio medio respecto a la línea de base L (%)	LS Diferencia media frente a placebo (95% CI)
DRI12544	Dupixent® 200 mg q2w	65	0.43 (25.9)	0.26 (0.11, 0.40)
	Dupixent® 300 mg q2w	64	0.39 (25.8)	0.21 (0.06, 0.36)
	Placebo	68	0.18 (10.2)	
QUEST	Dupixent® 200 mg q2w	264	0.43 (29.0)	0.21 (0.13, 0.29)
	Placebo	148	0.21 (15.6)	
	Dupixent® 300 mg q2w	277	0.47 (32.5)	0.24 (0.16, 0.32)
	Placebo	142	0.22 (14.4)	

**Figura 7. Diferencia media de LS en el recuento de eosinófilos en sangre (células/mcL) desde el inicio frente a placebo en el VEF1 pre-broncodilatador en la semana 12 en sujetos con asma moderada a grave (QUEST)**

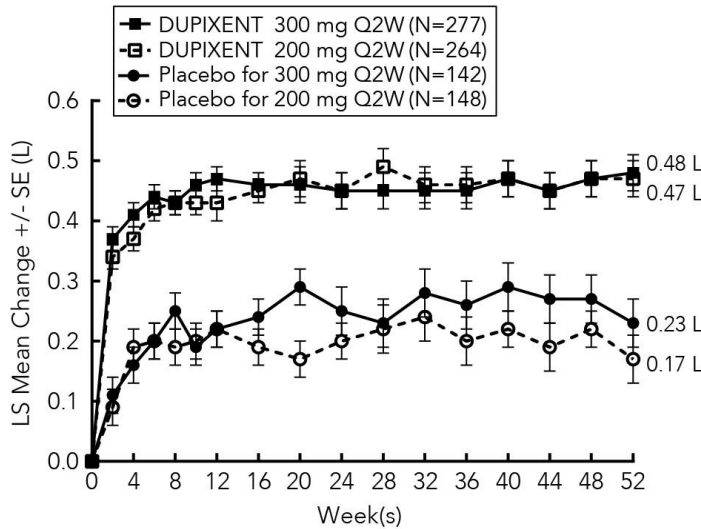




**Figura 8. Diferencia media de LS en el FeNO (ppb) desde el inicio frente a placebo en el VEF<sub>1</sub> pre- broncodilatador en la semana 12 en sujetos con asma moderada a grave (QUEST)**



**Figura 9. Cambio promedio del VEF<sub>1</sub> pre-broncodilatador (L) a lo largo del tiempo en sujetos con asma de moderada a grave con eosinófilos en sangre al inicio ≥ 300 células/mcL (QUEST)**



*Criterios de valoración secundarios adicionales*

Los criterios de ACQ-5 y AQLQ(S) se evaluaron en QUEST a las 52 semanas. La tasa de respuesta se definió como una mejora en la puntuación de 0,5 o más (rango de 0-6 para ACQ-5 y 1-7 para AQLQ(S)).

- La tasa de respuesta para Dupixent® 200 mg y 300 mg q2w al ACQ-5 en la población general fue del 69% frente al 62% con placebo (odds-ratio 1,37; IC del 95%: 1,01, 1,86) y del 69% frente al 63% con placebo (odds-ratio 1,28, IC 95%: 0,94, 1,73), respectivamente; y las tasas de respuesta del AQLQ(S) fueron del 62% frente al 54% con placebo (odds-ratio 1,61; IC del 95%: 1,17, 2,21) y del 62% frente al 57 % con placebo (odds-ratio 1,33; IC del 95 %: 0,98, 1,81), respectivamente.
- La tasa de respuesta para Dupixent® 200 mg y 300 mg q2w al ACQ-5 en sujetos con eosinófilos en sangre basales ≥300 células/mcL fue del 75% frente al 67% con placebo (odds-ratio: 1,46; IC del 95%:

0,90, 2,35) y 71% frente a 64 % de placebo (odds-ratio: 1,39; IC del 95%: 0,88, 2,19), respectivamente; y las tasas de respuesta del AQLQ(S) fueron del 71% frente al 55% con placebo (odds-ratio: 2,02; IC del 95%: 1,24, 3,32) y del 65% frente al 55% con placebo (odds-ratio: 1,79; IC del 95%: 1,13, 2,85), respectivamente.

#### Reducción de corticosteroides orales (VENTURE)

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

En comparación con el placebo, los sujetos que recibieron Dupixent® lograron mayores reducciones en la dosis diaria de corticosteroides orales de mantenimiento, mientras mantenían el control del asma. La reducción porcentual media en la dosis diaria de OCS desde el inicio fue del 70% (mediana del 100 %) en sujetos que recibieron Dupixent® (IC del 95%: 60%, 80%) en comparación con el 42% (mediana del 50%) en sujetos que recibieron placebo (95% IC: 33%, 51%). Se observaron reducciones del 50% o más en la dosis de OCS en 82 (80%) sujetos que recibieron Dupixent® en comparación con 57 (53%) en los que recibieron placebo. La proporción de sujetos con una dosis final media inferior a 5 mg en la Semana 24 fue del 72% para Dupixent® y del 37% para el placebo (odds-ratio 4,48, IC del 95%: 2,39, 8,39). Un total de 54 (52%) sujetos que recibieron Dupixent® versus 31 (29%) sujetos en el grupo de placebo tuvieron una reducción del 100% en su dosis de OCS.

En este estudio de 24 semanas, las exacerbaciones del asma (definidas como un aumento temporal de la dosis de corticosteroides orales durante al menos 3 días) fueron menores en los sujetos que recibieron Dupixent® en comparación con los que recibieron placebo (tasa anualizada de 0,65 y 1,60 para el grupo de Dupixent® y placebo), respectivamente; cociente de tasas 0,41 [IC del 95%: 0,26, 0,63]) y la mejora en el VEF<sub>1</sub> previo al broncodilatador desde el inicio hasta la semana 24 fue mayor en los sujetos que recibieron Dupixent® en comparación con los que recibieron placebo (diferencia media de mínimos cuadrados para Dupixent® versus placebo de 0,22 L [IC 95%: 0,09 a 0,34 L]). Los efectos sobre la función pulmonar y sobre los esteroides orales y la reducción de las exacerbaciones fueron similares independientemente de los niveles basales de eosinófilos en sangre. El ACQ-5 y el AQLQ(S) también se evaluaron en VENTURE y mostraron mejoras similares a las de QUEST.

#### Sujetos pediátricos de 6 a 11 años con asma

La eficacia y seguridad de Dupixent® en sujetos pediátricos se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 52 semanas (VOYAGE; NCT02948959) en 408 sujetos de 6 a 11 años, con asma de moderada a grave con un ICS en dosis media o alta y un segundo medicamento de control solo con ICS en dosis alta. Los sujetos debían tener antecedentes de 1 o más exacerbaciones de asma que requerían tratamiento con corticosteroides sistémicos o visitas al departamento de emergencias u hospitalización para el tratamiento del asma en el año anterior al ingreso al estudio. Los sujetos fueron asignados al azar a Dupixent® (N=273) o al placebo correspondiente (N=135) cada dos semanas según el peso corporal <30 Kg (100 mg q2w) o ≥30 Kg (200 mg q2w). La eficacia de Dupixent® 300 mg q4w se extrapola a partir de la eficacia de 100 mg q2w en VOYAGE con el apoyo de análisis farmacocinéticos de población que mostró niveles más altos de exposición al fármaco con 300 mg q4w.



El criterio principal de valoración fue la tasa anualizada de episodios de exacerbación grave del asma controlada con placebo durante el período de 52 semanas. Las exacerbaciones graves del asma se definieron como el deterioro del asma que requería el uso de corticosteroides sistémicos durante al menos 3 días o la hospitalización o la visita a la sala de emergencias debido al asma que requería corticosteroides sistémicos. El criterio de valoración secundario clave fue el cambio desde el valor inicial en el porcentaje de VEF<sub>1</sub> antes del broncodilatador previsto en la semana 12. Los criterios de valoración secundarios adicionales incluyeron el cambio medio desde el inicio y las tasas de respuesta en el ACQ-7-IA (Cuestionario de control del asma- 7-Administrado por el entrevistador) y PAQLQ Puntuaciones (S)-IA (Cuestionario de calidad de vida del asma pediátrica con actividades estandarizadas administradas por el entrevistador).

Las características demográficas y de referencia para VOYAGE se proporcionan en la Tabla 17 a continuación.

**Tabla 17: Características demográficas y de referencia para VOYAGE**

Parámetro	VOYAGE (N=408)
Edad media (años) (± DE)	9 (2)
% Femenino	36
% Blanco	88
Peso corporal promedio (Kg)	36
Media de las exacerbaciones en el año anterior (± DE)	2.4 (2.2)
Dosis alta de ICS (%)	44
Pre-dosis VEF <sub>1</sub> (L) al inicio (± DE)	1.48 (0.41)
Porcentaje medio previsto VEF <sub>1</sub> (%) (±DE)	78 (15)
Media del % de reversibilidad (± DE)	20 (21)
Antecedentes médicos atópicos % general (DA%, RA%)	92 (36, 82)
Media de FeNO ppb (± DE)	28 (24)
% sujetos con FeNO ppb ≥20	50
Mediana de IgE IU/mL (±SD)	792 (1093)
Recuento de eosinófilos iniciales medio (± DE) células/mcL	502 (395)

ICS = corticoide inhalado; VEF<sub>1</sub> = Volumen espiratorio forzado en 1 segundo; DA = dermatitis atópica; RA = rinitis alérgica; FeNO = fracción de óxido nítrico exhalado

Dupixent<sup>®</sup> redujo significativamente la tasa anualizada de eventos de exacerbación grave del asma durante el período de tratamiento de 52 semanas en comparación con el placebo en poblaciones con un fenotipo eosinofílico según lo indican los eosinófilos sanguíneos elevados y/o la población con FeNO elevado. Los análisis de subgrupos para los resultados del tratamiento con Dupixent<sup>®</sup> basados en el nivel inicial de eosinófilos o el nivel inicial de FeNO fueron similares a los estudios de asma en adultos y pediátricos (de 12 a 17 años) y se describen para esas poblaciones arriba. En sujetos con recuento inicial de eosinófilos en sangre <150 células/mcL y FeNO <20 ppb, se observaron tasas similares de exacerbación de asma grave entre Dupixent<sup>®</sup> y placebo.

Se observaron mejoras significativas en el porcentaje previsto de VEF<sub>1</sub> antes del broncodilatador en la semana 12. Se observaron mejoras significativas en el porcentaje previsto de VEF<sub>1</sub> desde la semana 2 y se mantuvieron hasta la semana 52 en VOYAGE (Figura 9).

Los resultados de eficacia de VOYAGE se presentan en la Tabla 18.

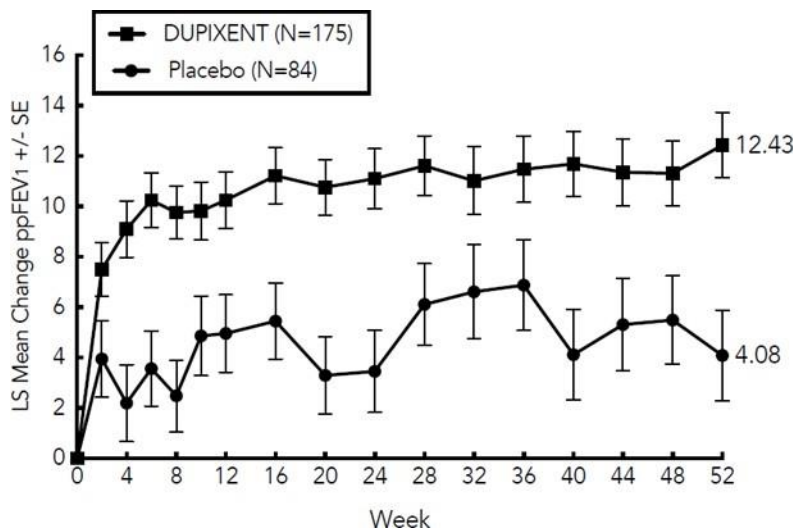
	<b>INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR</b>
---	------------------------------------

**Tabla 18. Resultados de eficacia de Dupixent® en VOYAGE**

Tratamiento	EOS $\geq 300$ células/mcL <sup>a</sup>		
Tasa anualizada de exacerbaciones graves durante 52 semanas			
	N	Tasa (95% CI)	Cociente de Tasas (95% CI)
Dupixent® 100 mg q2w (<30 Kg)/ 200 mg q2w ( $\geq 30$ Kg)	175	0.24 (0.16, 0.35)	0.35 (0.22, 0.56)
Placebo	84	0.67 (0.47, 0.95)	
Cambio medio desde el inicio en el porcentaje de VEF <sub>1</sub> previsto en la semana 12			
	N	LS media $\Delta$ del valor inicial	Diferencia media de LS vs. Placebo (95% CI)
Dupixent® 100 mg q2w (<30 Kg)/ 200 mg q2w ( $\geq 30$ Kg)	168	10.15	5.32 (1.76, 8.88)
Placebo	80	4.83	

a Esto refleja la población de análisis principal preespecificada para VOYAGE en los Estados Unidos de América.

**Figura 10. Cambio medio desde el valor inicial en el porcentaje previsto de VEF<sub>1</sub> (L) previo al broncodilatador a lo largo del tiempo en sujetos pediátricos de 6 a 11 años en VOYAGE (Eosinófilos en sangre iniciales  $\geq 300$  células/mcL)**



También se observaron mejoras para ACQ-7-IA y PAQLQ(S)-IA en la semana 24 y se mantuvieron en la semana 52. Se observaron mayores tasas de respuesta para ACQ-7-IA y PAQLQ(S)-IA en comparación con el placebo en la semana 24. La tasa de respuesta se definió como una mejora en la puntuación de 0,5 o más (rango de escala 0-6 para ACQ-7-IA y 1-7 para PAQLQ(S)-IA). En el subgrupo de sujetos con recuento basal de eosinófilos en sangre  $\geq 300$  células/mcL, Dupixent® dio lugar a una mayor proporción de sujetos con una respuesta en ACQ-7-IA (80,6% frente a 64,3% para placebo) con un OR de 2,79 (95% IC: 1,43, 5,44) y en PAQLQ(S)-IA (72,8% frente a 63,0 % para placebo) con un OR de 1,84 (95% IC: 0,92, 3,65) en la semana 24.



### Estudio de extensión a largo plazo (EXCURSION)

La eficacia de Dupixent<sup>®</sup>, medida como criterio de valoración secundario, se evaluó en 365 pacientes pediátricos con asma (de 6 a 11 años) en el estudio de extensión a largo plazo (EXCURSION). Hubo reducciones sostenidas en las exacerbaciones que requirieron hospitalización y/o visitas a la sala de emergencias y una reducción en la exposición a los corticosteroides orales sistémicos. Se observaron mejoras sostenidas en la función pulmonar en múltiples parámetros, incluidos el porcentaje de VEF<sub>1</sub> previsto, el porcentaje de la capacidad vital forzada (CVF) previsto, la relación VEF<sub>1</sub>/ CVF y el porcentaje de FEF previsto 25-75%. Además, el 75% de los pacientes lograron y/o mantuvieron una función pulmonar normal con un porcentaje previsto de VEF<sub>1</sub> anterior al broncodilatador >80% al final de EXCURSION. La eficacia se mantuvo durante un tratamiento acumulativo de hasta 104 semanas (VOYAGE y EXCURSION).

### **14.3. Rinosinusitis crónica con poliposis nasal**

El programa de desarrollo de rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) incluyó dos estudios aleatorizados, doble ciegos, de grupos paralelos, multicéntricos y controlados con placebo (SINUS-24 (NCT02912468) y SINUS-52 (NCT02898454)) en 724 sujetos adultos mayores de 18 años con corticosteroides intranasales de base (INCS). Estos estudios incluyeron sujetos con RSCcPN a pesar de una cirugía sinusal previa o tratamiento con, o que no eran elegibles para recibir o eran intolerantes a los corticosteroides sistémicos en los últimos 2 años. Los sujetos con rinosinusitis crónica sin poliposis nasal no se incluyeron en estos estudios. Se permitió el rescate con corticosteroides sistémicos o cirugía durante los estudios a discreción del investigador. En SINUS-24, un total de 276 sujetos fueron aleatorizados para recibir 300 mg de Dupixent<sup>®</sup> (N=143) o placebo (N=133) cada dos semanas durante 24 semanas. En SINUS- 52, 448 sujetos fueron aleatorizados para recibir 300 mg de Dupixent<sup>®</sup> (N=150) en semanas alternas durante 52 semanas, 300 mg de Dupixent<sup>®</sup> (N=145) en semanas alternas hasta la semana 24, seguido de 300 mg de Dupixent<sup>®</sup> cada dos semanas, 4 semanas hasta la Semana 52, o placebo (N=153). Todos los sujetos tenían evidencia de opacificación de los senos paranasales en la tomografía computarizada (CT) de senos paranasales de Lund Mackay (LMK) y del 73% al 90% de los sujetos tenían opacificación de los senos paranasales.

Los sujetos se estratificaron en función de sus antecedentes de cirugía previa y asma comórbida/enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos (NSAID-ERD). Un total del 63% de los sujetos informaron cirugía sinusal previa, con una media de 2,0 cirugías previas, el 74% usó corticosteroides sistémicos en los 2 años anteriores con una media de 1,6 cursos de corticosteroides sistémicos en los 2 años anteriores, el 59% tenía asma comórbida, y el 28% usaba NSAID-ERD.

Los criterios de valoración coprimarios de eficacia fueron el cambio desde el inicio hasta la semana 24 en la puntuación de pólipos nasales endoscópicos bilaterales (NPS; escala de 0 a 8) según la calificación de los lectores cegados centrales, y el cambio desde el inicio hasta la semana 24 en la puntuación de congestión/obstrucción nasal promediada sobre 28 días (NC; escala 0-3), según lo determinado por los sujetos usando un diario. Para NPS, los pólipos en cada lado de la nariz se calificaron en una escala categórica (0 = sin pólipos; 1 = pólipos pequeños en el meato medio que no llegan por debajo del borde inferior del cornete medio; 2 = pólipos que llegan por debajo del borde inferior de la nariz), el cornete medio; 3 = pólipos grandes que alcanzan el borde inferior del cornete inferior o pólipos mediales al cornete medio; 4 = pólipos grandes que causan obstrucción completa de la cavidad nasal inferior). La puntuación total fue la suma de las puntuaciones derecha e izquierda. Los sujetos calificaron diariamente la congestión nasal en una escala de gravedad categórica de 0 a 3 (0 = sin síntomas; 1 = síntomas leves; 2 = síntomas moderados; 3 = síntomas graves).



En ambos estudios, los criterios de valoración secundarios clave en la semana 24 incluyeron cambios con respecto al valor inicial en: puntuación de la tomografía computarizada del seno LMK, pérdida diaria del olfato y prueba de resultado sinonasal de 22 ítems (SNOT-22). La puntuación de la tomografía computarizada de senos LMK evaluó la opacificación de cada seno usando una escala de 0 a 2 (0 = normal; 1 = opacificación parcial; 2 = opacificación total) obteniendo una puntuación máxima de 12 por cada lado y una puntuación máxima total de 24 (puntuaciones más altas indican más opacificación). La pérdida del olfato fue calificada reflexivamente por el sujeto cada mañana en una escala de 0 a 3 (0 = sin síntomas, 1 = síntomas leves, 2 = síntomas moderados, 3 = síntomas graves). SNOT-22 incluye 22 ítems que evalúan los síntomas y el impacto de los síntomas asociados con RSCcPN con cada ítem puntuado de 0 (ningún problema) a 5 (el problema es tan grave como puede ser) con una puntuación global que va de 0 a 110. SNOT-22 tuvo un período de recuperación de 2 semanas. En los resultados de eficacia combinados, se evaluó la reducción en la proporción de sujetos rescatados con corticosteroides sistémicos y/o cirugía sinusal (hasta la semana 52).

Las características demográficas y de referencia de estos 2 estudios se proporcionan en la Tabla 19 a continuación.

**Tabla 19. Características demográficas y de referencia de los estudios de RSCcPN**

Parámetro	SINUS-24 (N=276)	SINUS-52 (N=448)
Edad media (años) (DE)	50 (13)	52 (12)
% Masculino	57	62
Duración media de RSCcPN (años) (DE)	11 (9)	11 (10)
Sujetos con $\geq 1$ cirugía previa (%)	72	58
Sujetos con uso de corticosteroides sistémicos en los 2 años previos (%)	65	80
NPS <sup>a</sup> (DE) endoscópico bilateral medio, rango 0-8	5.8 (1.3)	6.1 (1.2)
Puntuación media de congestión nasal (NC) <sup>a</sup> (DE), rango 0-3	2.4 (0.6)	2.4 (0.6)
Puntuación total media de LMK sinus CT <sup>a</sup> (SD), rango 0-24	19 (4.4)	18 (3.8)
Puntuación media de pérdida del olfato <sup>a</sup> (AM), (DE) rango 0-3	2.7 (0.5)	2.8 (0.5)
Puntuación total media de SNOT-22a (SD), rango 0-110	49.4 (20.2)	51.9 (20.9)
Media de eosinófilos en sangre (células/mcL) (DE)	440 (330)	430 (350)
IgE total media UI/ml (DE)	212 (276)	240 (342)
Antecedentes médicos atópicos % general	75	82
Asma (%)	58	60
NSAID-ERD (%)	30	27

<sup>a</sup> Las puntuaciones más altas indican una mayor gravedad de la enfermedad

DE = desviación estándar; AM = mañana; NPS = puntuación de pólipos nasales; SNOT-22 = prueba de resultado sino-nasal de 22 ítems; NSAID- ERD = asma/medicamento antiinflamatorio no esteroideo enfermedad respiratoria exacerbada

#### Respuesta clínica (SINUS-24 y SINUS-52)

Los resultados de los criterios de valoración primarios en los estudios RSCcPN se presentan en la Tabla 20.



**Tabla 20: Resultados de los criterios de valoración primarios en los estudios RSCcPN**

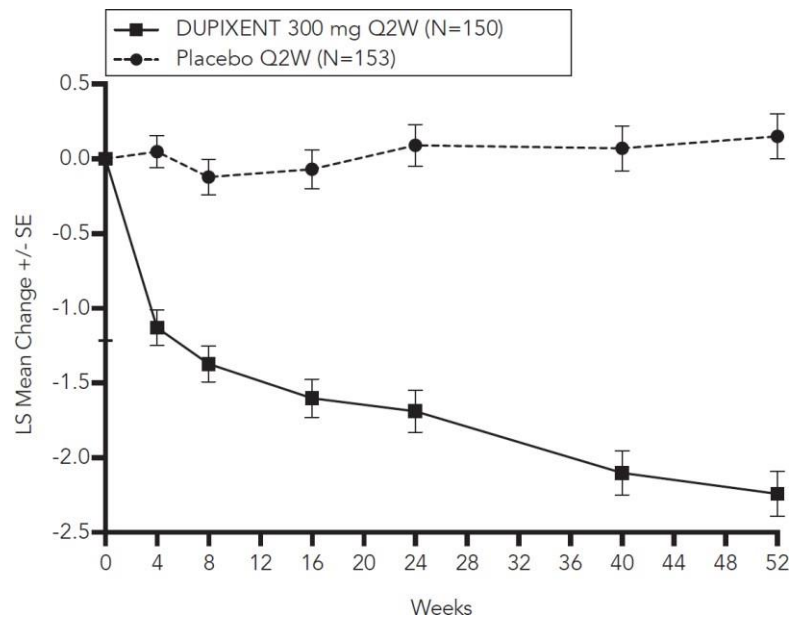
		SINUS-24				SINUS-52				
		Placebo (n=133)	Dupixent® 300 mg q2w (n=143)	LS diferencia media vs. Placebo (95% CI)		Placebo (n=153)	Dupixent® 300 mg q2w (n=295)	LS diferencia media vs. Placebo (95% CI)		
<b>Criterios de valoración principales en la semana 24</b>										
Scores	Media de referencia	LS cambio medio	Media de referencia	LS cambio medio		Media de referencia	LS cambio medio	Media de referencia	LS cambio medio	
NPS	5.86	0.17	5.64	-1.89	-2.06 (-2.43, -1.69)	5.96	0.10	6.18	-1.71	-1.80 (-2.10, -1.51)
NC	2.45	-0.45	2.26	-1.34	-0.89 (-1.07, -0.71)	2.38	-0.38	2.46	-1.25	-0.87 (-1.03, -0.71)

Una reducción en la puntuación indica una mejora.

NPS = puntuación de pólipos nasales; NC = congestión/obstrucción nasal

Se observó una eficacia estadísticamente significativa en SINUS-52 con respecto a la mejora en la puntuación NPS endoscópica bilateral en la semana 24 y la semana 52 (consulte la Figura 11).

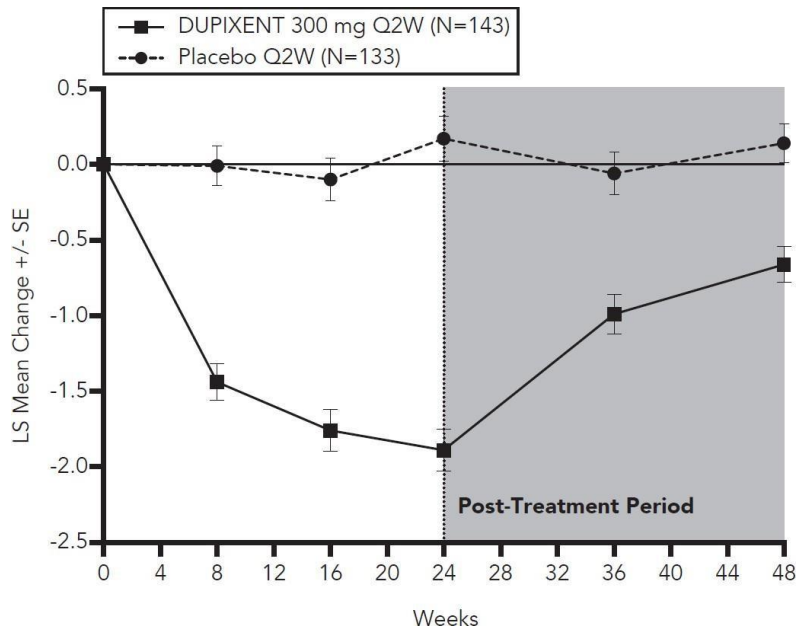
**Figura 11. Cambio medio de LS desde el inicio en la puntuación de pólipos nasales bilaterales (NPS) hasta la semana 52 en sujetos de 18 años y mayores con RSCcPN (SINUS-52 - Población ITT)**



Se observaron resultados similares en SINUS-24 en la Semana 24. En el período posterior al tratamiento cuando los sujetos no tomaban Dupixent®, el efecto del tratamiento disminuyó con el tiempo (consulte la Figura 12).



**Figura 12. Cambio medio de LS desde el inicio en la puntuación de pólipos nasales bilaterales (NPS) hasta la semana 48 en sujetos de 18 años y mayores con RSCcPN (SINUS-24 - Población ITT)**



En la Semana 52, la diferencia de medias de LS para la congestión nasal en el grupo de Dupixent® frente al placebo fue de -0,98 (IC del 95 %: -1,17, -0,79). En ambos estudios, se observaron mejoras significativas en la congestión nasal desde la primera evaluación en la Semana 4. La diferencia media de MC para la congestión nasal en la Semana 4 en el grupo de Dupixent® versus placebo fue de -0,41 (IC del 95 %: -0,52,- 0,30) en SINUS-24 y -0,37 (IC 95%: -0,46, -0,27) en SINUS-52.

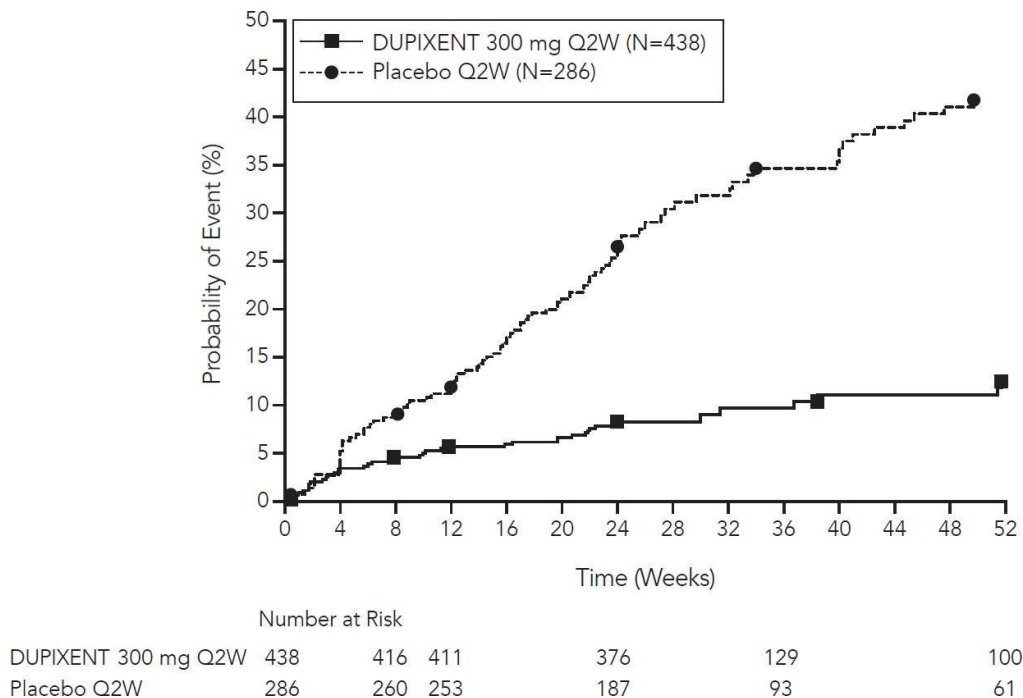
Se observó una disminución significativa en la puntuación de la tomografía computarizada del seno LMK. La diferencia media de LS para la puntuación de la tomografía computarizada del seno LMK en la semana 24 en el grupo de Dupixent® versus placebo fue -7,44 (IC del 95 %: -8,35, -6,53) en SINUS-24 y -5,13 (IC del 95 %: -5,80, - 4,46) en SINUS-52. En la semana 52, en SINUS-52, la diferencia media de LS para la puntuación de la tomografía computarizada (CT) del seno LMK en el grupo de Dupixent® frente al placebo fue -6,94 (IC del 95 %: -7,87, -6,01).

Dupilumab mejoró significativamente la pérdida del olfato en comparación con el placebo. La diferencia media por LS para la pérdida del olfato en la semana 24 en el grupo de Dupixent® versus placebo fue -1,12 (IC del 95 %: -1,31, -0,93) en SINUS-24 y -0,98 (IC del 95 %: -1,15, -0,81) en SINUS-52. En la Semana 52, la diferencia de medias de LS para la pérdida del olfato en el grupo de Dupixent® frente al placebo fue de -1,10 (IC del 95 %: -1,31; -0,89). En ambos estudios, se observaron mejoras significativas en la gravedad de la pérdida diaria del olfato desde la primera evaluación en la semana 4.

Dupilumab disminuyó significativamente los síntomas sinonasales medidos por SNOT-22 en comparación con el placebo. La diferencia media de LS para SNOT-22 en la semana 24 en el grupo de Dupixent® versus placebo fue -21,12 (IC del 95 %: -25,17, -17,06) en SINUS-24 y -17,36 (IC del 95 %: -20,87, -13,85) en SINUS-52. En la Semana 52, la diferencia de medias de LS en el grupo de Dupixent® versus placebo fue de -20,96 (IC del 95 %: -25,03, -16,89).

En el análisis agrupado ajustado por multiplicidad preespecificado de dos estudios, el tratamiento con Dupixent® resultó en una reducción significativa del uso de corticosteroides sistémicos y la necesidad de cirugía sinusal versus placebo (HR de 0,24; IC del 95 %: 0,17, 0,35) (ver Figura 13). La proporción de sujetos que requirieron corticosteroides sistémicos se redujo en un 74 % (HR de 0,26; IC del 95 %: 0,18, 0,38). El número total de cursos de corticosteroides sistémicos por año se redujo en un 75 % (RR de 0,25; IC del 95 %: 0,17, 0,37). La proporción de sujetos que requirieron cirugía se redujo en un 83 % (HR de 0,17; IC del 95 %: 0,07, 0,46).

**Figura 13. Curva de Kaplan Meier para el tiempo hasta el primer uso de corticosteroides sistémicos y/o cirugía sinusal durante el período de tratamiento en sujetos de 18 años y mayores con RSCcPN (SINUS-24 y SINUS-52 agrupados - Población ITT)**



Los efectos de Dupixent® en los criterios de valoración primarios de NPS y congestión nasal y el criterio de valoración secundario clave de la puntuación de la tomografía computarizada (CT) de senos LMK fueron consistentes en sujetos con cirugía previa y sin cirugía previa.

En sujetos con asma comórbida, las mejoras en el VEF<sub>1</sub> antes del broncodilatador fueron similares a las de los sujetos en el programa de asma.

## 15. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y VENCIMIENTO

Almacenar refrigerado a una temperatura de entre 2°C y 8°C en la caja original para protegerlo de la luz. No 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.

 The logo for Sanofi, featuring the word "sanofi" in a bold, lowercase sans-serif font. The letter "i" has a purple dot. Above the "i" is the word "Internal" in a smaller, blue, lowercase sans-serif font.	<b>INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR</b>
---	------------------------------------

## 16. PREPARACIÓN Y MANIPULACIÓN

El paciente puede autoinyectarse Dupixent<sup>®</sup>, o el cuidador puede administrar Dupixent<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>.

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<sup>®</sup>.

De ser necesario, las jeringas prellenadas pueden mantenerse a temperatura no mayor a 25°C durante un máximo de 14 días. No almacenar a más de 25°C. Después de retirarlo del refrigerador, Dupixent<sup>®</sup> debe usarse dentro de 14 días o desecharse.

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

Dupixent<sup>®</sup> es estéril y sin conservantes. 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 v25 LRC 17 Feb 2023**

**EMA FECHA ACTUALIZACION 30/04/2025**

Información para Prescribir CCDS V25 LRC 17-febrero-2023\_Revisión Local: septiembre 2025