

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dupilumab 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

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

Dupilumab 300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

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

Dupilumab è un anticorpo monoclonale interamente umano contro il recettore alfa dell'interleuchina (IL)-4 che inibisce la trasmissione del segnale di IL-4/IL-13 prodotto nelle cellule ovariche di criceto cinese (CHO) mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione)

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dermatite atopica

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

Asma

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

Rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP)

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Dermatite atopica

Adulti

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

Adolescenti

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

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

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

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

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

Asma

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

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

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

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

Rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP)

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

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

Dose saltata

Se viene dimenticata una dose, somministrarla il prima possibile. Dopo di che, riprendere la somministrazione come programmato.

Popolazioni speciali

Anziani (≥65 anni)

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

Insufficienza renale

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

Insufficienza epatica

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

Peso corporeo

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

Per i pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni con dermatite atopica, la dose raccomandata è di 200 mg (<60 kg) o 300 mg (≥60 kg) a settimane alterne.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di dupilumab nei bambini di età inferiore ai 12 anni con dermatite atopica non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati disponibili.

La sicurezza e l'efficacia di dupilumab nei bambini con asma grave di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati disponibili.

La CRSwNP non si manifesta normalmente nei bambini. La sicurezza e l'efficacia nei bambini con CRSwNP di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati clinici disponibili.

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

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

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, è necessario annotare chiaramente il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato.

Ipersensibilità

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

Condizioni di eosinofilia

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

Infezione da elminti

I pazienti con nota infezione da elminti sono stati esclusi dagli studi clinici. Dupilumab può influenzare la risposta immunitaria contro le infezioni da elminti inibendo la trasduzione del segnale di IL-4/IL-13. I pazienti con preesistente infezione da elminti devono essere trattati prima di iniziare dupilumab. Se i pazienti

contraggono l'infezione durante il trattamento con dupilumab e non rispondono alla terapia anti-elminti, il trattamento con dupilumab deve essere sospeso fino alla risoluzione dell'infezione.

Eventi correlati alla congiuntivite

I pazienti trattati con dupilumab che sviluppano una congiuntivite che non si risolve con un trattamento standard devono sottoporsi a un esame oftalmologico (paragrafo 4.8).

Pazienti con dermatite atopica o CRSwNP e asma concomitante

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

Vaccinazioni

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

Contenuto di sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

Non è noto se dupilumab sia escreto nel latte materno o assorbito sistemicamente dopo l'ingestione. La decisione di interrompere l'allattamento o di interrompere la terapia con dupilumab deve essere presa

tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Dermatite atopica

Adulti con dermatite atopica

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono state reazioni al sito di iniezione, congiuntivite, blefarite e herpes orale. Sono stati segnalati casi molto rari di malattia da siero/reazione simile alla malattia da siero nel programma di sviluppo per la dermatite atopica (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi in monoterapia, la percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi è stata dell'1,9% nel gruppo placebo, dell'1,9% nel gruppo dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane, dell'1,5% nel gruppo dupilumab 300 mg una volta a settimana. Nello studio con corticosteroidi topici (TCS) concomitanti, la percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi è stata del 7,6% nel gruppo placebo + TCS, dell'1,8% nel gruppo dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS e del 2,9% nel gruppo dupilumab 300 mg una volta a settimana + TCS.

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di dupilumab è stata valutata in quattro studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo e in uno studio di determinazione della dose in pazienti affetti da dermatite atopica da moderata a grave. In questi 5 studi clinici, 1.689 pazienti sono stati trattati con iniezioni sottocutanee di dupilumab, con o senza corticosteroidi topici (TCS) concomitanti. Un totale di 305 pazienti è stato trattato con dupilumab per almeno 1 anno.

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

Tabella 2: Elenco delle reazioni avverse nella dermatite atopica

Classificazione MedDRA per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Comune	Congiuntivite Herpes orale
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Comune	Eosinofilia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Molto raro Non nota	Malattia da siero/reazione simile alla malattia da siero Reazione anafilattica*, angioedema*
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Comune	Cefalea
<i>Patologie dell'occhio</i>	Comune	Congiuntivite allergica Prurito oculare Blefarite
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Non nota	Artralgia*
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Molto comune	Reazioni in sede di iniezione

* da segnalazioni dopo l'immissione in commercio

Adolescenti con dermatite atopica

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

La sicurezza a lungo termine di dupilumab è stata valutata in uno studio di estensione in aperto in pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni con dermatite atopica da moderata a grave (AD-1434). Il profilo di sicurezza di dupilumab nei pazienti seguiti fino alla settimana 52 era simile al profilo di sicurezza osservato alla settimana 16 nello studio AD-1526. Il profilo di sicurezza a lungo termine di dupilumab osservato negli adolescenti era coerente con quello osservato negli adulti con dermatite atopica.

Asma

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comune è stata l'eritema in sede di iniezione. Nel programma di sviluppo per l'asma è stata segnalata molto raramente la reazione anafilattica (paragrafo 4.4).

Negli studi DRI12544 e QUEST, la percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi è stata del 4,3% nel gruppo placebo, del 3,2% nel gruppo dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane e del 6,1% nel gruppo dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane.

Tabella delle reazioni avverse

Un totale di 2.888 pazienti adulti e adolescenti con asma da moderato a grave è stato valutato in 3 studi multicentrici randomizzati e controllati con placebo della durata da 24 a 52 settimane (DRI12544, QUEST e VENTURE). Di questi, 2.678 presentavano un'anamnesi di 1 o più esacerbazioni gravi nell'anno precedente l'arruolamento, nonostante l'uso regolare di corticosteroidi per via inalatoria a dosaggio medio-alto, insieme ad altri farmaci di controllo (DRI12544 e QUEST). È stato arruolato un totale di 210 pazienti con asma dipendente da corticosteroidi orali trattati con alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria più due farmaci di controllo (VENTURE).

Nella Tabella 3 sono elencate le reazioni avverse osservate negli studi clinici sull'asma e/o dopo l'immissione in commercio riportate in base alla classificazione per sistemi e organi e in base alla relativa frequenza, utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente

Tabella 3: Elenco delle reazioni avverse nell'asma

Classificazione MedDRA sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Molto raro Non nota	Reazione anafilattica Angioedema*
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Non nota	Artralgia*
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Molto comune Comune Comune Comune	Eritema in sede di iniezione Edema in sede di iniezione Dolore in sede di iniezione Prurito in sede di iniezione

* da segnalazioni dopo l'immissione in commercio

Rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP)

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono state reazioni al sito di iniezione ed edema in sede di iniezione.

Nel pool di sicurezza, la percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi è stata del 2,0% nel gruppo dupilumab 300 mg ogni due settimane e del 4,6% nel gruppo placebo.

Tabella delle reazioni avverse

Un totale di 722 pazienti adulti con CRSwNP è stato valutato in 2 studi multicentrici randomizzati, e controllati con placebo della durata da 24 e 52 settimane (SINUS-24 e SINUS-52). Il pool di sicurezza era costituito dai dati delle prime 24 settimane di trattamento.

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

Tabella 4. Elenco delle reazioni avverse nella CRSwNP

Classificazione MedDRA per organi e sistemi	Frequenza	Reazione avversa
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Comune	Congiuntivite
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Comune	Eosinofilia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Non nota	Reazione anafilattica*, angioedema*
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Non nota	Artralgia*
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Comune	Reazione in sede di iniezione Edema in sede di iniezione

* da segnalazioni dopo l'immissione in commercio

Descrizione di reazioni avverse selezionate nelle indicazioni di dermatite atopica, asma e CRSwNP

Ipersensibilità

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

Congiuntivite ed eventi correlati

La congiuntivite si è verificata più frequentemente in pazienti con dermatite atopica che hanno ricevuto dupilumab. La maggior parte dei pazienti con congiuntivite era migliorata o stava migliorando durante il periodo di trattamento. Tra i pazienti con asma, la frequenza della congiuntivite è stata bassa e simile tra dupilumab e placebo. Tra i pazienti con CRSwNP, la frequenza della congiuntivite era maggiore con dupilumab che con il placebo, anche se minore rispetto a quanto osservato nei pazienti con dermatite atopica (vedere paragrafo 4.4).

Eczema erpetico

L'eczema erpetico è stato riportato in <1% dei gruppi trattati con dupilumab e in <1% del gruppo con placebo negli studi in monoterapia sulla dermatite atopica di 16 settimane. Nello studio sulla dermatite atopica di 52 settimane con dupilumab + TCS, l'eczema erpetico è stato riportato nello 0,2% del gruppo trattato con dupilumab + TCS e nell'1,9% del gruppo placebo + TCS.

Eosinofilia

I pazienti trattati con dupilumab presentavano un maggiore incremento medio iniziale della conta eosinofila dal basale rispetto ai pazienti trattati con placebo. Le conte eosinofile sono diminuite a livelli vicino al basale durante il trattamento dello studio.

L'eosinofilia emergente dal trattamento (≥ 5000 cellule/mcl) è stata riportata in <2% dei pazienti trattati con dupilumab e <0,5% nei pazienti trattati con placebo.

Infezioni

Negli studi clinici in monoterapia sulla dermatite atopica di 16 settimane, sono state riportate infezioni gravi nell'1,0% dei pazienti trattati con placebo e nello 0,5% dei pazienti trattati con dupilumab. Nello studio CHRONOS sulla dermatite atopica di 52 settimane, sono state riportate infezioni gravi nello 0,6% dei pazienti trattati con placebo e nello 0,2% dei pazienti trattati con dupilumab.

Non è stato osservato alcun aumento di incidenza complessiva di infezioni con dupilumab rispetto al placebo nel pool di sicurezza per gli studi clinici sulla CRSwNP. Nello studio SINUS-52 di 52 settimane, sono state

segnalate infezioni gravi nell'1,3% dei pazienti trattati con dupilumab e nell'1,3% dei pazienti trattati con placebo.

Immunogenicità

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

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

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

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

Nei regimi di dosaggio da 300 mg e 200 mg una volta ogni due settimane, circa il 4% dei pazienti con dermatite atopica, asma o CRSwNP nei gruppi placebo negli studi di 52 settimane è inoltre risultato positivo agli anticorpi di dupilumab; circa il 2% ha mostrato risposte ADA persistenti e circa l'1% presentava anticorpi neutralizzanti.

Meno dello 0,6% di pazienti ha mostrato risposte ADA ad alto titolo associate a ridotta esposizione ed efficacia. Inoltre c'è stato un paziente con malattia da siero e uno con reazione simile alla malattia da siero (<0.1%) associata con ADA ad alto titolo (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza osservato negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni negli studi clinici sulla dermatite atopica era simile a quello osservato negli adulti.

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

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

Negli studi clinici sull'asma, il trattamento con dupilumab riduceva significativamente il FeNO e le concentrazioni circolanti di eotassina-3, IgE totali, IgE allergene-specifica, TARC e periostina nei soggetti con asma rispetto al placebo. Queste riduzioni nei biomarcatori infiammatori di tipo 2 erano paragonabili nei regimi da 200 mg una volta ogni due settimane e 300 mg una volta ogni due settimane. Questi marcatori risultavano vicini alla soppressione massima dopo 2 settimane di trattamento, fatta eccezione per le IgE, che sono scese più lentamente. Questi effetti sono stati costanti per l'intera durata del trattamento.

Efficacia e sicurezza clinica nella dermatite atopica

Adulti con dermatite atopica

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

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

Nello Studio SOLO 1 sono stati arruolati 671 pazienti (224 con placebo, 224 con dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane e 223 con dupilumab 300 mg una volta a settimana) per un periodo di trattamento di 16 settimane.

Nello Studio SOLO 2 sono stati arruolati 708 pazienti (236 con placebo, 233 con dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane e 239 con dupilumab 300 mg una volta a settimana) per un periodo di trattamento di 16 settimane.

Nello Studio CHRONOS sono stati arruolati 740 pazienti (315 con placebo + TCS, 106 con dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS e 319 con dupilumab 300 mg una volta a settimana + TCS) per un periodo di trattamento di 52 settimane. I pazienti hanno ricevuto dupilumab o placebo con TCS concomitanti iniziando al basale con un regime standardizzato. Ai pazienti è stato anche permesso di usare inibitori topici della calcineurina (TCI).

Endpoint

In tutti e tre gli studi pivotali, gli endpoint co-primari sono stati la percentuale di pazienti con IGA 0 o 1 (“guarito” o “quasi guarito”) con una riduzione di ≥ 2 punti su una scala IGA 0-4 e la percentuale di pazienti con un miglioramento di almeno il 75% nell'EASI (EASI-75) rispetto al basale alla settimana 16. Altri risultati valutati includevano la percentuale di pazienti con miglioramento minimo del 50% e del 90% nell'EASI (EASI-50 ed EASI-90, rispettivamente), riduzione del prurito misurata dalla scala numerica di valutazione del massimo prurito (*Numerical Rating Scale*, NRS) e la percentuale di variazione nella scala di valutazione della dermatite atopica (*SCORing Atopic Dermatitis*, SCORAD) rispetto al basale alla settimana 16. Gli endpoint secondari aggiuntivi includevano la variazione media rispetto al basale alla settimana 16 nei punteggi di: valutazione dell'eczema orientata al paziente (*Patient Oriented Eczema Measure*, POEM), indice della qualità della vita in dermatologia (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) e indice relativo ad ansia e depressione (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS). Nello studio CHRONOS l'efficacia è stata anche valutata alla settimana 52.

Caratteristiche al basale

Negli studi in monoterapia (SOLO 1 e SOLO 2) in tutti i gruppi di trattamento l'età media era pari a 38,3 anni, il peso medio era di 76,9 kg, il 42,1% erano donne, il 68,1% erano bianchi, il 21,8% erano asiatici e il 6,8% erano neri. In questi studi il 51,6% dei pazienti aveva un punteggio IGA al basale di 3 (AD moderata), il 48,3% dei pazienti aveva un punteggio IGA al basale di 4 (AD grave) e il 32,4% dei pazienti aveva ricevuto immunosoppressori sistemici in precedenza. Al basale, il punteggio medio EASI era pari a 33,0, la NRS di prurito medio settimanale era 7,4, il punteggio medio SCORAD era 67,8, il punteggio medio POEM era 20,5, il DLQI medio era 15,0 e il punteggio medio totale HADS era 13,3.

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

Risposta clinica

Studi in monoterapia della durata di 16 settimane (SOLO 1 e SOLO 2)

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

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti randomizzati con dupilumab ha ottenuto un rapido miglioramento nella scala del prurito NRS rispetto a quelli con placebo (definito come miglioramento ≥ 4 punti sin dalla settimana 2; $p < 0,01$) e la percentuale di pazienti *responder* sulla scala del prurito NRS ha continuato ad aumentare durante tutto il periodo di trattamento. Il miglioramento nella scala del prurito NRS si è verificato insieme al miglioramento di segni obiettivi della dermatite atopica.

La Figura 1 e la Figura 2 mostrano la variazione percentuale media rispetto al basale dell'EASI e della NRS, rispettivamente, fino alla settimana 16.

Tabella 5: Risultati di efficacia di dupilumab in monoterapia alla Settimana 16 (FAS)

	SOLO 1 (FAS) ^a			SOLO 2 (FAS) ^a		
	Placebo	Dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane	Dupilumab 300 mg una volta a settimana	Placebo	Dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane	Dupilumab 300 mg una volta a settimana
Pazienti randomizzati	224	224	223	236	233	239
IGA 0 o 1 ^b , % responder ^c	10,3%	37,9% ^e	37,2% ^e	8,5%	36,1% ^e	36,4% ^e
EASI-50, % responder ^c	24,6%	68,8% ^e	61,0% ^e	22,0%	65,2% ^e	61,1% ^e
EASI-75, % responder ^c	14,7%	51,3% ^e	52,5% ^e	11,9%	44,2% ^e	48,1% ^e
EASI-90, % responder ^c	7,6%	35,7% ^e	33,2% ^e	7,2%	30,0% ^e	30,5% ^e
EASI, variazione % media dei LS rispetto al basale (+/-SE)	-37,6% (3,28)	-72,3% ^e (2,63)	-72,0% ^e (2,56)	-30,9% (2,97)	-67,1% ^e (2,52)	-69,1% ^e (2,49)
SCORAD, variazione % media dei LS rispetto al basale (+/-SE)	-29,0% (3,21)	-57,7% ^e (2,11)	-57,0% ^e (2,11)	-19,7% (2,52)	-51,1% ^e (2,02)	-53,5% ^e (2,03)
Scala NRS del prurito, variazione % media dei LS rispetto al basale (+/-SE)	-26,1% (3,02)	-51,0% ^e (2,50)	-48,9% ^e (2,60)	-15,4% (2,98)	-44,3% ^e (2,28)	-48,3% ^e (2,35)
Numero di pazienti con un punteggio del prurito NRS al basale ≥ 4	212	213	201	221	225	228
NRS del prurito (miglioramento ≥ 4 punti), % responder ^{c,d}	12,3%	40,8% ^e	40,3% ^e	9,5%	36,0% ^e	39,0% ^e

LS = minimi quadrati; SE= errore standard

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

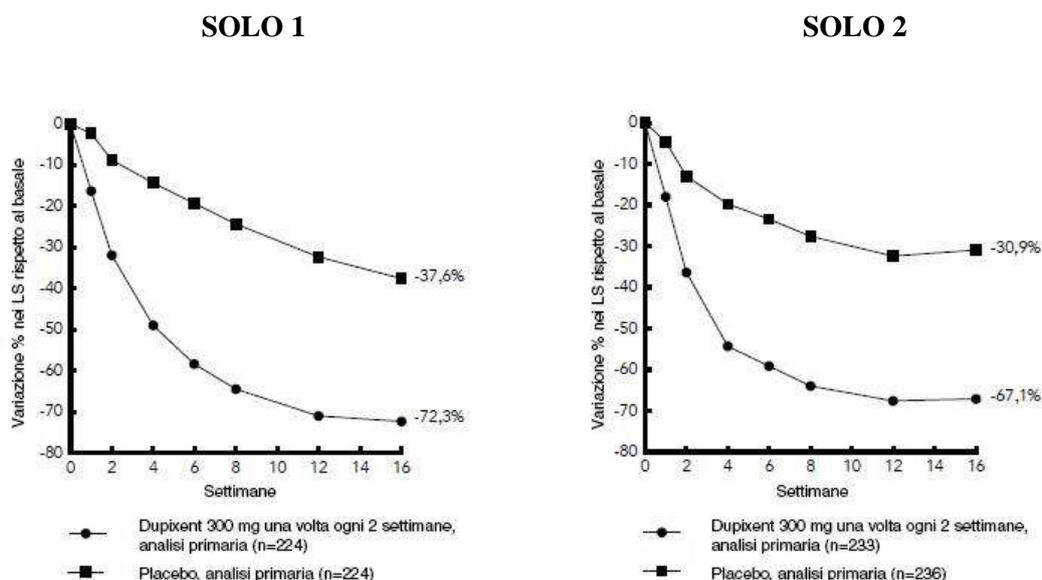
^b Responder è stato definito come un paziente con IGA 0 o 1 ("guarito" o "quasi guarito") con una riduzione di ≥ 2 punti su una scala IGA 0-4.

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

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

^e Valore $p < 0,0001$

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

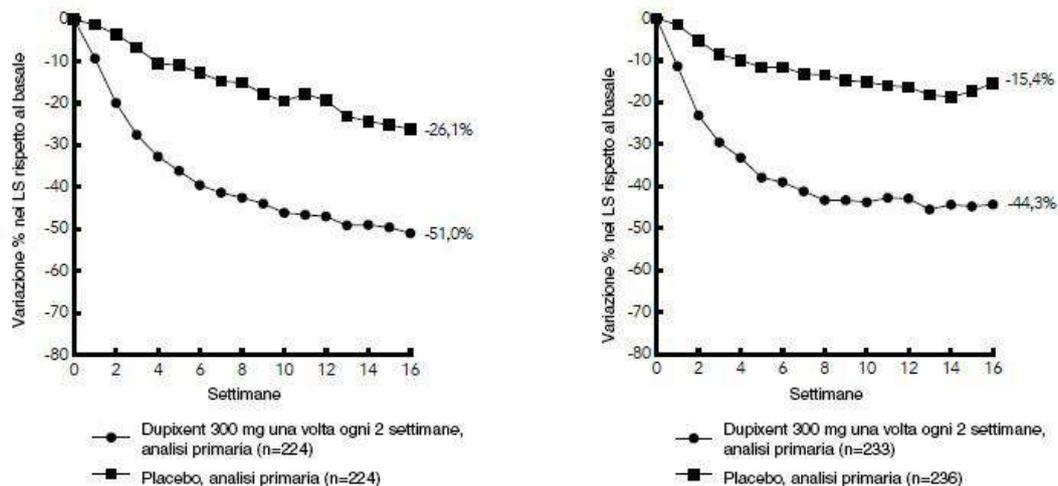


LS = minimi quadrati

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

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

Figura 2: Variazione percentuale media rispetto al basale della NRS negli studi SOLO 1^a e SOLO 2^a (FAS)^b



LS = minimi quadrati

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

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

Gli effetti del trattamento nei sottogruppi (peso, età, sesso, razza e trattamento di base, inclusi immunosoppressori) negli studi SOLO 1 e SOLO 2 sono stati coerenti con i risultati osservati nella popolazione complessiva in studio.

Studio con TCS concomitanti della durata di 52 settimane (CHRONOS)

Nello studio CHRONOS una percentuale significativamente maggiore di pazienti randomizzati con dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS ha ottenuto una risposta IGA 0 o 1, EASI-75 e/o un miglioramento di ≥ 4 punti nella scala del prurito NRS rispetto al basale alla settimana 16 e alla settimana 52 rispetto ai pazienti con placebo + TCS (vedere Tabella 6).

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti randomizzati con dupilumab + TCS ha ottenuto un rapido miglioramento nella scala del prurito NRS rispetto ai pazienti con placebo + TCS (definito come miglioramento di ≥ 4 punti sin dalla settimana 2; $p < 0,05$) e la percentuale di pazienti *responder* sulla scala del prurito NRS ha continuato ad aumentare durante tutto il periodo di trattamento. Il miglioramento nella scala del prurito NRS si è verificato insieme al miglioramento dei segni obiettivi della dermatite atopica.

La Figura 3 e la Figura 4 mostrano la variazione percentuale media rispetto al basale dell'EASI e della NRS, rispettivamente, fino alla Settimana 52 nello studio CHRONOS.

Tabella 6: Risultati di efficacia di dupilumab con TCS concomitanti ^a alla Settimana 16 e alla Settimana 52 nello studio CHRONOS

	Settimana 16 (FAS) ^b			Settimana 52 (FAS Settimana 52) ^b		
	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS	Dupilumab 300 mg una volta a settimana + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS	Dupilumab 300 mg una volta a settimana + TCS
Pazienti randomizzati	315	106	319	264	89	270
IGA 0 o 1 ^c , % <i>responder</i> ^d	12,4%	38,7% ^f	39,2% ^f	12,5%	36,0% ^f	40,0% ^f
EASI-50, % <i>responder</i> ^d	37,5%	80,2% ^f	78,1% ^f	29,9%	78,7% ^f	70,0% ^f
EASI-75, % <i>responder</i> ^d	23,2%	68,9% ^f	63,9% ^f	21,6%	65,2% ^f	64,1% ^f
EASI-90, % <i>responder</i> ^d	11,1%	39,6% ^f	43,3% ^f	15,5%	50,6% ^f	50,7% ^f
EASI, variazione % media dei LS rispetto al basale (+/-SE)	-48,4% (3,82)	-80,5% ^f (6,34)	-81,5% ^f (5,78)	-60,9% (4,29)	-84,9% ^g (6,73)	-87,8% ^h (6,19)
SCORAD, variazione % media dei LS rispetto al basale (+/-SE)	-36,2% (1,66)	-63,9% ^f (2,52)	-65,9% ^f (1,49)	-47,3% (2,18)	-69,7% ^f (3,06)	-70,4% ^f (1,72)
Scala NRS del prurito, variazione % media dei LS rispetto al basale (+/-SE)	-30,3% (2,36)	-56,6% ^f (3,95)	-57,1% ^f (2,11)	-31,7% (3,95)	-57,0% ⁱ (6,17)	-56,5% ^f (3,26)
Numero di pazienti con un punteggio del prurito NRS al basale ≥ 4	299	102	295	249	86	249

Prurito NRS(miglioramento ≥ 4 punti), % responder ^{d,e}	19,7%	58,8% ^f	50,8% ^f	12,9%	51,2% ^f	39,0% ^f
---	-------	--------------------	--------------------	-------	--------------------	--------------------

LS = minimi quadrati; SE = errore standard

^a Tutti i pazienti sono stati in terapia di base topica a base di corticosteroidi ed era loro permesso l'utilizzo di inibitori topici della calcineurina.

^b Il set completo dell'analisi (FAS) include tutti i pazienti randomizzati. FAS Settimana 52 include tutti i pazienti randomizzati almeno un anno prima della data limite dell'analisi primaria.

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

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

^e Una percentuale significativamente maggiore di pazienti con dupilumab ha registrato un miglioramento nella scala del prurito NRS di ≥ 4 punti rispetto ai pazienti con placebo alla settimana 2 ($p < 0,05$).

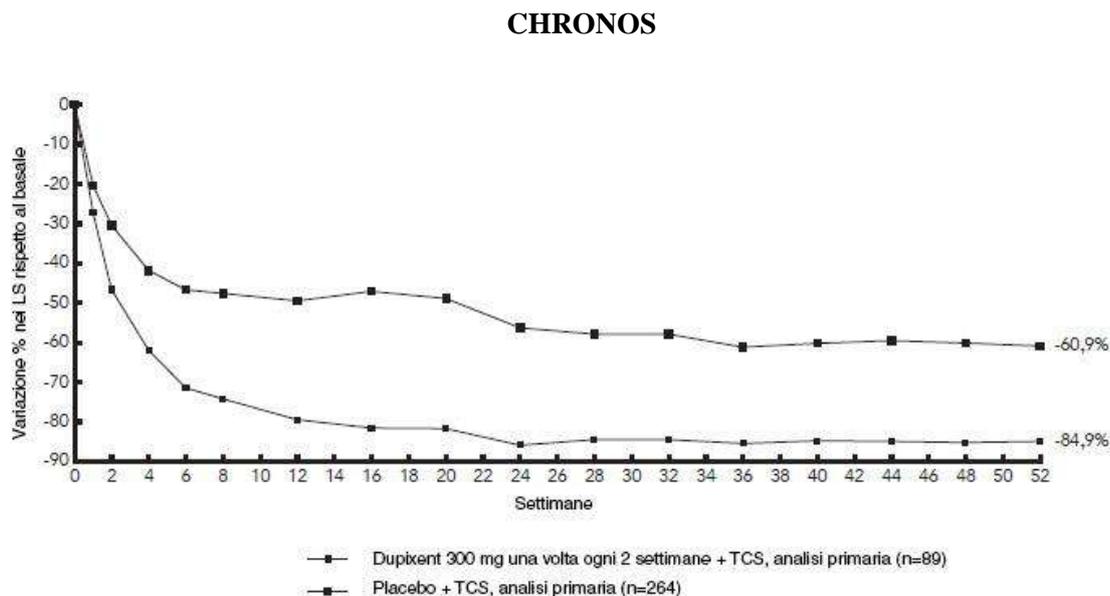
^f Valore $p < 0,0001$

^g Valore $p = 0,0015$

^h Valore $p = 0,0003$

ⁱ Valore $p = 0,0005$

Figura 3: Variazione percentuale media rispetto al basale dell'EASI nello studio CHRONOS^a (FAS Settimana 52)^b

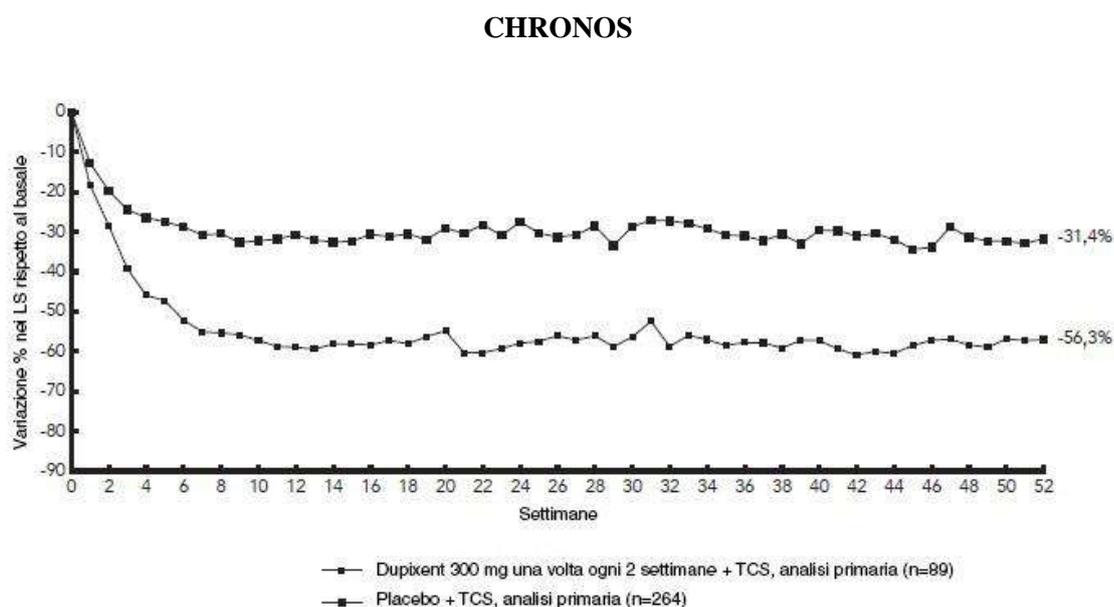


LS = minimi quadrati

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

^b Il FAS alla Settimana 52 include tutti i pazienti randomizzati almeno un anno prima del *cut-off* dell'analisi primaria.

Figura 4: Variazione percentuale media rispetto al basale della NRS nello studio CHRONOS^a (FAS Settimana 52)^b



LS = minimi quadrati

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

^b Il FAS alla Settimana 52 include tutti pazienti randomizzati almeno un anno prima del *cut-off* dell’analisi primaria.

Gli effetti del trattamento nei sottogruppi (peso, età, sesso, razza e trattamento di base, inclusi immunosoppressori) nello studio CHRONOS sono stati coerenti con i risultati osservati nella popolazione complessiva in studio.

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

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

È stato arruolato un totale di 325 pazienti, di cui 210 erano stati precedentemente esposti alla ciclosporina e 115 non lo erano mai stati perché il trattamento con ciclosporina non consigliata dal punto di vista medico. L’età media era pari a 38,4 anni, il 38,8% erano donne, il punteggio EASI medio alla baseline era 33,1, il BSA medio era 55,7, la NRS di prurito settimanale medio al basale era 6,4, il punteggio SCORAD medio al basale era 67,2 e il DLQI medio al basale era 13,8.

L’endpoint primario era la percentuale di pazienti con EASI-75 alla settimana 16.

Gli endpoint primari e secondari alla settimana 16 per lo studio CAFE sono riassunti nella Tabella 7.

Tabella 7: Risultati degli endpoint primari e secondari dello studio CAFE

	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS	Dupilumab 300 mg una volta a settimana + TCS
Pazienti randomizzati	108	107	110
EASI-75, % <i>responder</i>	29,6%	62,6%	59,1%
EASI, variazione % media dei LS rispetto al basale (+/-SE)	-46,6 (2,76)	-79,8 (2,59)	-78,2 (2,55)
Scala NRS del prurito, variazione % media dell'LS rispetto al basale (+/-SE)	-25,4% (3,39)	-53,9% (3,14)	-51,7% (3,09)
SCORAD, variazione % media dell'LS rispetto al basale (+/- SE)	-29,5% (2,55)	-62,4% (2,48)	-58,3% (2,45)
DLQI, variazione media dei LS al basale (SE)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

(tutti i valori p <0,0001)

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

Mantenimento e durata della risposta (studio SOLO CONTINUE)

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

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

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

Gli endpoint primari e secondari per lo studio SOLO CONTINUE di 52 settimane sono riassunti nella Tabella 8.

Tabella 8: Risultati degli endpoint primari e secondari per lo studio SOLO CONTINUE

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

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

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

Qualità della vita/Esiti riferiti dal paziente nella dermatite atopica

In entrambi gli studi in monoterapia (SOLO 1 e SOLO 2), sia il gruppo trattato con dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane che quello trattato con 300 mg una volta a settimana hanno registrato un significativo miglioramento dei sintomi riferiti dal paziente e dell'impatto della dermatite atopica sul sonno e sulla qualità della vita relativa alla salute come misurato dai punteggi totali POEM e DLQI, rispettivamente, alla settimana 16 rispetto al placebo. Una percentuale significativamente maggiore dei gruppi di pazienti a cui è stato somministrato dupilumab ha registrato riduzioni clinicamente importanti nei punteggi totali POEM e DLQI (ciascuno definito come miglioramento ≥4 punti) rispetto al basale alla settimana 16 rispetto al gruppo con placebo. In aggiunta, i sintomi di ansia e depressione come misurati dal punteggio totale HADS si sono ridotti significativamente nei gruppi con dupilumab rispetto al placebo alla settimana 16. In un sottogruppo di pazienti con punteggi della sottoscala di ansietà o depressione HADS ≥8 al basale (il valore limite per l'ansietà o la depressione), una maggiore percentuale di pazienti nei gruppi con dupilumab ha ottenuto un punteggio HADS di ansietà e depressione <8 alla settimana 16 rispetto al placebo (vedere Tabella 9).

Tabella 9: Risultati degli ulteriori endpoint secondari con dupilumab in monoterapia alla Settimana 16

	Monoterapia					
	SOLO 1 alla Settimana 16			SOLO 2 alla Settimana 16		
	Placebo	Dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane	Dupilumab 300 mg una volta a settimana	Placebo	Dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane	Dupilumab 300 mg una volta a settimana
Pazienti randomizzati	224	224	223	236	233	239
DLQI, variazione media dei LS al basale (SE)	-5,3 (0,50)	-9,3 ^a (0,40)	-9,0 ^a (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3 ^a (0,38)	-9,5 ^a (0,39)
POEM, variazione media dei LS rispetto al basale (SE)	-5,1 (0,67)	-11,6 ^a (0,49)	-11,0 ^a (0,50)	-3,3 (0,55)	-10,2 ^a (0,49)	-11,3 ^a (0,52)
HADS, variazione media dei LS rispetto al basale (SE)	-3,0 (0,65)	-5,2 ^b (0,54)	-5,2 ^b (0,51)	-0,8 (0,44)	-5,1 ^a (0,39)	-5,8 ^a (0,38)
Numero di pazienti con DLQI ≥ 4 al basale	213	209	209	225	223	234
DLQI (miglioramento ≥ 4 punti), % responder	30,5%	64,1% ^a	58,4% ^a	27,6%	73,1% ^a	62,0% ^a
Numero di pazienti con POEM ≥ 4 al basale	223	222	222	234	233	239
POEM (miglioramento ≥ 4 punti), % responder	26,9%	67,6% ^a	63,1% ^a	24,4%	71,7% ^a	64,0% ^a
Numero di pazienti con punteggio di ansietà HADS ≥ 8 o di depressione	97	100	102	115	129	136

<i>HADS ≥8 al basale</i>						
Pazienti che hanno ottenuto un punteggio di ansietà HADS e depressione HADS <8, %	12,4%	41,0% ^a	36,3% ^b	6,1%	39,5% ^a	41,2% ^a

LS = minimi quadrati; SE = errore standard

^a Valore p <0,0001

^b Valore p <0,001

Nello studio con TCS concomitanti (CHRONOS), dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS e dupilumab 300 mg una volta a settimana + TCS hanno migliorato i sintomi riferiti dal paziente e l'impatto della dermatite atopica sul sonno e sulla qualità della vita relativa alla salute come misurato dai punteggi totali POEM e DLQI, rispettivamente, alla settimana 52 rispetto a placebo + TCS. Una maggiore percentuale di pazienti a cui è stato somministrato dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS e 300 mg una volta a settimana + TCS ha registrato riduzioni clinicamente significative dei punteggi totali POEM e DLQI (ciascuno definito come miglioramento ≥ 4 punti) rispetto al basale alla settimana 52 rispetto al placebo + TCS. In aggiunta, dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS e 300 mg una volta a settimana + TCS hanno ridotto l'ansietà e la depressione come misurate dal punteggio totale HADS alla settimana 52 rispetto al gruppo con placebo + TCS. In un'analisi post-hoc in un sottogruppo di pazienti con punteggi della sottoscala di ansietà o depressione HADS ≥ 8 al basale (il valore limite per l'ansietà o la depressione), una maggiore percentuale di pazienti nei gruppi con dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS e 300 mg una volta a settimana + TCS ha ottenuto punteggi dell'ansietà e della depressione HADS <8 alla settimana 52 rispetto al gruppo con placebo + TCS (vedere Tabella 10).

Tabella 10: Altri risultati negli endpoint secondari di dupilumab con concomitanti TCS alla Settimana 16 e alla Settimana 52 nello studio CHRONOS

	Uso concomitante di TCS					
	CHRONOS alla Settimana 16			CHRONOS alla Settimana 52		
	Placebo	Dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS	Dupilumab 300 mg una volta a settimana + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS	Dupilumab 300 mg una volta a settimana + TCS
<i>Pazienti randomizzati</i>	315	106	319	264	89	270
DLQI, variazione media dei LS al basale (SE)	-5,8 (0,34)	-10,0 ^a (0,50)	-10,7 ^a (0,31)	-7,2 (0,40)	-11,4 ^a (0,57)	-11,1 ^a (0,36)
POEM, variazione media dei LS rispetto al basale (SE)	-5,3 (0,41)	-12,7 ^a (0,64)	-12,9 ^a (0,37)	-7,0 (0,57)	-14,2 ^a (0,78)	-13,2 ^a (0,45)
HADS, variazione media dei LS rispetto al basale (SE)	-4,0 (0,37)	-4,9 (0,58)	-5,4 ^c (0,35)	-3,8 (0,47)	-5,5 ^c (0,71)	-5,9 ^b (0,42)
<i>Numero di pazienti con DLQI ≥4 al basale</i>	300	100	311	254	85	264
DLQI (miglioramento ≥4 punti), % responder	43,0%	81,0% ^a	74,3% ^a	30,3%	80,0% ^a	63,3% ^a
<i>Numero di pazienti con POEM ≥4 al basale</i>	312	106	318	261	89	269
POEM (miglioramento ≥4 punti), % responder	36,9%	77,4% ^a	77,4% ^a	26,1%	76,4% ^a	64,7% ^a
<i>Numero di pazienti con punteggio di ansietà HADS ≥8 o depressione HADS ≥8 al basale</i>	148	59	154	133	53	138
Pazienti che	26,4%	47,5% ^c	47,4% ^b	18,0%	43,4% ^b	44,9% ^a

hanno ottenuto un punteggio dell'ansietà HADS e della depressione HADS <8, %						
--	--	--	--	--	--	--

LS = minimi quadrati; SE = errore standard

^a Valore p <0,0001

^b Valore p <0,001

^c Valore p <0,05

Adolescenti con dermatite atopica

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

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

In questo studio, l'età media era pari a 14,5 anni, il peso medio era di 59,4 kg, il 41,0 % erano di sesso femminile, il 62,5% erano bianchi, il 15,1% erano asiatici e il 12,0% erano neri. Al basale, il 46,2% dei pazienti aveva un punteggio IGA basale di 3 (AD moderata), il 53,8% dei pazienti aveva un punteggio IGA basale di 4 (AD grave), il coinvolgimento BSA medio era 56,5% e il 42,4% dei pazienti avevano ricevuto immunosoppressori sistemici in precedenza. Inoltre, al basale, l'indice di gravità dell'eczema (Eczema Area and Severity Index, EASI) era 35,5, la media settimanale al basale della scala numerica di valutazione del prurito (Numerical Rating Scale, NRS) era 7,6, il punteggio medio al basale della scala di valutazione della dermatite atopica (SCORing Atopic Dermatitis, SCORAD) era 70,3, il punteggio medio al basale della valutazione dell'eczema orientata al paziente (Patient Oriented Eczema Measure, POEM) era 21,0 e il punteggio medio al basale dell'indice della qualità della vita nella dermatologia infantile (Children Dermatology Life Quality Index, CDLQI) era 13,6. Globalmente, il 92,0% di pazienti aveva almeno una comorbidità allergica; il 65,6% aveva rinite allergica, il 53,6% aveva asma e il 60,8% aveva allergie alimentari.

Gli endpoint co-primari sono stati la percentuale di pazienti con IGA 0 o 1 ("guarito" o "quasi guarito") con un miglioramento di almeno 2 punti e la percentuale di pazienti con un miglioramento di EASI-75 (almeno il 75% nell'EASI) alla settimana 16 rispetto al basale. Altri risultati valutati includevano la percentuale di pazienti con EASI-50 ed EASI-90 (miglioramento minimo del 50% o del 90% nell'EASI dal basale rispettivamente), riduzione del prurito misurata dalla scala numerica di valutazione del massimo prurito (Numerical Rating Scale, NRS) e la percentuale di variazione nella scala di valutazione della dermatite atopica (SCORing Atopic Dermatitis, SCORAD) alla settimana 16

rispetto al basale. Ulteriori endpoint secondari includevano la variazione media alla settimana 16 rispetto al basale nei punteggi POEM e CDLQI.

Risposta clinica

I risultati di efficacia alla settimana 16 per lo studio sulla dermatite atopica negli adolescenti sono presentati nella Tabella 11.

Tabella 11: Risultati di efficacia di dupilumab nello studio sulla dermatite atopica negli adolescenti alla settimana 16 (FAS)

	AD-1526(FAS) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (<60 kg) e 300 mg (≥60 kg) una volta ogni due settimane
Pazienti randomizzati	85^a	82^a
IGA 0 o 1 ^b , % responder ^c	2,4%	24,4%
EASI-50, % responder ^c	12,9%	61,0%
EASI-75, % responder ^c	8,2%	41,5%
EASI-90, % responder ^c	2,4%	23,2%
EASI, variazione % media dei LS rispetto al basale, (+/-SE)	-23,6% (5,49)	-65,9% (3,99)
SCORAD, variazione % rispetto al basale, media dei LS (+/-SE)	-17,6% (3,76)	-51,6% (3,23)
NRS prurito: variazione % della media dei LS rispetto al basale (+/-SE)	-19,0% (4,09)	-47,9% (3,43)
NRS del prurito (miglioramento > 4 punti), % responder ^c	4,8%	36,6%
BSA, variazione % rispetto al basale, media LS (+/-SE)	-11,7%. (2,72)	-30,1% (2,34)
CDLQI, variazione rispetto al basale, media dei LS (+/-SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 (0,50)
CDLQI (miglioramento ≥6 punti), % di soggetti rispondenti	19,7%	60,6%
POEM, variazione rispetto al basale, media dei LS (+/-SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 (0,76)
POEM (miglioramento ≥6 punti), % di responder	9,5%	63,4%

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

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

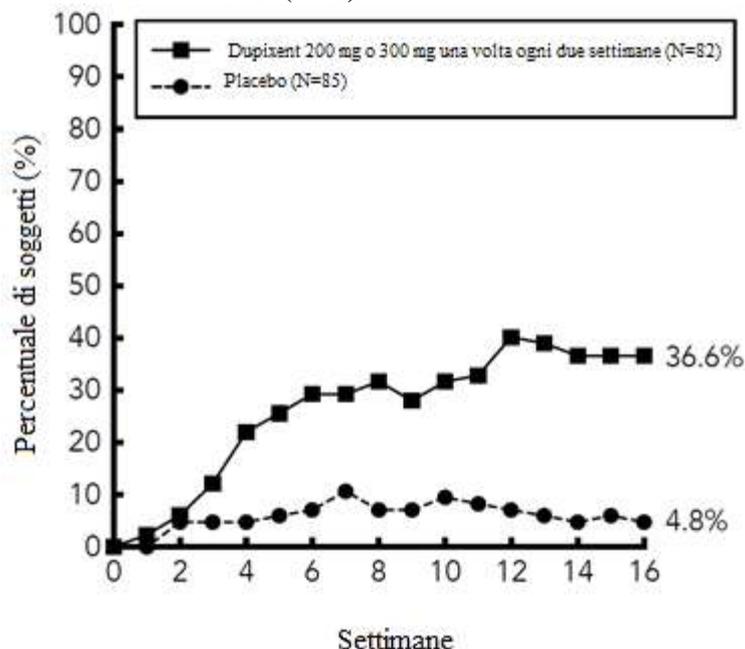
^c I pazienti che hanno ricevuto un "trattamento di salvataggio" o con dati mancanti sono stati considerati non responder (58,8% e 20,7% nel braccio placebo e nel braccio dupilumab, rispettivamente).

Tutti i valori p < 0,0001

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

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti randomizzati a dupilumab ha ottenuto un rapido miglioramento nella scala del prurito NRS rispetto a placebo (definito come miglioramento ≥ 4 punti sin dalla settimana 4; p < 0,001 nominale) e la percentuale di pazienti responder sulla scala del prurito NRS ha continuato ad aumentare durante tutto il periodo di trattamento (vedere figura 5). Il miglioramento del prurito sulla scala NRS si è verificato in concomitanza con il miglioramento di segni obiettivi di dermatite atopica.

Figura 5: Percentuale di pazienti adolescenti con miglioramento ≥ 4 punti nella scala del prurito NRS nello studio AD-1526^a (FAS)^b



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

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

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

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

Efficacia e sicurezza clinica nell'asma

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

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

QUEST era uno studio di conferma di 52 settimane che includeva 1.902 pazienti di età pari o superiore ai 12 anni. Dupilumab rispetto al placebo è stato valutato in 107 pazienti adolescenti e 1.795 adulti con asma

persistente che assumono corticosteroidi per via inalatoria (ICS) a un dosaggio da medio ad alto e un secondo farmaco di controllo. I pazienti che necessitano di un terzo farmaco di controllo sono stati ammessi a questo studio. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere 200 mg (N=631) o 300 mg (N=633) di Dupixent a settimane alterne (oppure 200 mg [N=317] o 300 mg [N=321] del placebo corrispondente a settimane alterne) dopo una dose iniziale di, rispettivamente, 400 mg, 600 mg o placebo. Gli endpoint primari erano il tasso annualizzato di eventi di esacerbazione grave durante il periodo controllato con placebo di 52 settimane e la variazione rispetto al basale del FEV₁ pre-broncodilatatore alla settimana 12 nella popolazione complessiva (indipendentemente da un livello basale minimo di eosinofili o di altri biomarcatori infiammatori di tipo 2) e nei sottogruppi in base alla conta degli eosinofili ematici e al FeNO al basale.

VENTURE era uno studio di riduzione dei corticosteroidi orali (OCS) di 24 settimane su 210 pazienti con asma indipendentemente da un livello basale minimo di eosinofili o di altri biomarcatori di tipo 2 che richiedevano corticosteroidi per via orale una volta al giorno in aggiunta all'uso regolare di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, insieme a un farmaco di controllo aggiuntivo. Dopo l'ottimizzazione della dose di OCS durante il periodo di screening, i pazienti hanno ricevuto 300 mg di dupilumab (n=103) o di placebo (n=107) una volta ogni due settimane per 24 settimane dopo una dose iniziale di 600 mg o di placebo. I pazienti hanno continuato a ricevere il medicinale in corso per l'asma durante lo studio; tuttavia la dose di OCS è stata ridotta ogni 4 settimane durante la fase di riduzione dei OCS (settimana 4-20), pur mantenendo il controllo dell'asma. L'endpoint primario era la riduzione percentuale della dose di corticosteroidi orali valutata nella popolazione complessiva, basata su un confronto tra la dose di corticosteroidi orali dalla settimana 20 alla 24, che ha consentito un mantenimento del controllo dell'asma, e la dose ottimizzata in precedenza (al basale) di corticosteroidi orali.

I dati demografici e le caratteristiche al basale di questi 3 studi sono forniti nella Tabella 12 di seguito.

Tabella 12: Dati demografici e caratteristiche degli studi sull'asma al basale

Parametro	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n=210)
Età media (anni) (DS)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% femmine	63,1	62,9	60,5
% bianchi	78,2	82,9	93,8
Durata dell'asma (anni), media ± DS	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Mai stati fumatori, (%)	77,4	80,7	80,5
Media delle esacerbazioni nell'anno precedente ± DS	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Uso di ICS ad alto dosaggio (%)	49,5	51,5	88,6
FEV ₁ (L) pre-dose al basale ± DS	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Percentuale media prevista del FEV ₁ al basale (%) (± DS)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% di reversibilità (± DS)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Punteggio medio ACQ-5 (± DS)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Punteggio medio AQLQ (± DS)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Percentuale globale di dermatite atopica nell'anamnesi medica (DA %, NP %, AR %)	72,9 (8,0, 10,6, 61,7)	77,7 (10,3, 12,7, 68,6)	72,4 (7,6, 21,0, 55,7)
FeNO media ppb (± DS)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% di pazienti con FeNO ppb ≥25 ≥50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
IgE medie totali UI/mL (± DS)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Conta eosinofila basale media (± DS) cellule/mcL	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% di pazienti con EOS ≥150 cellule/mcl ≥300 cellule/mcl	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

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

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

Esacerbazioni

Nella popolazione complessiva di DRI12544 e QUEST, i soggetti che hanno ricevuto dupilumab 200 mg o 300 mg a settimane alterne hanno registrato riduzioni significative nel tasso di esacerbazioni asmatiche gravi rispetto al placebo. Si sono verificate riduzioni maggiori delle esacerbazioni nei soggetti con livelli più alti di biomarcatori infiammatori di tipo 2 al basale, come gli eosinofili ematici o il FeNO (Tabella 13 e 14).

Tabella 13: Tasso di esacerbazioni gravi in DRI12544 e QUEST (livelli degli eosinofili ematici al basale ≥ 150 e ≥ 300 cells/mcl)

Trattamento	Conta eosinofila al basale							
	≥ 150 cellule/mcl				≥ 300 cellule/mcl			
	Esacerbazioni per anno			Riduzione in %	Esacerbazioni per anno			Riduzione in %
	N	Tasso (IC al 95%)	Rapporto tra tassi (IC al 95%)		N	Tasso (IC al 95%)	Rapporto tra tassi (IC al 95%)	
Tutte le esacerbazioni gravi								
Studio DRI12544								
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	120	0,29 (0,16, -0,53)	0,28 ^a (0,14, -0,55)	72%	65	0,30 (0,13, 0,68)	0,29 ^c (0,11, 0,76)	71%
Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane	129	0,28 (0,16, 0,50)	0,27 ^b (0,14, 0,52)	73%	64	0,20 (0,08, 0,52)	0,19 ^d (0,07, 0,56)	81%
Placebo	127	1,05 (0,69, 1,60)			68	1,04 (0,57, 1,90)		
Studio QUEST								
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	437	0,45 (0,37, 0,54)	0,44 ^e (0,34, 0,58)	56%	264	0,37 (0,29, 0,48)	0,34 ^e (0,24, 0,48)	66%
Placebo	232	1,01 (0,81, 1,25)			148	1,08 (0,85, 1,38)		
Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane	452	0,43 (0,36, 0,53)	0,40 ^e (0,31, 0,53)	60%	277	0,40 (0,32, 0,51)	0,33 ^e (0,23, 0,45)	67%
Placebo	237	1,08 (0,88, 1,33)			142	1,24 (0,97, 1,57)		

^a Valore p = 0,0003, ^b Valore p = 0,0001, ^c Valore p = 0,0116, ^d Valore p = 0,0024, ^e Valore p < 0,0001

Tabella 14: Tasso di esacerbazioni gravi in QUEST definito dai sottogruppi FeNO al basale

Trattamento	Esacerbazioni per anno			Percentuale di riduzione
	N	Tasso (IC al 95%)	Rapporto tra tassi (IC al 95%)	
FeNO \geq25 ppb				
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	299	0,35 (0,27, 0,45)	0,35 (0,25, 0,50) ^a	65%
Placebo	162	1,00 (0,78, 1,30)		
Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane	310	0,43 (0,35, 0,54)	0,39 (0,28, 0,54) ^a	61%
Placebo	172	1,12 (0,88, 1,43)		
FeNO \geq50 ppb				
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	119	0,33 (0,22, 0,48)	0,31 (0,18, 0,52) ^a	69%
Placebo	71	1,057 (0,72, 1,55)		
Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane	124	0,39 (0,27, 0,558)	0,31 (0,19, 0,49) ^a	69%
Placebo	75	1,27 (0,90, 1,80)		

^a Valore p <0,0001

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

Funzionalità polmonare

Sono stati osservati incrementi clinicamente significativi nel FEV₁ pre-broncodilatatore alla settimana 12 in DRI12544 e QUEST. Si sono verificati miglioramenti del FEV₁ maggiori nei soggetti con livelli più alti di biomarcatori infiammatori di tipo 2 al basale, come gli eosinofili ematici e il FeNO (Tabella 15 e 16).

Sono stati osservati miglioramenti significativi nel FEV₁ dalla settimana 2 dopo la prima dose di dupilumab per entrambi i dosaggi da 200 mg e 300 mg e sono stati mantenuti fino alla settimana 24 in DRI12544 e alla settimana 52 in QUEST (vedere la Figura 6).

Figura 6: Variazione media dal basale nel FEV₁ (L) pre-broncodilatatore nel tempo (eosinofili al basale ≥150 e ≥300 cellule/mcl e FeNO ≥25 ppb) in QUEST

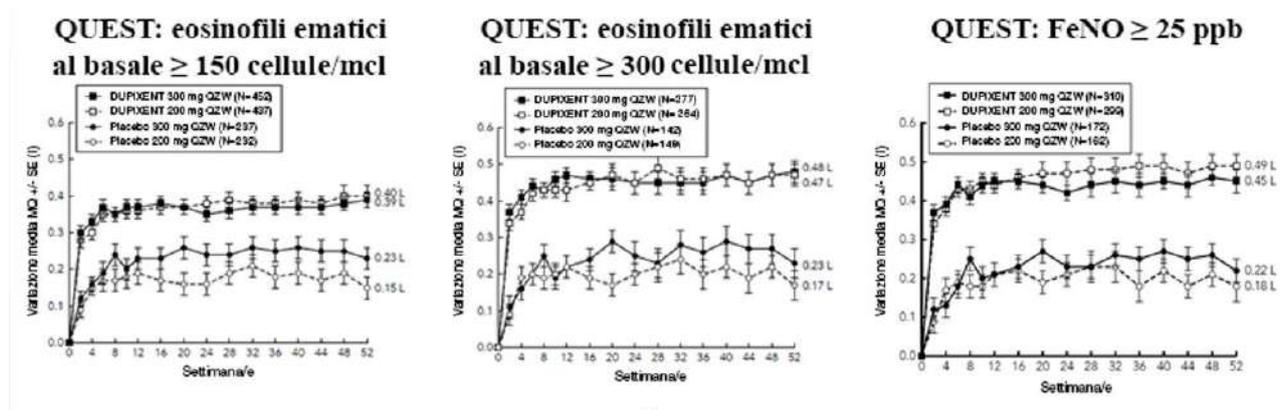


Tabella 15: Variazione media dal basale nel FEV₁ pre-broncodilatatore alla settimana 12 in DRI12544 e QUEST (livelli degli eosinofili ematici al basale ≥150 e ≥300 cellule/mcl)

Trattamento	Eosinofili ematici al basale					
	≥150 cellule/mcl			≥300 cellule/mcl		
	N	Δ medio dei LS dal basale L (%)	Media LS Differenza verso placebo (IC al 95%)	N	Δ medio dei LS dal basale L (%)	Media LS Differenza verso placebo (IC al 95%)
Studio DRI12544						
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	120	0,32 (18,25)	0,23 ^a (0,13, 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^c (0,11, 0,40)
Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane	129	0,26 (17,1)	0,18 ^b (0,08, 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06, 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
Studio QUEST						
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	437	0,36 (23,6)	0,17 ^e (0,11, 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^e (0,13, 0,29)
Placebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	

Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane	452	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09, 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16, 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^a Valore p <0,0001, ^b Valore p = 0,0004, ^c Valore p = 0,0008, ^d Valore p = 0,0063, ^e Valore p <0,0001

Tabella 16: Variazione media dal basale nel pre-broncodilatatore FEV₁ alle settimane 12 e 52 in QUEST per sottogruppi FeNO al basale

Trattamento	N	Alla settimana 12		Alla settimana 52	
		Δ medio dei LS dal basale L (%)	Media LS Differenza verso placebo (IC al 95%)	Δ medio dei LS dal basale L (%)	Media LS Differenza verso placebo (IC al 95%)
FeNO ≥25 ppb					
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	288	0,44 (29,0%)	0,23 (0,15, 0,31) ^a	0,49 (31,6%)	0,30 (0,22, 0,39) ^a
Placebo	157	0,21 (14,1%)		0,18 (13,2%)	
Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane	295	0,45 (29,8%)	0,24 (0,16, 0,31) ^a	0,45 (30,5%)	0,23 (0,15, 0,31) ^a
Placebo	167	0,21 (13,7%)		0,22 (13,6%)	
FeNO ≥50 ppb					
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	114	0,53 (33,5%)	0,30 (0,17, 0,44) ^a	0,59 (36,4%)	0,38 (0,24, 0,53) ^a
Placebo	69	0,23 (14,9%)		0,21 (14,6%)	
Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane	113	0,59 (37,6%)	0,39 (0,26, 0,52) ^a	0,55 (35,8%)	0,30 (0,16, 0,44) ^a
Placebo	73	0,19 (13,0%)		0,25 (13,6%)	

^a Valore p <0,0001

Qualità della vita/Esiti riferiti dal paziente nell'asma

Sono stati analizzati gli endpoint secondari pre-specificati dei tassi di responder a ACQ-5 e AQLQ (S) a 24 settimane (DRI12544 e VENTURE) e a 52 settimane (QUEST). Il tasso di *responder* è stato definito come un miglioramento nel punteggio di almeno 0,5 (scala di intervallo 0-6 per ACQ-5 e 1-7 per AQLQ (S)). Sono stati osservati miglioramenti di ACQ-5 e AQLQ (S) a partire dalla settimana 2 e si sono mantenuti per 24 settimane nello studio DRI12544 e per 52 settimane nello studio QUEST. Risultati simili sono stati osservati in VENTURE. I risultati relativi al tasso di responder a ACQ-5 e AQLQ (S) nei pazienti con biomarcatori dell'infiammazione di tipo 2 elevati al basale nel QUEST alla settimana 52 sono illustrati nella Tabella 17.

Tabella 17: Tassi di responder a ACQ-5 e AQLQ(S) alla Settimana 52 in QUEST

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

Studio di riduzione dei corticosteroidi orali (VENTURE)

VENTURE ha valutato l'effetto di dupilumab sulla riduzione dell'uso di corticosteroidi orali (OCS) di mantenimento. Le caratteristiche al basale sono presentate nella Tabella 12. Tutti i pazienti erano in trattamento con corticosteroidi orali da almeno 6 mesi prima dell'inizio dello studio. L'uso medio al basale di corticosteroidi orali era di 11,75 mg nel gruppo placebo e di 10,75 mg nel gruppo che ha ricevuto dupilumab.

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

I risultati per VENTURE in base ai biomarcatori al basale sono presentati nella Tabella 18.

Tabella 18: Effetto di dupilumab sulla riduzione della dose dei OCS, VENTURE (livelli degli eosinofili ematici al basale ≥ 150 e ≥ 300 cellule/mcl e FeNO ≥ 25 ppb)

	EOS al basale ≥ 150 cellule/mcl		EOS al basale ≥ 300 cellule/mcl		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane N=81	Placebo N=69	Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane N=48	Placebo N=41	Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane N=57	Placebo N=57
Endpoint primario (settimana 24)						
Riduzione percentuale dei OCS rispetto al basale						
Riduzione percentuale media complessiva rispetto al basale (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Differenza (% [IC al 95%]) (Dupilumab rispetto a placebo)	29,39 ^b (15,67, 43,12)		36,83 ^b (18,94, 54,71)		34,53 ^b (19,08, 49,97)	
Riduzione percentuale mediana nella dose giornaliera di OCS rispetto al basale	100	50	100	50	100	50
Riduzione percentuale rispetto al basale						
100%	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
$\geq 90\%$	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
$\geq 75\%$	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
$\geq 50\%$	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
$>0\%$	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
Nessuna riduzione o qualsiasi aumento della dose di OCS o uscita dallo studio	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Endpoint secondario (settimana 24)^a						
Percentuale di pazienti che raggiunge una riduzione della dose di OCS fino a <5 mg/die	77	44	84	40	79	34
Odds ratio (IC al 95%)	4,29 ^c (2,04, 9,04)		8,04 ^d (2,71, 23,82)		7,21 ^b (2,69, 19,28)	

^a Stime del modello per regressione logistica

^b Valore $p < 0,0001$

^c Valore $p = 0,0001$

^d Valore $p = 0,0002$

Efficacia clinica nella rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP)

Il programma di sviluppo per la rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) ha incluso due studi randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, multicentrici, controllati con placebo (SINUS-24 e SINUS-52) in 724 pazienti di età pari o superiore a 18 anni in trattamento con corticosteroidi intranasali di base (INCS). Questi studi hanno incluso pazienti con CRSwNP grave nonostante precedente intervento chirurgico seno nasale o trattamento a base di corticosteroidi sistemici negli ultimi 2 anni oppure pazienti non idonei a

ricevere tale trattamento. Durante gli studi, a discrezione dello sperimentatore, è stato consentito il trattamento di salvataggio/al bisogno con corticosteroidi sistemici o intervento chirurgico. In SINUS-24, un totale di 276 pazienti è stato randomizzato a ricevere dupilumab 300 mg (N=143) o placebo (N=133) a settimane alterne per 24 settimane. Nello studio SINUS-52, 448 pazienti sono stati randomizzati a ricevere 300 mg di dupilumab (N=150) a settimane alterne per 52 settimane o 300 mg di dupilumab (N=145) a settimane alterne fino alla settimana 24 seguiti da dupilumab 300 mg ogni 4 settimane fino alla settimana 52 o placebo (N=153). Tutti i pazienti presentavano evidenza di opacizzazione sinusale sulla scansione TC dei seni paranasali Lund MacKay (LMK) e il 73-90% dei pazienti presentava opacizzazione di tutti i seni paranasali. I pazienti sono stati stratificati in base alle anamnesi di precedente intervento chirurgico e comorbidità di asma/malattia respiratoria esacerbata dai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS-ERD).

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

In entrambi gli studi, gli endpoint chiave secondari alla settimana 24 includevano la variazione rispetto al basale di: punteggio della scansione TC del seno paranasale LMK, punteggio dei sintomi totali (TSS), test di identificazione dell'olfatto della University of Pennsylvania (UPSIT), perdita giornaliera dell'olfatto e test di esito seno nasale a 22 voci (SNOT-22). Nel pool dei due studi sono stati valutati la riduzione della percentuale di pazienti in trattamento di salvataggio/al bisogno con corticosteroidi sistemici e/o chirurgia seno nasale nonché il miglioramento del FEV₁ nel sottogruppo dell'asma. Ulteriori endpoint secondari includevano il questionario sul controllo dell'asma a 6 voci (ACQ-6) nel sottogruppo dell'asma concomitante.

I dati demografici e le caratteristiche al basale di questi 2 studi sono forniti nella Tabella 19 di seguito.

Tabella 19: Dati demografici e caratteristiche al basale degli studi sulla CRSwNP

Parametro	SINUS-24 (N=276)	SINUS-52 (N=448)
Età media (anni) (DS)	50,49 (13,39)	51,95 (12,45)
% maschi	57,2	62,3
Durata media della CRSwNP (anni) (DS)	11,11 (9,16)	10,94 (9,63)
Pazienti con ≥1 intervento chirurgico precedente (%)	71,7	58,3
Pazienti con uso sistemico di corticosteroidi nei 2 anni precedenti (%)	64,9	80,1
NPS ^a endoscopico bilaterale medio (DS), intervallo 0-8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Punteggio ^a medio di congestione nasale (NC)(DS), intervallo 0-3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Punteggio ^a medio totale della scansione TC del seno LMK (DS), intervallo 0-24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Punteggio ^a medio del test dell'olfatto (UPSIT) (DS), intervallo 0-40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Punteggio ^a medio di perdita dell'olfatto (AM), (DS) intervallo 0-3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Punteggio ^a medio totale SNOT-22(DS), intervallo 0-110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Media della scala ^a di gravità della rinosinusite (VAS), (DS)	7,68 (2,05)	8,00 (2,08)

0-10 cm		
Conta eosinofila media (cellule/mcL) (DS)	437 (333)	431 (353)
IgE medie totali UI/mL (DS)	211,97 (275,73)	239,84 (341,53)
Anamnesi di patologia atopica (malattia infiammatoria di tipo 2) % complessiva	75,4%	82,4%
Asma (%)	58,3	59,6
FEV medio ₁ (L) (DS)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
Percentuale media prevista del FEV1 (%) (DS)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Punteggio medio ACQ-6 ^a (DS)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
FANS-ERD (%)	30,4	26,8

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

Risposta clinica (SINUS-24 e SINUS-52)

I risultati per gli endpoint primario e secondario negli studi sulla CRSwNP sono presentati nella Tabella 20.

Tabella 20: Risultati degli endpoint primario e secondario nelle sperimentazioni sulla CRSwNP

	SINUS -24					SINUS -52				
	Placebo (N=133)		Dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane (N=143)		Media LS Differenza verso placebo (IC al 95%)	Placebo (N=153)		Dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane (N=295)		Media LS Differenza verso placebo (IC al 95%)
Endpoint primari alla settimana 24										
Punteggi	Media al basale	Variazi one media dei LS	Media al basale	Variazi one media dei LS		Media al basale	Variazio ne media dei LS	Media al basale	Variazio ne media dei LS	
NPS	5,86	0,17	5,64	-1,89	-2,06 (-2,43, -1,69)	5,96	0,10	6,18	-1,71	-1,80 (-2,10, -1,51)
NC	2,45	-0,45	2,26	-1,34	-0,89 (-1,07, -0,71)	2,38	-0,38	2,46	-1,25	-0,87 (-1,03, -0,71)
Endpoint chiave secondari alla settimana 24										
Punteggi	Media al basale	Variazi one media dei LS	Media al basale	Variazi one media dei LS		Media al basale	Variazio ne media dei LS	Media al basale	Variazio ne media dei LS	
Punteggio della scansione TC del seno LMK	19,55	-0,74	18,55	-8,18	-7,44 (-8,35, -6,53)	17,65	-0,09	18,12	-5,21	-5,13 (-5,80, -4,46)

Punteggio totale dei sintomi	7,28	-1,17	6,82	-3,77	-2,61 (-3,04, -2,17)	7,08	-1,00	7,30	-3,45	-2,44 (-2,87, -2,02)
UPSIT	14,44	0,70	14,68	11,26	10,56 (8,79, 12,34)	13,78	-0,81	13,53	9,71	10,52 (8,98, 12,07)
Perdita dell'olfatto	2,73	-0,29	2,70	-1,41	-1,12 (-1,31, -0,93)	2,72	-0,23	2,77	-1,21	-0,98 (-1,15, -0,81)
SNOT-22	50,87	-9,31	48,0	-30,43	-21,12 (-25,17, -17,06)	53,48	-10,40	51,02	-27,77	-17,36 (-20,87, -13,85)
VAS	7,96	-1,34	7,42	-4,54	-3,20 (-3,79, -2,60)	7,98	-1,39	8,01	-4,32	-2,93 (-3,45, -2,40)

Una riduzione del punteggio indica un miglioramento, a eccezione di UPSIT, dove un aumento indica un miglioramento. Il punteggio totale dei sintomi è un punteggio composito di gravità costituito dalla somma dei punteggi dei sintomi quotidiani della NC, della perdita dell'olfatto e della rinorrea anteriore/posteriore. NC = congestione nasale, NPS = punteggio poliposico nasale; LMK = punteggio totale della scansione TC Lund-MAckay; UPSIT = test di identificazione dell'olfatto della University of Pennsylvania; SNOT-22 = test di esito seno nasale a 22 voci; TSS = punteggio totale dei sintomi; VAS = scala analogica visiva per la rinosinusite (tutti i valori p <0,0001, nominali per VAS)

I risultati dello studio SINUS-52 alla settimana 52 sono presentati nella Tabella 21.

Tabella 21: Risultati dell'efficacia alla settimana 52 nello studio SINUS-52

	Placebo (N=153)		Dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane (n=150)		Media LS Differenza verso placebo (IC al 95%)	Dupilumab 300 mg una volta ogni 2-4 settimane (N=145)		Media LS Differenza verso placebo (IC al 95%)
	Media al basale	Variatione e media dei LS	Media al basale	Variatione e media dei LS		Media al basale	Variatione e media dei LS	
NPS	5,96	0,15	6,07	-2,24	-2,40 (-2,77, -2,02)	6,29	-2,06	-2,21 (-2,59, -1,83)
NC	2,38	-0,37	2,48	-1,35	-0,98 (-1,17, -0,79)	2,44	-1,48	-1,10 (-1,29, -0,91)
Punteggio della scansione TC del seno LMK	17,65	0,11	18,42	-6,83	-6,94 (-7,87, -6,01)	17,81	-5,60	-5,71 (-6,64, -4,77)
Punteggio totale dei sintomi	7,08	-0,94	7,31	-3,79	-2,85 (-3,35, -2,35)	7,28	-4,16	-3,22 (-3,73, -2,72)
UPSIT	13,78	-0,77	13,46	9,53	10,30 (8,50, 12,10)	13,60	9,99	10,76 (8,95, 12,57)
Perdita dell'olfatto	2,72	-0,19	2,81	-1,29	-1,10 (-1,31, -0,89)	2,73	-1,49	-1,30 (-1,51, -1,09)
SNOT-22	53,48	-8,88	50,16	-29,84	-20,96 (-25,03, -16,89)	51,89	-30,52	-21,65 (-25,71, -17,58)
VAS	7,98	-0,93	8,24	-4,74	-3,81 (-4,46, -3,17)	7,78	-4,39	-3,46 (-4,10, -2,81)

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

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

NC = congestione nasale, NPS = punteggio poliposico nasale; LMK = punteggio totale della scansione TC Lund-Mackay; UPSIT = test di identificazione dell'olfatto della University of Pennsylvania; SNOT-22 = test di esito seno nasale a 22 voci; TSS = punteggio totale dei sintomi; VAS = scala analogica visiva per la rinosinusite (tutti i valori $p < 0,0001$)

È stata osservata efficacia statisticamente e clinicamente significativa in SINUS-24 per quanto riguarda il miglioramento del punteggio NPS endoscopico bilaterale alla settimana 24. Nel periodo post-trattamento, quando i pazienti non assumevano dupilumab, l'effetto del trattamento diminuiva nel tempo (vedere Figura 7a). Risultati simili sono stati osservati anche in SINUS-52 alla settimana 24 e alla settimana 52 con un miglioramento progressivo nel tempo (vedere Figura 7b).

Figura 7. Variazione media dei LS dal basale nel punteggio bilaterale dei polipi nasali (NPS) in SINUS-24 e SINUS-52 - popolazione ITT.

Figura 7a. SINUS-24

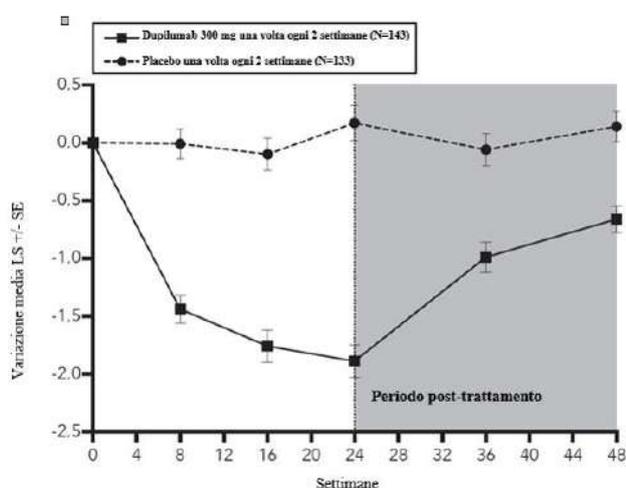
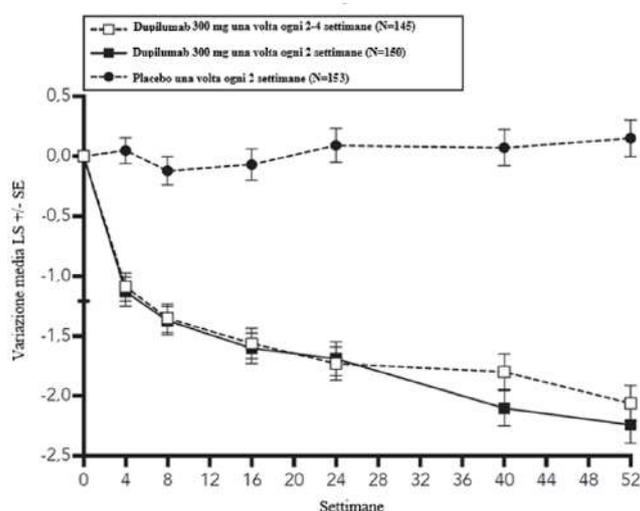


Figura 7b. SINUS-52



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

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

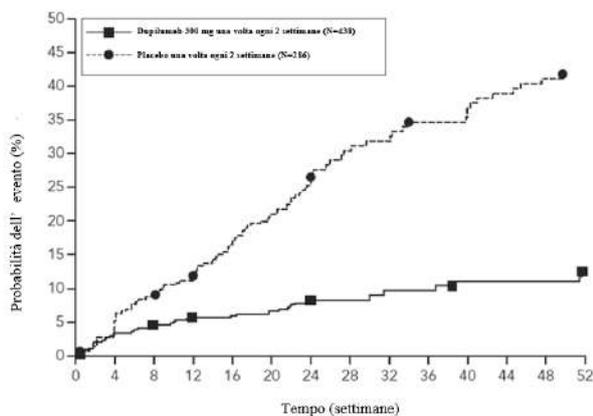
È stato osservato un miglioramento del flusso inspiratorio nasale di picco (NPIF) in SINUS-24 e SINUS-52 alla settimana 24. La differenza media dei LS nel gruppo dupilumab rispetto al placebo era rispettivamente di 40,4 l/min (IC al 95%: 30,4, 50,4) e 36,6 l/min (IC al 95%: 28,0: 45,3).

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

Nell'analisi aggregata prespecificata dei due studi, regolata in base alla molteplicità, il trattamento con dupilumab ha determinato una significativa riduzione dell'uso sistemico di corticosteroidi e della necessità di

chirurgia seno nasale rispetto al placebo (HR di 0,24; IC al 95%: 0,17, 0,35) (vedere Figura 8). La percentuale di pazienti che hanno avuto necessità di corticosteroidi sistemici si è ridotta del 74% (HR di 0,26; IC al 95%: 0,18, 0,38). Il numero totale di cicli di corticosteroidi sistemici all'anno si è ridotto del 75% (RR di 0,25; IC al 95%: 0,17, 0,37). La dose totale media prescritta annualizzata individuale di corticosteroidi sistemici (in mg) durante il periodo di trattamento era del 71% in meno nel gruppo dupilumab aggregato rispetto al gruppo placebo aggregato (rispettivamente 60,5 [531,3] mg rispetto a 209,5 [497,2] mg). La percentuale di pazienti che hanno dovuto sottoporsi a intervento chirurgico si è ridotta dell'83% (HR di 0,17; IC al 95%: 0,07, 0,46).

Figura 8. Curva di Kaplan Meier per il tempo al primo uso di corticosteroidi sistemici e/o chirurgia seno nasale durante il periodo di trattamento - popolazione ITT [SINUS-24 e SINUS-52 aggregati]



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

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

Un totale di 107 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con asma da moderato a grave è stato arruolato nello studio QUEST e ha ricevuto 200 mg (N=21) o 300 mg (N=18) di dupilumab (o placebo corrispondente

a 200 mg [N=34] o 300 mg [N=34]) a settimane alterne. L'efficacia rispetto alle esacerbazioni asmatiche gravi e alla funzionalità polmonare è stata osservata in adolescenti e adulti. Sono stati osservati miglioramenti significativi nel FEV₁ (variazione media dei LS dal basale alla Settimana 12) per entrambe le dosi da 200 mg e 300 mg a settimane alterne (0,36 l e 0,27 l, rispettivamente). Nei pazienti in cura con la dose da 200 mg a settimane alterne si è registrata una riduzione del tasso di esacerbazioni gravi in linea con quella degli adulti. Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici (età inferiore ai 12 anni) con asma grave. Il profilo degli eventi avversi negli adolescenti è stato generalmente simile a quello degli adulti.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

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

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Linearità/Non linearità

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

Popolazioni speciali

Sesso

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

Anziani

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

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

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

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

Razza

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

Insufficienza epatica

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

Insufficienza renale

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

Peso corporeo

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

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di dupilumab nei bambini (età inferiore ai 12 anni) con dermatite atopica non è stata studiata.

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Arginina cloridrato
Istidina
Polisorbato 80(E433)
Acetato di sodio triidrato
Acido acetico glaciale(E260)
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Dupixent 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
3 anni.

Dupixent 300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
30 mesi.

Se necessario, le siringhe o penne preriempite possono essere conservate a temperatura ambiente fino a 25°C per un massimo di 14 giorni. Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Se la confezione deve essere rimossa in modo permanente dal frigorifero, la data di rimozione deve essere trascritta sulla scatola esterna. Dopo averlo prelevato dal frigorifero, Dupixent deve essere utilizzato entro 14 giorni oppure smaltito.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Dupixent 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

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

Dimensioni della confezione:

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

Dupixent 300 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

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

Dimensioni della confezione:

- 1 penna preriempita
- 2 penne preriempite
- 3 penne preriempite
- 6 penne preriempite

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le istruzioni per la preparazione e la somministrazione di Dupixent in siringa o penna preriempita sono fornite nel foglio illustrativo.

La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro. Se la soluzione è torbida, presenta cambiamenti di colore o contiene materiale particellare visibile, non deve essere utilizzata.

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Parigi
Francia

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

EU/1/17/1229/001
EU/1/17/1229/002
EU/1/17/1229/003
EU/1/17/1229/004
EU/1/17/1229/005
EU/1/17/1229/006
EU/1/17/1229/007
EU/1/17/1229/008
EU/1/17/1229/017
EU/1/17/1229/018
EU/1/17/1229/019
EU/1/17/1229/020

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 settembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

06/2020

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

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dupilumab 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

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

Dupilumab 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

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

Dupilumab è un anticorpo monoclonale interamente umano contro il recettore alfa dell'interleuchina (IL)-4 che inibisce la trasmissione del segnale di IL-4/IL-13 prodotto nelle cellule ovariche di criceto cinese (CHO) mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione)

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dermatite atopica

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

Asma

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Dermatite atopica

Adolescenti

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

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

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

Adulti

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

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

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

Asma

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

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

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

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

Dose saltata

Se viene dimenticata una dose, somministrarla il prima possibile. Dopo di che, riprendere la somministrazione come programmato.

Popolazioni speciali

Anziani (≥65 anni)

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

Insufficienza renale

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

Insufficienza epatica

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

Peso corporeo

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

Per i pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni con dermatite atopica, la dose raccomandata è di 200 mg (<60 kg) o 300 mg (≥60 kg) a settimane alterne.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di dupilumab nei bambini di età inferiore ai 12 anni con dermatite atopica non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati disponibili.

La sicurezza e l'efficacia di dupilumab nei bambini con asma grave di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

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

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, è necessario annotare chiaramente il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato.

Ipersensibilità

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

Condizioni di eosinofilia

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

Infezione da elminti

I pazienti con nota infezione da elminti sono stati esclusi dagli studi clinici. Dupilumab può influenzare la risposta immunitaria contro le infezioni da elminti inibendo la trasduzione del segnale di IL-4/IL-13. I pazienti con preesistente infezione da elminti devono essere trattati prima di iniziare dupilumab. Se i pazienti contraggono l'infezione durante il trattamento con dupilumab e non rispondono alla terapia anti-elminti, il trattamento con dupilumab deve essere sospeso fino alla risoluzione dell'infezione.

Eventi correlati alla congiuntivite

I pazienti trattati con dupilumab che sviluppano una congiuntivite che non si risolve con un trattamento standard devono sottoporsi a un esame oftalmologico (paragrafo 4.8).

Pazienti con dermatite atopica e asma concomitante

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

Vaccinazioni

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

Contenuto di sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Dermatite atopica

Adulti con dermatite atopica

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono state reazioni al sito di iniezione, congiuntivite, blefarite e herpes orale. Sono stati segnalati casi molto rari di malattia da siero/reazione simile alla malattia da siero nel programma di sviluppo per la dermatite atopica (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi in monoterapia, la percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi è stata dell'1,9% nel gruppo placebo, dell'1,9% nel gruppo dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane, dell'1,5% nel gruppo dupilumab 300 mg una volta a settimana. Nello studio con corticosteroidi topici (TCS) concomitanti, la percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi è stata del 7,6% nel gruppo placebo + TCS, dell'1,8% nel gruppo dupilumab 300 mg una volta ogni 2 settimane + TCS e del 2,9% nel gruppo dupilumab 300 mg una volta a settimana + TCS.

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di dupilumab è stata valutata in quattro studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo e in uno studio di determinazione della dose in pazienti affetti da dermatite atopica da moderata a grave. In questi 5 studi clinici, 1.689 pazienti sono stati trattati con iniezioni sottocutanee di dupilumab, con o senza corticosteroidi topici (TCS) concomitanti. Un totale di 305 pazienti è stato trattato con dupilumab per almeno 1 anno.

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

Tabella 2: Elenco delle reazioni avverse nella dermatite atopica

Classificazione MedDRA per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Comune	Congiuntivite Herpes orale
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Comune	Eosinofilia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Molto raro Non nota	Malattia da siero/reazione simile alla malattia da siero Reazione anafilattica*, angioedema*
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Comune	Cefalea
<i>Patologie dell'occhio</i>	Comune	Congiuntivite allergica Prurito oculare Blefarite
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Non nota	Artralgia*
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Molto comune	Reazioni in sede di iniezione

* da segnalazioni dopo l'immissione in commercio

Adolescenti con dermatite atopica

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

La sicurezza a lungo termine di dupilumab è stata valutata in uno studio di estensione in aperto in pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni con dermatite atopica da moderata a grave (AD-1434). Il profilo di sicurezza di dupilumab nei pazienti seguiti fino alla settimana 52 era simile al profilo di sicurezza osservato alla settimana 16 nello studio AD-1526. Il profilo di sicurezza a lungo termine di dupilumab osservato negli adolescenti era coerente con quello osservato negli adulti con dermatite atopica.

Asma

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comune è stata l'eritema in sede di iniezione. Nel programma di sviluppo per l'asma è stata segnalata molto raramente la reazione anafilattica (paragrafo 4.4).

Negli studi DRI12544 e QUEST, la percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi è stata del 4,3% nel gruppo placebo, del 3,2% nel gruppo dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane e del 6,1% nel gruppo dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane.

Tabella delle reazioni avverse

Un totale di 2.888 pazienti adulti e adolescenti con asma da moderato a grave è stato valutato in 3 studi multicentrici randomizzati e controllati con placebo della durata da 24 a 52 settimane (DRI12544, QUEST e VENTURE). Di questi, 2.678 presentavano un'anamnesi di 1 o più esacerbazioni gravi nell'anno precedente l'arruolamento, nonostante l'uso regolare di corticosteroidi per via inalatoria a dosaggio medio-alto, insieme ad altri farmaci di controllo (DRI12544 e QUEST). È stato arruolato un totale di 210 pazienti con asma dipendente da corticosteroidi orali trattati con alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria più due farmaci di controllo (VENTURE).

Nella Tabella 3 sono elencate le reazioni avverse osservate negli studi clinici sull'asma e/o dopo l'immissione in commercio riportate in base alla classificazione per sistemi e organi e in base alla relativa frequenza, utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente

Tabella 3: Elenco delle reazioni avverse nell'asma

Classificazione MedDRA sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Molto raro Non nota	Reazione anafilattica Angioedema*
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Non nota	Artralgia*
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Molto comune Comune Comune Comune	Eritema in sede di iniezione Edema in sede di iniezione Dolore in sede di iniezione Prurito in sede di iniezione

* da segnalazioni dopo l'immissione in commercio

Descrizione di reazioni avverse selezionate nelle indicazioni di dermatite atopica e asma

Ipersensibilità

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

Congiuntivite ed eventi correlati

La congiuntivite si è verificata più frequentemente in pazienti con dermatite atopica che hanno ricevuto dupilumab. La maggior parte dei pazienti con congiuntivite era migliorata o stava migliorando durante il periodo di trattamento. Tra i pazienti con asma, la frequenza della congiuntivite è stata bassa e simile tra dupilumab e placebo (vedere paragrafo 4.4).

Eczema erpetico

L'eczema erpetico è stato riportato in <1% dei gruppi trattati con dupilumab e in <1% del gruppo con placebo negli studi in monoterapia sulla dermatite atopica di 16 settimane. Nello studio sulla dermatite atopica di 52 settimane con dupilumab + TCS, l'eczema erpetico è stato riportato nello 0,2% del gruppo trattato con dupilumab + TCS e nell'1,9% del gruppo placebo + TCS.

Eosinofilia

I pazienti trattati con dupilumab presentavano un maggiore incremento medio iniziale della conta eosinofila dal basale rispetto ai pazienti trattati con placebo. Le conte eosinofile sono diminuite a livelli vicino al basale durante il trattamento dello studio.

L'eosinofilia emergente dal trattamento (≥ 5000 cellule/mcl) è stata riportata in <2% dei pazienti trattati con dupilumab e <0,5% nei pazienti trattati con placebo.

Infezioni

Negli studi clinici in monoterapia sulla dermatite atopica di 16 settimane, sono state riportate infezioni gravi nell'1,0% dei pazienti trattati con placebo e nello 0,5% dei pazienti trattati con dupilumab. Nello studio CHRONOS sulla dermatite atopica di 52 settimane, sono state riportate infezioni gravi nello 0,6% dei pazienti trattati con placebo e nello 0,2% dei pazienti trattati con dupilumab.

Immunogenicità

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

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

Circa il 6% dei pazienti con dermatite atopica o asma che hanno ricevuto dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane per 52 settimane ha sviluppato ADA a dupilumab; circa il 2% ha mostrato risposte ADA persistenti e circa il 2% presentava anticorpi neutralizzanti.

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

Circa il 5% dei pazienti nei gruppi placebo negli studi di 52 settimane è inoltre risultato positivo agli anticorpi di dupilumab; circa il 2% ha mostrato risposte ADA persistenti e circa l'1% presentava anticorpi neutralizzanti.

Meno dello 0,4% di pazienti ha mostrato risposte ADA ad alto titolo associate a ridotta esposizione ed efficacia. Inoltre c'è stato un paziente con malattia da siero e uno con reazione simile alla malattia da siero (<0.1%) associata con ADA ad alto titolo (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza osservato negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni negli studi clinici sulla dermatite atopica era simile a quello osservato negli adulti.

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

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

Effetti farmacodinamici

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

Negli studi clinici sull'asma, il trattamento con dupilumab riduceva significativamente il FeNO e le concentrazioni circolanti di eotassina-3, IgE totali, IgE allergene-specifica, TARC e periostina nei soggetti con asma rispetto al placebo. Queste riduzioni nei biomarcatori infiammatori di tipo 2 erano paragonabili nei regimi da 200 mg una volta ogni due settimane e 300 mg una volta ogni due settimane. Questi marcatori risultavano vicini alla soppressione massima dopo 2 settimane di trattamento, fatta eccezione per le IgE, che sono scese più lentamente. Questi effetti sono stati costanti per l'intera durata del trattamento.

Efficacia e sicurezza clinica nella dermatite atopica

Adolescenti con dermatite atopica

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

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

In questo studio, l'età media era pari a 14,5 anni, il peso medio era di 59,4 kg, il 41,0 % erano di sesso femminile, il 62,5% erano bianchi, il 15,1% erano asiatici e il 12,0% erano neri. Al basale, il 46,2% dei pazienti aveva un punteggio IGA basale di 3 (AD moderata), il 53,8% dei pazienti aveva un punteggio IGA basale di 4 (AD grave), il coinvolgimento BSA medio era 56,5% e il 42,4% dei pazienti avevano ricevuto immunosoppressori sistemici in precedenza. Inoltre, al basale, l'indice di gravità dell'eczema (Eczema Area and Severity Index, EASI) era 35,5, la media settimanale al basale della scala numerica di valutazione del prurito (Numerical Rating Scale, NRS) era 7,6, il punteggio medio al basale della scala di valutazione della dermatite atopica (SCORing Atopic Dermatitis, SCORAD) era 70,3, il punteggio medio al basale della valutazione dell'eczema orientata al paziente (Patient Oriented Eczema Measure, POEM) era 21,0 e il punteggio medio al basale dell'indice della qualità della vita nella dermatologia infantile (Children Dermatology Life Quality Index, CDLQI) era 13,6. Globalmente, il 92,0% di pazienti aveva almeno una comorbidità allergica; il 65,6% aveva rinite allergica, il 53,6% aveva asma e il 60,8% aveva allergie alimentari.

Gli endpoint co-primari sono stati la percentuale di pazienti con IGA 0 o 1 ("guarito" o "quasi guarito") con un miglioramento di almeno 2 punti e la percentuale di pazienti con un miglioramento di EASI-75 (almeno il 75% nell'EASI) alla settimana 16 rispetto al basale. Altri risultati valutati includevano la percentuale di pazienti con EASI-50 ed EASI-90 (miglioramento minimo del 50% o del 90% nell'EASI dal basale rispettivamente), riduzione del prurito misurata dalla scala numerica di valutazione del massimo prurito (Numerical Rating Scale, NRS) e la percentuale di variazione nella scala di valutazione della dermatite atopica (SCORing Atopic Dermatitis, SCORAD) alla settimana 16 rispetto al basale. Ulteriori endpoint secondari includevano la variazione media alla settimana 16 rispetto al basale nei punteggi POEM e CDLQI.

Risposta clinica

I risultati di efficacia alla settimana 16 per lo studio sulla dermatite atopica negli adolescenti sono presentati nella Tabella 4.

Tabella 4: Risultati di efficacia di dupilumab nello studio sulla dermatite atopica negli adolescenti alla settimana 16 (FAS)

	AD-1526(FAS) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (<60 kg) e 300 mg (≥60 kg) una volta ogni due settimane
Pazienti randomizzati	85^a	82^a
IGA 0 o 1 ^b , % responder ^c	2,4%	24,4%
EASI-50, % responder ^c	12,9%	61,0%
EASI-75, % responder ^c	8,2%	41,5%
EASI-90, % responder ^c	2,4%	23,2%
EASI, variazione % media dei LS rispetto al basale, (+/-SE)	-23,6% (5,49)	-65,9% (3,99)
SCORAD, variazione % rispetto al basale, media dei LS (+/-SE)	-17,6% (3,76)	-51,6% (3,23)
NRS prurito: variazione % della media dei LS rispetto al basale (+/-SE)	-19,0% (4,09)	-47,9% (3,43)
NRS del prurito (miglioramento > 4 punti), % responder ^c	4,8%	36,6%
BSA, variazione % rispetto al basale, media LS (+/-SE)	-11,7% (2,72)	-30,1% (2,34)
CDLQI, variazione rispetto al basale, media dei LS (+/-SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 (0,50)
CDLQI (miglioramento ≥6 punti), % di soggetti rispondenti	19,7%	60,6%
POEM, variazione rispetto al basale, media dei LS (+/-SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 (0,76)
POEM (miglioramento ≥6 punti), % di responder	9,5%	63,4%

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

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

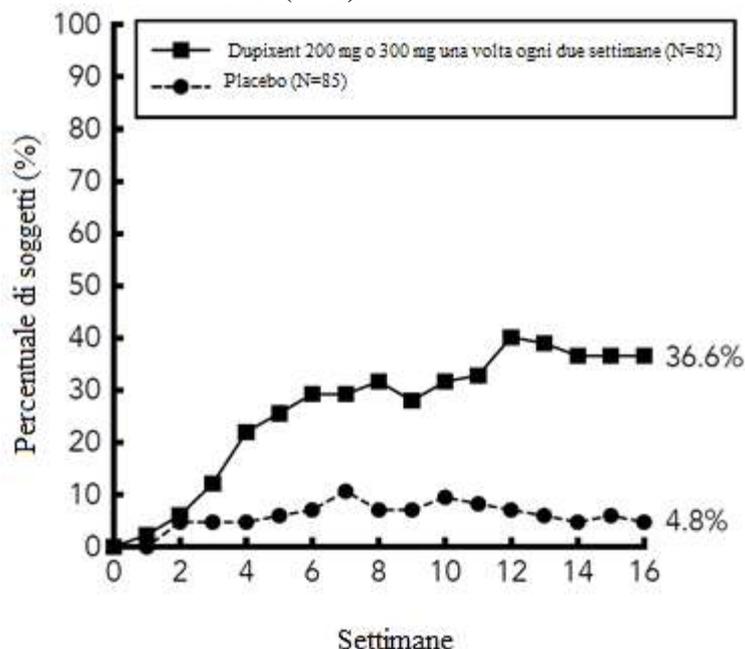
^c I pazienti che hanno ricevuto un "trattamento di salvataggio" o con dati mancanti sono stati considerati non responder (58,8% e 20,7% nel braccio placebo e nel braccio dupilumab, rispettivamente).

Tutti i valori $p < 0,0001$

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

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti randomizzati a dupilumab ha ottenuto un rapido miglioramento nella scala del prurito NRS rispetto a placebo (definito come miglioramento ≥ 4 punti sin dalla settimana 4; $p < 0,001$ nominale) e la percentuale di pazienti responder sulla scala del prurito NRS ha continuato ad aumentare durante tutto il periodo di trattamento (vedere figura 1). Il miglioramento del prurito sulla scala NRS si è verificato in concomitanza con il miglioramento di segni obiettivi di dermatite atopica.

Figura 1: Percentuale di pazienti adolescenti con miglioramento ≥ 4 punti nella scala del prurito NRS nello studio AD-1526^a (FAS)^b



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

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

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

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

Adulti con dermatite atopica

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

Efficacia e sicurezza clinica nell’asma

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

DRI12544 era uno studio di dose-ranging di 24 settimane che includeva 776 pazienti di età pari o superiore ai 18 anni. Dupilumab è stato valutato rispetto al placebo in pazienti adulti con asma da moderato a grave che assumevano un corticosteroide per via inalatoria a un dosaggio da medio ad alto e un beta-agonista ad azione prolungata. L’endpoint primario era la variazione del FEV₁ (L) rispetto al basale alla settimana 12. È stato anche determinato il tasso annualizzato di eventi di esacerbazione asmatica grave durante il periodo di

trattamento controllato con placebo di 24 settimane. I risultati sono stati valutati nella popolazione complessiva (indipendentemente da un livello minimo basale di eosinofili o di altri biomarcatori infiammatori di tipo 2) e nei sottogruppi in base alla conta degli eosinofili ematici al basale.

QUEST era uno studio di conferma di 52 settimane che includeva 1.902 pazienti di età pari o superiore ai 12 anni. Dupilumab rispetto al placebo è stato valutato in 107 pazienti adolescenti e 1.795 adulti con asma persistente che assumono corticosteroidi per via inalatoria (ICS) a un dosaggio da medio ad alto e un secondo farmaco di controllo. I pazienti che necessitano di un terzo farmaco di controllo sono stati ammessi a questo studio. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere 200 mg (N=631) o 300 mg (N=633) di Dupixent a settimane alterne (oppure 200 mg [N=317] o 300 mg [N=321] del placebo corrispondente a settimane alterne) dopo una dose iniziale di, rispettivamente, 400 mg, 600 mg o placebo. Gli endpoint primari erano il tasso annualizzato di eventi di esacerbazione grave durante il periodo controllato con placebo di 52 settimane e la variazione rispetto al basale del FEV₁ pre-broncodilatatore alla settimana 12 nella popolazione complessiva (indipendentemente da un livello basale minimo di eosinofili o di altri biomarcatori infiammatori di tipo 2) e nei sottogruppi in base alla conta degli eosinofili ematici e alla FeNO al basale.

VENTURE era uno studio di riduzione dei corticosteroidi orali (OCS) di 24 settimane su 210 pazienti con asma indipendentemente da un livello basale minimo di eosinofili o di altri biomarcatori di tipo 2 che richiedevano corticosteroidi per via orale una volta al giorno in aggiunta all'uso regolare di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, insieme a un farmaco di controllo aggiuntivo. Dopo l'ottimizzazione della dose di OCS durante il periodo di screening, i pazienti hanno ricevuto 300 mg di dupilumab (n=103) o di placebo (n=107) una volta ogni due settimane per 24 settimane dopo una dose iniziale di 600 mg o di placebo. I pazienti hanno continuato a ricevere il medicinale in corso per l'asma durante lo studio; tuttavia la dose di OCS è stata ridotta ogni 4 settimane durante la fase di riduzione dei OCS (settimana 4-20), pur mantenendo il controllo dell'asma. L'endpoint primario era la riduzione percentuale della dose di corticosteroidi orali valutata nella popolazione complessiva, basata su un confronto tra la dose di corticosteroidi orali dalla settimana 20 alla 24, che ha consentito un mantenimento del controllo dell'asma, e la dose ottimizzata in precedenza (al basale) di corticosteroidi orali.

I dati demografici e le caratteristiche al basale di questi 3 studi sono forniti nella Tabella 5 di seguito.

Tabella 5: Dati demografici e caratteristiche degli studi sull'asma al basale

Parametro	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n=210)
Età media (anni) (DS)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% femmine	63,1	62,9	60,5
% bianchi	78,2	82,9	93,8
Durata dell'asma (anni), media ± DS	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Mai stati fumatori, (%)	77,4	80,7	80,5
Media delle esacerbazioni nell'anno precedente ± DS	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Uso di ICS ad alto dosaggio (%) ^a	49,5	51,5	88,6
FEV ₁ (L) pre-dose al basale ± DS	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Percentuale media prevista del FEV ₁ al basale (%) (± DS)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% di reversibilità (± DS)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Punteggio medio ACQ-5 (± DS)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Punteggio medio AQLQ (± DS)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Percentuale globale di dermatite atopica nell'anamnesi medica (DA %, NP %, AR %)	72,9 (8,0, 10,6, 61,7)	77,7 (10,3, 12,7, 68,6)	72,4 (7,6, 21,0, 55,7)
FeNO media ppb (± DS)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% di pazienti con FeNO ppb ≥25 ≥50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
IgE medie totali UI/mL (± DS)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Conta eosinofila basale media (± DS) cellule/mcL	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% di pazienti con EOS ≥150 cellule/mcl ≥300 cellule/mcl	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

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

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

Esacerbazioni

Nella popolazione complessiva di DRI12544 e QUEST, i soggetti che hanno ricevuto dupilumab 200 mg o 300 mg a settimane alterne hanno registrato riduzioni significative nel tasso di esacerbazioni asmatiche gravi

rispetto al placebo. Si sono verificate riduzioni maggiori delle esacerbazioni nei soggetti con livelli più alti di biomarcatori infiammatori di tipo 2 al basale, come gli eosinofili ematici e il FeNO (Tabella 6 e 7).⁷

Tabella 6: Tasso di esacerbazioni gravi in DRI12544 e QUEST (livelli degli eosinofili ematici al basale ≥ 150 e ≥ 300 cellule/mcl)

Trattamento	Conta eosinofila al basale							
	≥ 150 cellule/mcl				≥ 300 cellule/mcl			
	Esacerbazioni per anno			Riduzione in %	Esacerbazioni per anno			Riduzione in %
N	Tasso (IC al 95%)	Rapporto tra tassi (IC al 95%)	N		Tasso (IC al 95%)	Rapporto tra tassi (IC al 95%)		
<i>Tutte le esacerbazioni gravi</i>								
Studio DRI12544								
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	120	0,29 (0,16, -0,53)	0,28 ^a (0,14, -0,55)	72%	65	0,30 (0,13, 0,68)	0,29 ^c (0,11, 0,76)	71%
Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane	129	0,28 (0,16, 0,50)	0,27 ^b (0,14, 0,52)	73%	64	0,20 (0,08, 0,52)	0,19 ^d (0,07, 0,56)	81%
Placebo	127	1,05 (0,69, 1,60)			68	1,04 (0,57, 1,90)		
Studio QUEST								
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	437	0,45 (0,37, 0,54)	0,44 ^e (0,34, 0,58)	56%	264	0,37 (0,29, 0,48)	0,34 ^e (0,24, 0,48)	66%
Placebo	232	1,01 (0,81, 1,25)			148	1,08 (0,85, 1,38)		
Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane	452	0,43 (0,36, 0,53)	0,40 ^e (0,31, 0,53)	60%	277	0,40 (0,32, 0,51)	0,33 ^e (0,23, 0,45)	67%
Placebo	237	1,08 (0,88, 1,33)			142	1,24 (0,97, 1,57)		

^a Valore p = 0,0003, ^b Valore p = 0,0001, ^c Valore p = 0,0116, ^d Valore p = 0,0024, ^e Valore p < 0,0001

Tabella 7: Tasso di esacerbazioni gravi in QUEST definito dai sottogruppi FeNO al basale

Trattamento	Esacerbazioni per anno			Percentuale di riduzione
	N	Tasso (IC al 95%)	Rapporto tra tassi (IC al 95%)	
FeNO \geq25 ppb				
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	299	0,35 (0,27, 0,45)	0,35 (0,25, 0,50) ^a	65%
Placebo	162	1,00 (0,78, 1,30)		
Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane	310	0,43 (0,35, 0,54)	0,39 (0,28, 0,54) ^a	61%
Placebo	172	1,12 (0,88, 1,43)		
FeNO \geq50 ppb				
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	119	0,33 (0,22, 0,48)	0,31 (0,18, 0,52) ^a	69%
Placebo	71	1,057 (0,72, 1,55)		
Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane	124	0,39 (0,27, 0,558)	0,31 (0,19, 0,49) ^a	69%
Placebo	75	1,27 (0,90, 1,80)		

^a Valore p <0,0001

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

Funzionalità polmonare

Sono stati osservati incrementi clinicamente significativi nel FEV₁ pre-broncodilatatore alla settimana 12 in DRI12544 e QUEST. Si sono verificati miglioramenti del FEV₁ maggiori nei soggetti con livelli più alti di biomarcatori infiammatori di tipo 2 al basale, come gli eosinofili ematici e il FeNO (Tabella 8 e 9).

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

Figura 2: Variazione media dal basale nel FEV₁ (L) pre-broncodilatatore nel tempo (eosinofili al basale ≥ 150 e ≥ 300 cellule/mcl e FeNO ≥ 25 ppb) in QUEST

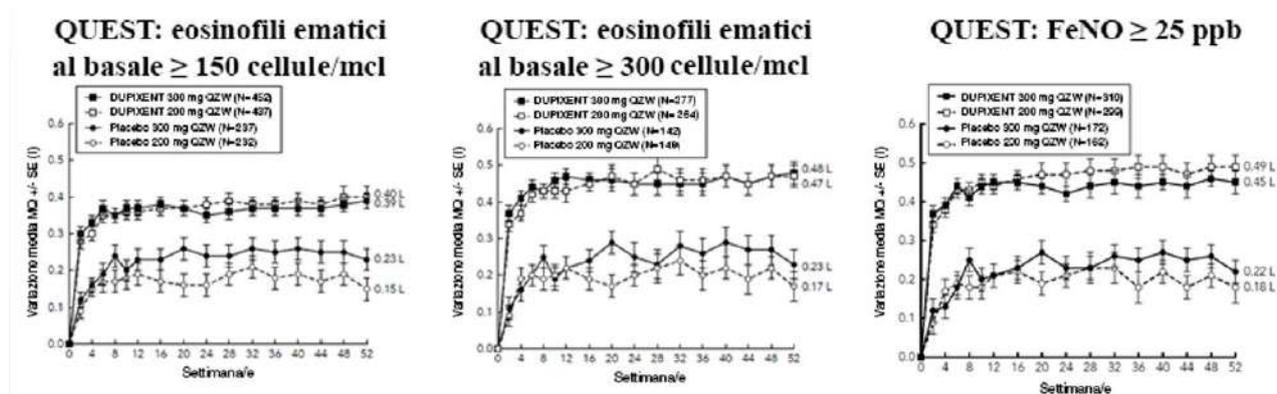


Tabella 8: Variazione media dal basale nel FEV₁ pre-broncodilatatore alla settimana 12 in DRI12544 e QUEST (livelli degli eosinofili ematici al basale ≥ 150 e ≥ 300 cellule/mcl)

Trattamento	Eosinofili ematici al basale					
	≥ 150 cellule/mcl			≥ 300 cellule/mcl		
	N	Δ medio dei LS dal basale L (%)	Media LS Differenza verso placebo (IC al 95%)	N	Δ medio dei LS dal basale L (%)	Media LS Differenza verso placebo (IC al 95%)
Studio DRI12544						
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	120	0,32 (18,25)	0,23 ^a (0,13, 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^c (0,11, 0,40)
Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane	129	0,26 (17,1)	0,18 ^b (0,08, 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06, 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
Studio QUEST						
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	437	0,36 (23,6)	0,17 ^e (0,11, 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^e (0,13, 0,29)

Placebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane	452	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09, 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16, 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^a Valore p <0,0001

^b Valore p = 0,0004

^c Valore p = 0,0008

^d Valore p = 0,0063

^e Valore p <0,0001

Tabella 9: Variazione media dal basale nel pre-broncodilatatore FEV₁ alle Settimane 12 e 52 in QUEST per sottogruppi FeNO al basale

Trattamento	N	Alla settimana 12		Alla settimana 52	
		Δ medio dei LS dal basale L (%)	Media LS Differenza rispetto al placebo (IC al 95%)	Δ medio dei LS dal basale L (%)	Media LS Differenza verso placebo (IC al 95%)
FeNO ≥25 ppb					
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	288	0,44 (29,0%)	0,23 (0,15, 0,31) ^a	0,49 (31,6%)	0,30 (0,22, 0,39) ^a
Placebo	157	0,21 (14,1%)		0,18 (13,2%)	
Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane	295	0,45 (29,8%)	0,24 (0,16, 0,31) ^a	0,45 (30,5%)	0,23 (0,15, 0,31) ^a
Placebo	167	0,21 (13,7%)		0,22 (13,6%)	
FeNO ≥50 ppb					
Dupilumab 200 mg una volta ogni due settimane	114	0,53 (33,5%)	0,30 (0,17, 0,44) ^a	0,59 (36,4%)	0,38 (0,24, 0,53) ^a
Placebo	69	0,23 (14,9%)		0,21 (14,6%)	
Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane	113	0,59 (37,6%)	0,39 (0,26, 0,52) ^a	0,55 (35,8%)	0,30 (0,16, 0,44) ^a
Placebo	73	0,19 (13,0%)		0,25 (13,6%)	

^a Valore p <0,0001

Sono stati analizzati gli endpoint secondari pre-specificati dei tassi di *responder* a ACQ-5 e AQLQ (S) a 24 settimane (DRI12544 e VENTURE) e a 52 settimane (QUEST). Il tasso di *responder* è stato definito come un miglioramento nel punteggio di almeno 0,5 (scala di intervallo 0-6 per ACQ-5 e 1-7 per AQLQ (S)). Sono stati osservati miglioramenti di ACQ-5 e AQLQ (S) a partire dalla settimana 2 e si sono mantenuti per 24 settimane nello studio DRI12544 e per 52 settimane nello studio QUEST. Risultati simili sono stati osservati in VENTURE. I risultati relativi al tasso di responder a ACQ-5 e AQLQ (S) nei pazienti con biomarcatori dell'inflammatione di tipo 2 elevati al basale nel QUEST alla settimana 52 sono illustrati nella Tabella 10.

Tabella 10: Tassi di responder a ACQ-5 e AQLQ(S) alla Settimana 52 in QUEST

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

Studio di riduzione dei corticosteroidi orali (VENTURE)

VENTURE ha valutato l'effetto di dupilumab sulla riduzione dell'uso di corticosteroidi orali (OCS) di mantenimento. Le caratteristiche al basale sono presentate nella Tabella 5. Tutti i pazienti erano in trattamento con corticosteroidi orali da almeno 6 mesi prima dell'inizio dello studio. L'uso medio al basale di corticosteroidi orali era di 11,75 mg nel gruppo placebo e di 10,75 mg nel gruppo che ha ricevuto dupilumab.

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

I risultati per VENTURE in base ai biomarcatori al basale sono presentati nella Tabella 11.

Tabella 11. Effetto di dupilumab sulla riduzione della dose dei OCS, VENTURE (livelli degli eosinofili ematici al basale ≥ 150 e ≥ 300 cellule/mcl e FeNO ≥ 25 ppb)

	EOS al basale ≥ 150 cellule/mcl		EOS al basale ≥ 300 cellule/mcl		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane N=81	Placebo N=69	Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane N=48	Placebo N=41	Dupilumab 300 mg una volta ogni due settimane N=57	Placebo N=57
Endpoint primario (settimana 24)						
Riduzione percentuale dei OCS rispetto al basale						
Riduzione percentuale media complessiva rispetto al basale (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Differenza (% [IC al 95%]) (Dupilumab rispetto a placebo)	29,39 ^b (15,67, 43,12)		36,83 ^b (18,94, 54,71)		34,53 ^b (19,08, 49,97)	
Riduzione percentuale mediana nella dose giornaliera di OCS rispetto al basale	100	50	100	50	100	50
Riduzione percentuale rispetto al basale						
100%	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
$\geq 90\%$	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
$\geq 75\%$	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
$\geq 50\%$	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
$> 0\%$	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
Nessuna riduzione o qualsiasi aumento della dose di OCS o uscita dallo studio	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Endpoint secondario (settimana 24)^a						
Percentuale di pazienti che raggiunge una riduzione della dose di OCS fino a < 5 mg/die	77	44	84	40	79	34
Odds ratio (IC al 95%)	4,29 ^c (2,04, 9,04)		8,04 ^d (2,71, 23,82)		7,21 ^b (2,69, 19,28)	

^a Stime del modello per regressione logistica

^b Valore p $< 0,0001$

^c Valore p = 0,0001

^d Valore p = 0,0002

Popolazione pediatrica

Un totale di 107 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con asma da moderato a grave è stato arruolato nello studio QUEST e ha ricevuto 200 mg (N=21) o 300 mg (N=18) di dupilumab (o placebo corrispondente a 200 mg [N=34] o 300 mg [N=34] del placebo corrispondente) a settimane alterne. L'efficacia rispetto alle esacerbazioni asmatiche gravi e alla funzionalità polmonare è stata osservata in adolescenti e adulti. Sono

stati osservati miglioramenti significativi nel FEV₁ (variazione media dei LS dal basale alla Settimana 12) per entrambe le dosi da 200 mg e 300 mg a settimane alterne (0,36 l e 0,27 l, rispettivamente). Nei pazienti in cura con la dose da 200 mg a settimane alterne si è registrata una riduzione del tasso di esacerbazioni gravi in linea con quella degli adulti. Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici (età inferiore ai 12 anni) con asma grave. Il profilo degli eventi avversi negli adolescenti è stato generalmente simile a quello degli adulti.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

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

Le concentrazioni allo stato stazionario sono state raggiunte alla Settimana 16 dopo la somministrazione di una dose iniziale di 600 mg seguita da 300 mg a settimane alterne. Negli studi clinici le concentrazioni di minima allo stato stazionario medio \pm SD (deviazione standard) sono comprese in un range da 60,3 \pm 35,1 mcg/ml a 79,9 \pm 41,4 mcg/ml per la dose di 300 mg e da 29,2 \pm 18,7 a 36,5 \pm 22,2 mcg/ml per la dose da 200 mg somministrate a settimane alterne.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Linearità/Non linearità

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

Popolazioni speciali

Sesso

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

Anziani

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

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

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

Razza

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

Insufficienza epatica

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

Insufficienza renale

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

Peso corporeo

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

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di dupilumab nei bambini (età inferiore ai 12 anni) con dermatite atopica non è stata studiata.

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Arginina cloridrato
Istidina
Polisorbato 80(E433)
Acetato di sodio triidrato
Acido acetico glaciale(E260)
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Se necessario, le siringhe o penne preriempite possono essere conservate a temperatura ambiente fino a 25°C per un massimo di 14 giorni. Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Se la confezione deve essere rimossa in modo permanente dal frigorifero, la data di rimozione deve essere trascritta sulla scatola esterna. Dopo averlo prelevato dal frigorifero, Dupixent deve essere utilizzato entro 14 giorni oppure smaltito.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Dupixent 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

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

Dimensioni della confezione:

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

Dupixent 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

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

Dimensioni della confezione:

- 1 penna preriempita
- 2 penne preriempite
- 3 penne preriempite
- 6 penne preriempite

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le istruzioni per la preparazione e la somministrazione di Dupixent in siringa o penna preriempita sono fornite nel foglio illustrativo.

La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro. Se la soluzione è torbida, presenta cambiamenti di colore o contiene materiale particellare visibile, non deve essere utilizzata.

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Parigi
Francia

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

EU/1/17/1229/009
EU/1/17/1229/010
EU/1/17/1229/011

EU/1/17/1229/012
EU/1/17/1229/013
EU/1/17/1229/014
EU/1/17/1229/015
EU/1/17/1229/016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 settembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

06/2020

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

DUPIXENT 300 MG

Dermatite atopica pazienti adulti: confezione: 300 mg - soluzione iniettabile - uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) con sistema di sicurezza - 2 ml (150 mg/ml) – 2 siringhe preriempite - A.I.C. n. 045676069/E. Classe di rimborsabilità: «H»; prezzo ex factory (IVA esclusa): € 1.280,00; prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 2.112,51. Sconto obbligatorio sul prezzo ex factory, da praticarsi alle strutture pubbliche del SSN, ivi comprese le strutture private accreditate sanitarie. Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: dermatologo (RNRL).

Dermatite atopica pazienti adolescenti: indicazione non ancora valutata ai fini della rimborsabilità e regime di fornitura – il medicinale non è dispensabile a carico SSN.

Asma: indicazione non ancora valutata ai fini della rimborsabilità e regime di fornitura – il medicinale non è dispensabile a carico SSN.

Rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP): indicazione non ancora valutata ai fini della rimborsabilità e regime di fornitura – il medicinale non è dispensabile a carico SSN.

DUPIXENT 200 MG

Asma: 1 siringa preriempita - AIC n. 045676095/E. Classe di rimborsabilità: C-nn (apposita sezione della classe C dedicata ai nuovi farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità, in virtù dell'art 12, comma 5 del DL 158/2012 convertito con modifiche dalla Legge 189/2012). Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 640,00; prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 1.480,01. Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: pneumologo, allergologo, immunologo (RRL).

Dermatite atopica pazienti adolescenti: indicazione non ancora valutata ai fini della rimborsabilità e regime di fornitura – il medicinale non è dispensabile a carico SSN.

