

## Dupixent

! M R (F)

### Sanofi AB

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 200 mg  
(klar till svagt opaliserande, färglös till svagt gul, saknar synliga partiklar)

Medel vid atopisk dermatit och/eller astma

### Aktiv substans:

Dupilumab

### ATC-kod:

D11AH05

Läkemedel från Sanofi AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Dupixent** injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 200 mg; injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 200 mg

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Subventioneras endast för 1. patienter med svår atopisk dermatit som på grund av otillräcklig effekt eller andra medicinska skäl saknar ytterligare behandlingsalternativ. 2. patienter med otillräckligt kontrollerad astma trots underhållsbehandling med högdos inhalationssteroider i kombination med ett annat läkemedel och: -som kännetecknas av förhöjda nivåer av eosinofiler och FeNO eller -antingen behandling med perorala kortikosteroider (OCS) i doser som ger ökad risk för biverkningar eller när OCS är kontraindicerat.*

Texten är baserad på produktresumé: 2024-11-04.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## Indikationer

Atopisk dermatit

Vuxna och ungdomar

Dupixent är indicerat för behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos vuxna och ungdomar (12 år och äldre) vilka är aktuella för systemisk behandling.

#### *Barn 6 månader till 11 år*

Dupixent är indicerat för behandling av svår atopisk dermatit hos barn 6 månader till 11 år vilka är aktuella för systemisk behandling.

### Astma

#### *Vuxna och ungdomar*

Dupixent är indicerat för vuxna och ungdomar (12 år och äldre), som tillägg till underhållsbehandling vid svår astma med typ 2 inflammation, som kännetecknas av förhöjda nivåer av eosinofiler och/eller förhöjd kväveoxidhalt i utandningsluften (FeNO), se avsnitt Farmakodynamik, som är otillräckligt kontrollerad trots hög dos inhalerad kortikosteroid (ICS) i kombination med ett annat läkemedel för underhållsbehandling.

#### *Barn 6 till 11 år*

Dupixent är indicerat för barn 6 till 11 år, som tillägg till underhållsbehandling vid svår astma med typ 2 inflammation, som kännetecknas av förhöjda nivåer av blodeosinofiler och/eller förhöjd kväveoxidhalt i utandningsluften (FeNO), se avsnitt Farmakodynamik, som är otillräckligt kontrollerad trots medel till hög dos inhalerad kortikosteroid (ICS) i kombination med ett annat läkemedel för underhållsbehandling.

### Eosinofil esofagit (EoE)

Dupixent är indicerat för behandling av eosinofil esofagit hos vuxna, ungdomar och barn från 1 års ålder som väger minst 15 kg och som inte fått tillräcklig effekt av, är intoleranta mot eller som inte lämpar sig för behandling med konventionella läkemedel (se avsnitt Farmakodynamik).

## **Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

## **Dosering**

Behandlingen ska initieras av vårdpersonal med erfarenhet inom diagnostik och behandling av de tillstånd som dupilumab är indicerat för (se avsnitt Indikationer).

### Dosering

#### *Atopisk dermatit*

#### Vuxna

Rekommenderad dos av dupilumab hos vuxna patienter är en initial dos på 600 mg (två injektioner á 300 mg), följt av 300 mg varannan vecka, administrerat som subkutan injektion.

#### Ungdomar (12 till 17 år)

Rekommenderad dos av dupilumab för ungdomar (12 till 17 år) anges i Tabell 1.

**Tabell 1: Dos av dupilumab för subkutan administrering hos ungdomar (12 till 17 år) med atopisk dermatit**

Patientens kroppsvikt	Initial dos	Efterföljande doser (varannan vecka)
mindre än 60 kg	400 mg (två 200 mg injektioner)	200 mg
60 kg eller mer	600 mg (två 300 mg injektioner)	300 mg

#### Barn 6 till 11 år

Rekommenderad dos av dupilumab för barn (6 till 11 år) anges i Tabell 2.

**Tabell 2: Dos av dupilumab för subkutan administrering till barn (6 till 11 år) med atopisk dermatit**

Patientens kroppsvikt	Initial dos	Efterföljande doser
15 kg till mindre än 60 kg	300 mg (en 300 mg injektion) dag 1, följt av 300 mg dag 15	300 mg var fjärde vecka*, med start 4 veckor efter dos dag 15
60 kg eller mer	600 mg (två 300 mg injektioner)	300 mg varannan vecka

\* Dosen kan ökas till 200 mg varannan vecka hos patienter med en kroppsvikt på 15 kg till mindre än 60 kg baserat på läkares bedömning.

#### Barn 6 månader till 5 år

Rekommenderad dos av dupilumab för barn (6 månader till 5 år) anges i Tabell 3.

**Tabell 3: Dos av dupilumab för subkutan administrering till barn (6 månader till 5 år) med atopisk dermatit**

Patientens kroppsvikt	Initial dos	Efterföljande doser
5 kg till mindre än 15 kg	200 mg (en 200 mg injektion)	200 mg var fjärde vecka
15 kg till mindre än 30 kg	300 mg (en 300 mg injektion)	300 mg var fjärde vecka

Dupilumab kan användas med eller utan topikala kortikosteroider. Topikala calcineurinhämmare kan användas, men ska reserveras endast för problemområden såsom ansikte, hals, samt intertriginösa och genitalla områden.

Man bör överväga att avbryta behandlingen hos patienter där ingen effekt uppvisats efter 16 veckors behandling för atopisk dermatit. Vissa patienter med initial partiell effekt kan senare uppnå förbättring med fortsatt behandling efter längre än 16 veckor. Om behandling med dupilumab måste avbrytas, kan återinsättande av behandlingen fortfarande vara framgångsrik.

#### *Astma*

#### Vuxna och ungdomar

Den rekommenderade dosen av dupilumab för vuxna och ungdomar (12 år och äldre) är:

- En initial dos på 400 mg (två 200 mg injektioner) följt av 200 mg varannan vecka administrerat som subkutan injektion.
- För patienter med svår astma och som får orala kortikosteroider eller för patienter med svår astma och komorbid måttlig till svår atopisk dermatit, eller till vuxna med komorbid svår kronisk rinosinuit med näspolyper, en initial dos på 600 mg (två 300 mg injektioner), följt av 300 mg varannan vecka administrerad som subkutan injektion.

### Barn 6 till 11 år

Rekommenderad dos av dupilumab för barn (6 till 11 år) anges i Tabell 4.

**Tabell 4: Dos av dupilumab för subkutan administrering till barn (6 till 11 år) med astma**

Kroppsvikt	Initial dos och efterföljande doser
15 kg till mindre än 30 kg	300 mg var fjärde vecka
30 kg till mindre än 60 kg	200 mg varannan vecka eller 300 mg var fjärde vecka
60 kg eller mer	200 mg varannan vecka

För barn (6 till 11 år) med astma och komorbid svår atopisk dermatit, enligt godkänd indikation, ska den rekommenderade dosen följa tabell 2.

Patienter som får samtidiga orala kortikosteroider kan minska sin steroiddos när klinisk förbättring med dupilumab har inträffat (se avsnitt Farmakodynamik). Minskningen av steroiddosen bör ske gradvis (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dupilumab är avsedd för långtidsbehandling. Behovet av fortsatt behandling bör övervägas åtminstone på årsbasis, baserat på läkarens bedömning av patientens grad av astmakontroll.

### *Eosinofil esofagit (EoE)*

Rekommenderad dos av dupilumab för vuxna, ungdomar och barn (1 år och äldre), som väger minst 15 kg, anges i tabell 5.

**Tabell 5: Dos av dupilumab för subkutan administrering hos vuxna, ungdomar och barn (1 år och äldre) med EoE**

Kroppsvikt	Dos
15 kg till mindre än 30 kg	200 mg varannan vecka
30 kg till mindre än 40 kg	300 mg varannan vecka
40 kg eller mer	300 mg varje vecka

Dupilumab är avsedd för långtidsbehandling.

### Missad dos

Om en dos som ges varje vecka missas, administrera dosen så snart som möjligt och starta ett nytt schema baserat på detta datum.

Om en dos som ges varannan vecka missas, administrera injektionen inom 7 dagar efter den missade dos en och fortsätt sedan behandlingen enligt patientens ursprungliga schema. Om den missade dosen inte administreras inom 7 dagar, vänta till nästa dos enligt det ursprungliga schemat.

Om en dos som ges var fjärde vecka missas, administrera injektionen inom 7 dagar efter den missade dos och fortsätt sedan behandlingen enligt patientens ursprungliga schema. Om den missade dosen inte administreras inom 7 dagar, administrera dosen och starta ett nytt schema baserat på detta datum.

### Särskilda patientgrupper

#### *Äldre*

Ingen dosjustering rekommenderas för äldre ( $\geq 65$  år) patienter (se avsnitt Farmakokinetik).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs hos patienter med mildt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Mycket begränsade data finns tillgängliga för patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

#### *Kroppsvikt*

Ingen dosjustering rekommenderas utifrån kroppsvikt för patienter med astma (12 år och äldre) eller hos vuxna med atopisk dermatit (se avsnitt Farmakokinetik).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt av dupilumab för barn med atopisk dermatit under 6 månader har inte fastställts. Säkerhet och effekt av dupilumab för barn med en kroppsvikt  $< 5$  kg har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Säkerheten och effekten av dupilumab hos barn med svår astma under 6 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Säkerhet och effekt av dupilumab för barn med eosinofil esofagit under 1 år, eller med en kroppsvikt  $< 15$  kg, har inte fastställts.

### Administreringsätt

#### Subkutan användning

Den förfyllda injektionspennan med dupilumab är avsedd för användning till vuxna och barn från 2 års ålder. Den förfyllda sprutan med dupilumab är avsedd för användning till vuxna och barn från 6 månaders ålder. Den förfyllda injektionspennan med dupilumab är inte avsedd för användning till barn under 2 år.

Dupilumab administreras genom subkutan injektion i lår eller buk, förutom området 5 cm närmast naveln. Om någon annan ger injektionen kan även överarmen användas.

Varje förfylld spruta eller förfylld injektionspenna är endast för engångsbruk.

För indikationer som kräver en initialdos om 400 mg ska två på varandra följande injektioner á 200 mg ges på olika administreringsställen.

Det rekommenderas att växla administreringsställe för varje injektion. Dupilumab ska inte injiceras i hud som är öm, skadad eller har blåmärken eller ärr.

En patient kan själv injicera dupilumab, alternativt kan injektionen ges av ansvarig vuxen för patienten om vårdpersonalen bedömer att så är lämpligt. Innan användning ska lämplig utbildning ges till patienten och/eller ansvarig vuxen om hur dupilumab förbereds och administreras i enlighet med avsnittet "Användaranvisning" i slutet av bipacksedeln. Till barn 12 år och äldre rekommenderas att dupilumab administreras av eller under uppsikt av en vuxen. Till barn från 6 månader till yngre än 12 år ska dupilumab ges av en ansvarig vuxen.

## Varningar och försiktighet

### Spårbarhet

För att underlätta spårbarheten av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

### Akuta exacerbationer av astma eller KOL

Dupilumab ska inte användas för att behandla akuta symtom på eller akuta exacerbationer av astma eller KOL.

Dupilumab ska inte användas för att behandla akut bronkospasm eller status asthmaticus.

### Kortikosteroider

Systemiska, topikala eller inhalerade kortikosteroider bör inte avbrytas plötsligt vid initiering av behandling med dupilumab. Minskning av kortikosteroiddos, om så är lämpligt, bör vara gradvis och utföras under överinseende av läkare. Minskad kortikosteroiddos kan associeras med systemiska abstinenssymptom och/eller synliggöra tillstånd som tidigare undertryckts genom systemisk kortikosteroidbehandling.

Biomarkörer av typ 2-inflammation kan undertryckas genom systemisk kortikosteroidanvändning. Detta bör beaktas för att fastställa typ 2-status hos patienter som får orala kortikosteroider (se avsnitt Farmakodynamik).

### Överkänslighet

Om en systemisk överkänslighetsreaktion (omedelbar eller fördröjd) uppstår, ska administreringen av dupilumab omedelbart upphöra och lämplig behandling insättas. Fall av anafylaktisk reaktion, angioödem och serumsjuka/serumsjukeliknande reaktion har rapporterats. Anafylaktiska reaktioner och angioödem har inträffat från minuter till upp till sju dagar efter injektionen av dupilumab (se avsnitt Biverkningar).

### Eosinofila tillstånd

Fall av eosinofil lunginflammation och fall av vaskulit i samband med eosinofil granulomatös polyangit (EGPA) har rapporterats för dupilumab hos vuxna patienter som deltog i utvecklingsprogrammet för astma. Fall av vaskulit i samband med EGPA har rapporterats för dupilumab och placebo hos vuxna patienter med komorbid astma i utvecklingsprogrammet för kronisk rinosinuit med näspolyper. Läkare ska vara observanta på vaskulära utslag, förvärrade lungsymtom, hjärtkomplikationer och/eller neuropati som visas hos patienter med eosinofili. Patienter som behandlas för astma kan förekomma med allvarlig systemisk eosinofili som ibland uppvisar kliniska egenskaper för eosinofil lunginflammation eller vaskulit i överensstämmelse med eosinofil granulomatös polyangit, tillstånd som ofta behandlas med systemisk kortikosteroidbehandling. Dessa händelser brukar, men inte alltid, vara förknippade med minskningen av oral kortikosteroidbehandling.

## Helmintinfektion

Patienter med känd helmintinfektion var exkluderade från att delta i kliniska studier. Dupilumab kan påverka immunsvaret mot helmintinfektioner genom hämning av IL-4/IL-13-signaler. Patienter med tidigare kända helmintinfektioner ska behandlas mot dem innan dupilumab sätts in. Om patienter blir infekterade under behandling med dupilumab och inte svarar på anti-helmintbehandling ska dupilumab-behandlingen avbrytas tills infektionen upphör. Fall av enterobiasis har rapporterats hos barn 6-11 år som deltog i utvecklingsprogrammet för pediatrik astma (se avsnitt Biverkningar).

## Konjunktivit och keratitrelaterade reaktioner

Konjunktivit och keratitrelaterade händelser har rapporterats med dupilumab, främst hos patienter med atopisk dermatit. Vissa patienter rapporterade synstörningar (t.ex. dimsyn) associerade med konjunktivit eller keratit (se avsnitt Biverkningar).

Patienter ska uppmanas att rapportera nya eller förvärrade ögonsymtom till sin vårdgivare. Patienter som behandlas med dupilumab och utvecklar konjunktivit som inte botas med standardbehandling eller utvecklar tecken och symtom som tyder på keratit kan efter behov genomgå en oftalmologisk undersökning (se avsnitt Biverkningar).

## Patienter med astmakomorbiditet

Patienter som får dupilumab som också har astmakomorbiditet ska inte justera eller avsluta astmabehandlingen utan att först konsultera sin läkare. Patienter med astmakomorbiditet ska följas noga efter avslutad dupilumab-behandling.

## Vaccinationer

Samtidig användning av levande och levande försvagade vacciner med dupilumab ska undvikas, eftersom klinisk säkerhet och effekt inte har fastställts. Det rekommenderas att patienterna vaccineras med levande och levande försvagade formuleringar i överensstämmelse med gällande riktlinjer för immunisering före behandling med dupilumab. Kliniska data finns inte tillgängliga som stöd för mer detaljerade anvisningar för administrering av levande eller levande försvagade vacciner hos patienter som behandlas med dupilumab. Immunsvaret mot Tdap-vaccin och meningokock-polysackarid-vaccin har utvärderats (se avsnitt Interaktioner).

## Innehåll av natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 200 mg dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## Polysorbat 80 (E433)

Detta läkemedel innehåller 2,28 mg polysorbat 80 per dos på 200 mg (1,14 ml). Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

## **Interaktioner**

Immunsvaret vid vaccination utvärderades i en studie där patienter med atopisk dermatit behandlades med 300 mg dupilumab en gång i veckan i 16 veckor. Efter 12 veckor med dupilumab-behandling fick patienterna tetanus-difteri-kikhostevaccin (T-cellsberoende), och ett meningokock-polysackarid-vaccin (T-cellsberoende) och immunsvaret utvärderades 4 veckor senare. Antikroppssvaret mot både

tetanusvaccin och meningokock-polysackarid-vaccin var liknande i dupilumab-gruppen och placebogrupper. I studien sågs inga interaktioner mellan något av de icke-levande vacciner och dupilumab.

Patienter som behandlas med dupilumab kan därför samtidigt få inaktiverade eller icke-levande vaccinationer. För information om levande vacciner, se avsnitt Varningar och försiktighet.

I en klinisk studie på patienter med atopisk dermatit utvärderades dupilumabs effekter på CYP-substrats farmakokinetik (PK). Insamlade data indikerade inte några kliniskt relevanta effekter av dupilumab på aktiviteten av CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP2C9.

Det förväntas inte att dupilumab har någon effekt på farmakokinetiken för samtidigt administrerade läkemedel. Baserat på populationsanalysen hade vanligen samadministrerade läkemedel inte någon effekt på farmakokinetiken för dupilumab hos patienter med måttlig till svår astma.

## Graviditet

Det finns begränsat med data från användning av dupilumab hos gravida kvinnor. Djurstudier indikerar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter avseende reproduktiv toxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Dupilumab ska användas under graviditet endast om den potentiella nyttan överväger de potentiella riskerna för fostret.

## Amning

Det är okänt om dupilumab utsöndras i bröstmjölk eller absorberas systemiskt efter intag. Ett beslut angående avslutande av amning eller dupilumab-behandling måste tas med hänsyn till nyttan med amning för barnet jämfört med nyttan med behandling för kvinnan.

## Fertilitet

Djurstudier visade ingen försämring av fertiliteten (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

## Trafik

Dupilumab har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna vid atopisk dermatit, astma och kronisk rinosinuit med näspolyper var reaktioner vid injektionsstället (inkluderar erytem, ödem, pruritus, smärta och svullnad), konjunktivit, allergisk konjunktivit, artralgi, oral herpes och eosinofili. En ytterligare biverkning i form av blåmärke vid injektionsstället rapporterades vid eosinofil esofagit och KOL. Ytterligare biverkningar i form av förhårdnad vid injektionsstället, utslag vid injektionsstället och dermatit vid injektionsstället rapporterades vid KOL. Sällsynta fall av serumsjuka, serumsjukeliknande reaktion, anafylaktisk reaktion och ulcerös keratit har rapporterats (se avsnitt Varningar och försiktighet).

### Tabell över biverkningar

De säkerhetsdata för dupilumab som presenteras i tabell 6 erhöles huvudsakligen från 12 randomiserade, placebokontrollerade studier hos patienter med atopisk dermatit, astma och kronisk rinosinuit med



näspolyper. I dessa studier behandlades 4206 patienter med dupilumab och 2326 patienter med placebo under kontrollperioden, och de representerar den allmänna säkerhetsprofilen för dupilumab.

I tabell 6 listas de biverkningar som observerades i kliniska studier och/eller efter marknadsintroduktion, indelat efter organsystem och frekvens, och delas in enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 6: Lista över biverkningar**

MedDRA Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
<i>Infektioner och infestationer</i>	Vanliga	Konjunktivit* Oral herpes*
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Vanliga	Eosinofili
<i>Immunsystemet</i>	Mindre vanliga	Angioödem <sup>#</sup>
	Sällsynta	Anafylaktisk reaktion Serumsjuka Serumsjukeliknande reaktioner
<i>Ögon</i>	Vanliga	Allergisk konjunktivit*
	Mindre vanliga	Keratitis* <sup>#</sup> Blefarit* <sup>†</sup> Ögonpruritus* <sup>†</sup> Torra ögon* <sup>†</sup>
	Sällsynta	Ulcerös keratitis* <sup>†#</sup>
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Mindre vanliga	Utslag i ansiktet <sup>#</sup>
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>	Vanliga	Artralgi <sup>#</sup>
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</i>	Vanliga	Reaktioner vid injektionsstället (inkluderar erytem, ödem, pruritus, smärta, svullnad och blåmärke)
*Ögonsjukdomar och oral herpes uppträdde främst i studier på atopisk dermatit.		
<sup>†</sup> Frekvensen för ögonpruritus, blefarit och torra ögon var vanliga och ulcerös keratitis mindre vanlig i studier på atopisk dermatit.		
<sup>#</sup> Från rapportering efter marknadsintroduktion.		

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

##### *Överkänslighet*

Fall av anafylaktisk reaktion, angioödem och serumsjuka/serumsjukeliknande reaktion har rapporterats efter administrering av dupilumab (se avsnitt Varningar och försiktighet).

##### *Konjunktivit och keratitrelaterade reaktioner*

I atopisk dermatit-studier uppkom konjunktivit och keratit oftare hos patienter med atopisk dermatit som fick dupilumab jämfört med placebo. De flesta patienter med konjunktivit eller keratit återhämtade sig eller återhämtade sig under behandlingsperioden. I den öppna utvidgade långtidsstudien med patienter med

atopisk dermatit (AD-1225) var frekvensen konjunktivit och keratit efter 5 år liknande den i dupilumab-armen i de placebokontrollerade atopisk dermatit-studierna.

Bland astmapatienter och KOL-patienter var frekvensen av konjunktivit och keratit låg och i motsvarande nivå för dupilumab och placebo. Hos patienter med kronisk rinosinuit med näspolyper och prurigo nodularis var frekvensen av konjunktivit högre för dupilumab än med placebo, fastän lägre än vad som observerats hos patienter med atopisk dermatit. Det rapporterades inga fall av keratit i utvecklingsprogrammen för kronisk rinosinuit med näspolyper eller prurigo nodularis. Bland patienter med eosinofil esofagit var frekvensen av konjunktivit låg och på jämförbar nivå mellan dupilumab och placebogrupperna. Det rapporterades inga fall av keratit i utvecklingsprogrammet för eosinofil esofagit (se avsnitt Varningar och försiktighet).

#### *Eczema herpeticum*

Eczema herpeticum rapporterades hos <1 % i dupilumab-grupperna och hos <1 % i placebogruppen i 16-veckors monoterapi-studierna på vuxna vid atopisk dermatit. I den 52-veckors dupilumab + TCS-studien på vuxna vid atopisk dermatit rapporterades eczema herpeticum hos 0,2 % i gruppen med dupilumab + TCS och hos 1,9 % i gruppen med placebo + TCS. Dessa frekvenser var stabila över 5 år i den öppna utvidgade långtidsstudien (AD-1225).

#### *Eosinofili*

Dupilumab-behandlade patienter hade en större genomsnittlig initial ökning från baslinjen i eosinofilantal jämfört med patienter behandlade med placebo i indikationerna atopisk dermatit, astma och kronisk rinosinuit med näspolyper och KOL. Eosinofilantalet sjönk till nära baslinjenivåerna under studiebehandling och återgick till baslinjen under den öppna förlängda säkerhetsstudien på astma (TRAVERSE). De genomsnittliga nivåerna av eosinofiler i blod minskade till under baslinjen till vecka 20 och bibehölls upp till 5 år i den öppna utvidgade långtidsstudien (AD-1225). Jämfört med placebo sågs ingen ökning i det genomsnittliga antalet eosinofiler i blod vid prurigo nodularis (PRIME och PRIME2). Medel- och mediannivåer av eosinofiler i blod sjönk till nära baslinjenivåerna eller bibehölls under baslinjenivåerna vid eosinofil esofagit och KOL (BOREAS och NOTUS) under studiebehandling.

Behandlingsframkallad eosinofili ( $\geq 5000$  celler/ $\mu\text{l}$ ) rapporterades hos < 3 % för de patienter som behandlades med dupilumab och <0,5 % för placebobehandlade patienter (SOLO1-, SOLO2-, AD-1021-, DRI12544-, QUEST- och VOYAGE; SINUS-24 och SINUS-52, PRIME- och PRIME2-studierna; TREET del A- och B; BOREAS och NOTUS).

Behandlingsframkallad eosinofili ( $\geq 5000$  celler/ $\mu\text{l}$ ) rapporterades hos 8,4 % för de patienter som behandlades med dupilumab och 0 % för placebobehandlade patienter i studien AD-1539, med medianantal eosinofiler som sjönk till under baslinjen i slutet av behandlingsperioden.

#### *Infektioner*

I de 16 veckor långa kliniska monoterapistudierna på vuxna med atopisk dermatit rapporterades allvarliga infektioner hos 1,0 % av patienterna som behandlades med placebo och 0,5 % av patienterna som behandlades med dupilumab. I 52-veckors studien CHRONOS på vuxna med atopisk dermatit rapporterades allvarliga infektioner hos 0,6 % av patienterna som behandlades med placebo och 0,2 % av patienterna som behandlades med dupilumab. Frekvensen allvarliga infektioner var stabila efter 5 år i den öppna utvidgade långtidsstudien (AD-1225).

Ingen ökning i total incidens av infektioner observerades för dupilumab jämfört med placebo i säkerhetssammanställningen av kliniska studier på astma. I 24-veckors säkerhetssammanställningen rapporterades allvarliga infektioner hos 1,0 % av patienterna som behandlades med dupilumab och hos

1,1 % av patienterna som behandlades med placebo. I 52-veckors studien QUEST rapporterades allvarliga infektioner hos 1,3 % av patienterna som behandlades med dupilumab och hos 1,4 % av patienterna som behandlades med placebo.

Ingen ökning i total incidens av infektioner observerades för dupilumab jämfört med placebo i säkerhetssammanställningen av kliniska studier av kronisk rinosinuit med näspolyper. I 52-veckors studien SINUS-52 rapporterades allvarliga infektioner hos 1,3 % av patienterna som behandlades med dupilumab och hos 1,3 % av patienterna som behandlades med placebo.

Ingen ökning i total incidens av infektioner observerades för dupilumab jämfört med placebo i säkerhetssammanställningen av kliniska studier av prurigo nodularis. I säkerhetssammanställningen rapporterades allvarliga infektioner hos 1,3 % av patienterna som behandlades med dupilumab och hos 1,3 % av patienterna som behandlades med placebo.

Den totala incidensen av infektioner var numeriskt högre med dupilumab (32,0 %) jämfört med placebo (24,8 %) i 24-veckors säkerhetssammanställningen för TREET-studierna (del A och B) på eosinofil esofagit. Den totala incidensen av infektioner var numeriskt högre med placebo (41,2 %) jämfört med dupilumab (35,8 %) i studien EoE KIDS (del A) på eosinofil esofagit. I 24-veckors säkerhetssammanställningen för TREET-studierna (del A och B) på eosinofil esofagit rapporterades allvarliga infektioner hos 0,5 % av patienterna som behandlades med dupilumab och hos 0 % av patienterna som behandlades med placebo. Inga allvarliga infektioner rapporterades i studien EoE KIDS (del A). Övre luftvägsinfektioner som omfattade flera termer (inklusive, men inte begränsat till; covid-19, sinuit och övre luftvägsinfektion) var numeriskt högre med dupilumab (17,2 %) jämfört med placebo (10,3 %) i EoE TREET-studierna (del A och B) på eosinofil esofagit och med dupilumab (26,9 %) jämfört med placebo (20,6 %) i studien EoE KIDS (del A).

Ingen ökning i den totala incidensen av infektioner observerades med dupilumab jämfört med placebo i säkerhetssammanställningen för kliniska studier av KOL. Allvarliga infektioner rapporterades hos 4,9 % av patienterna som behandlades med dupilumab och hos 4,8 % av patienterna som behandlades med placebo.

### *Immunogenicitet*

Som för alla terapeutiska proteiner finns risk för immunogenicitet med dupilumab.

ADA (anti-läkemedelsantikropp) -svar associerades generellt sett inte med påverkan på dupilumabs exponering, säkerhet eller effekt.

Ungefär 5 % av patienterna med atopisk dermatit, astma eller kronisk rinosinuit med näspolyper som fick dupilumab 300 mg varannan vecka i 52 veckor utvecklade ADA mot dupilumab; ungefär 2 % uppvisade beständigt ADA-svar och ungefär 2 % hade neutraliserande antikroppar. Liknande resultat sågs hos vuxna patienter med prurigo nodularis som fick dupilumab 300 mg varannan vecka i 24 veckor, pediatrika patienter (6 månader till 11 år) med atopisk dermatit som fick antingen dupilumab 200 mg varannan vecka, 200 mg var fjärde vecka eller 300 mg var fjärde vecka i 16 veckor och för patienter (6 till 11 år) med astma som fick dupilumab 100 mg varannan vecka eller 200 mg varannan vecka i 52 veckor. Liknande ADA-svar sågs hos vuxna patienter med atopisk dermatit som behandlades med dupilumab i upp till 5 år i den öppna utvidgade långtidsstudien (AD-1225).

Ungefär 16 % av ungdomarna med atopisk dermatit som fick dupilumab 300 mg eller 200 mg varannan vecka i 16 veckor utvecklade antikroppar mot dupilumab; ungefär 3 % uppvisade beständigt ADA-svar, och ungefär 5 % hade neutraliserande antikroppar.

Ungefär 9 % av patienterna med astma som fick dupilumab 200 mg varannan vecka i 52 veckor utvecklade antikroppar mot dupilumab; ungefär 4 % uppvisade beständigt ADA-svar och ungefär 4 % hade neutraliserande antikroppar.

Ungefär 1 % av patienterna i åldern 1 år och äldre med eosinofil esofagit som behandlades med dupilumab 300 mg varje vecka ( $\geq 40$  kg), 300 mg varannan vecka ( $\geq 30$  till  $< 60$  kg), 200 mg varannan vecka ( $\geq 15$  till  $< 30$  kg), eller 100 mg varannan vecka ( $\geq 5$  till  $< 15$  kg) i 52 veckor utvecklade antikroppar mot dupilumab; ADA-svaren var varken beständiga eller neutraliserande.

Ungefär 8 % av patienterna med KOL som fick dupilumab 300 mg varannan vecka i 52 veckor utvecklade antikroppar mot dupilumab; ungefär 3 % uppvisade beständigt ADA-svar och ungefär 3 % hade neutraliserande antikroppar.

Oavsett ålder eller population var upp till 7 % av patienterna i placebogrupporna positiva för antikroppar mot dupilumab; upp till 3 % uppvisade beständig ADA-respons och upp till 2 % hade neutraliserande antikroppar.

Mindre än 1 % av patienterna som fick dupilumab enligt godkända dosscheman uppvisade höga nivåer av ADA-svar associerat med minskad exponering och effekt. Dessutom fick en patient serumsjuka och en serumsjukeliknande reaktion ( $<0,1$  %) som var associerat med höga ADA-nivåer (se avsnitt Varningar och försiktighet).

### Pediatrik population

#### *Atopisk dermatit*

##### Ungdomar (12 till 17 år)

Säkerheten hos dupilumab utvärderades i en studie på 250 patienter i åldern 12 till 17 år med måttlig till svår atopisk dermatit (AD-1526). Säkerhetsprofilen för dupilumab hos dessa patienter följdes upp vecka 16 och var jämförbar med den säkerhetsprofil från studier på vuxna med atopisk dermatit.

##### Barn 6 till 11 år

Säkerheten hos dupilumab utvärderades i en studie på 367 patienter i åldern 6 till 11 år med svår atopisk dermatit (AD-1652). Säkerhetsprofilen för dupilumab med samtidig TCS hos dessa patienter följdes upp vecka 16 och var jämförbar med säkerhetsprofilen från studier på vuxna och ungdomar med atopisk dermatit.

##### Barn 6 månader till 5 år

Säkerheten hos dupilumab med samtidig TCS utvärderades i en studie på 161 patienter i åldern 6 månader till 5 år med måttlig till svår atopisk dermatit, inklusive en subgrupp av 124 patienter med svår atopisk dermatit (AD-1539). Säkerhetsprofilen för dupilumab med samtidig TCS hos dessa patienter följdes upp vecka 16 och var jämförbar med säkerhetsprofilen från studier på vuxna och pediatrika patienter i åldern 6 till 17 år med atopisk dermatit.

##### Atopisk dermatit på händer och fötter

Säkerheten hos dupilumab utvärderades hos 27 pediatrika patienter i åldern 12 till 17 år med måttlig till svår atopisk dermatit på händer och fötter (AD-1924). Säkerhetsprofilen för dupilumab hos dessa patienter följdes upp vecka 16 och överensstämde med säkerhetsprofilen från studier på vuxna och pediatrika patienter i åldern 6 månader och äldre med måttlig till svår atopisk dermatit.

## *Astma*

### Ungdomar (12 till 17 år)

Totalt 107 ungdomar i åldern 12 till 17 år med astma inkluderades i den 52-veckor långa studien QUEST. Observerad säkerhetsprofil liknade den hos vuxna.

Den långsiktiga säkerheten för dupilumab bedömdes på 89 ungdomar som inkluderades i en öppen förlängningsstudie på måttlig till svår astma (TRAVERSE). I denna studie följdes patienter i upp till 96 veckor. Säkerhetsprofilen för dupilumab i TRAVERSE överensstämde med den säkerhetsprofil som observerades i pivotala astmaundersökningar med upp till 52 veckors behandling.

### Barn 6 till 11 år

Hos barn i åldern 6 till 11 år med måttlig till svår astma (VOYAGE) rapporterades även biverkningen enterobiasis hos 1,8 % (5 patienter) i dupilumabgruppen och ingen i placebogruppen. Alla fall av enterobiasis var lindriga till måttliga och patienter återhämtade sig med antihelminthbehandling utan att behandlingen med dupilumab avbröts.

Hos barn i åldern 6 till 11 år med måttlig till svår astma rapporterades eosinofili (blodeosinofiler  $\geq 3000$  celler/ $\mu$ l eller som av prövaren bedömd som en biverkning) i 6,6 % av dupilumabgruppen och 0,7 % i placebogruppen. De flesta fall av eosinofili var milda till måttliga och inte associerade med kliniska symtom. Dessa fall var övergående, minskade med tiden och ledde inte till att behandlingen med dupilumab avbröts.

Den långsiktiga säkerheten för dupilumab bedömdes i en öppen förlängningsstudie (EXCURSION) på barn 6 till 11 år med måttlig till svår astma som tidigare hade deltagit i VOYAGE. Av de 365 patienter som inkluderades i EXCURSION fullföljde 350 patienter en 52 veckors behandling och 228 patienter en kumulativ behandling i 104 veckor (VOYAGE och EXCURSION). Den långsiktiga säkerhetsprofilen för dupilumab i EXCURSION överensstämde med den säkerhetsprofil som observerades i den pivotala astmastudien (VOYAGE) vid 52 veckors behandling.

### *Eosinofil esofagit*

Totalt 99 ungdomar i åldern 12 till 17 år med eosinofil esofagit inkluderades i TREET-studierna (del A och B). Den observerade säkerhetsprofilen var liknande den som setts hos vuxna.

### Långsiktig säkerhet

#### *Atopisk dermatit*

Säkerhetsprofilen för dupilumab + TCS (CHRONOS) hos vuxna med atopisk dermatit under vecka 52 överensstämde med säkerhetsprofilen som observerades vecka 16. Den långsiktiga säkerheten hos dupilumab bedömdes i en öppen förlängningsstudie på patienter i åldern 6 månader till 17 år med måttlig till svår atopisk dermatit (AD-1434). Säkerhetsprofilen för dupilumab hos patienter som följdes upp under vecka 52 liknade säkerhetsprofilen som observerades vecka 16 i studierna AD-1526, AD-1652 och AD-1539. Den långsiktiga säkerhetsprofilen för dupilumab hos barn och ungdomar överensstämde med det som ses hos vuxna med atopisk dermatit.

I en öppen utvidgad multicenter-fas 3-studie (AD-1225) studerades långtidssäkerhet för upprepad dosering av dupilumab i 2 677 vuxna med måttlig till svår atopisk dermatit, med dosen 300 mg per vecka (99,7 %) varav 179 fullföljde minst 260 studieveckor. Säkerhetsprofilen för långtidsdata på upp till 5 år från denna studie stämde generellt sett överens med säkerhetsdata för dupilumab från kontrollerade studier.

## *Astma*

Säkerhetsprofilen för dupilumab i den 96 veckor långa säkerhetsstudien (TRAVERSE) överensstämde med säkerhetsprofilen som observerades i pivotala astmastudier vid upp till 52-veckors behandling.

Säkerhetsprofilen för dupilumab hos barn 6 till 11 år med astma som deltog i den långsiktiga säkerhetsstudien på 52 veckor (EXCURSION) överensstämde med den säkerhetsprofil som observerades i den pivotala astmastudien (VOYAGE) vid 52 veckors behandling.

#### *Kronisk rinosinuit med näspolyper*

Säkerhetsprofilen för dupilumab hos vuxna med kronisk rinosinuit med näspolyper under vecka 52 överensstämde med säkerhetsprofilen observerad vid vecka 24.

#### *Eosinofil esofagit*

Säkerhetsprofilen för dupilumab till och med vecka 52 hos vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre (TREET del C) och hos barn i åldern 1 till 11 år (EoE KIDS del B) överensstämde i allmänhet med säkerhetsprofilen observerad upp till vecka 24 i TREET del A och B och vid vecka 16 i EoE KIDS del A.

#### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## Överdoser

Det finns ingen specifik behandling mot dupilumab-överdos. I fall av överdos, ska patienten övervakas noga med avseende på tecken och symtom på biverkningar och sättas in på lämplig symtomatisk behandling omedelbart.

## Farmakodynamik

### Verkningsmekanism

Dupilumab är en rekombinant human IgG4-monoklonal antikropp som hämmar interleukin-4- och interleukin-13-signalering. Dupilumab hämmar IL-4-signalering via typ I-receptorn (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ C), samt både IL-4- och IL-13-signalering genom typ II-receptorn (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ).

IL-4 och IL-13 är viktiga signalämnen inom typ 2-inflammation hos människor, såsom atopisk dermatit, astma och eosinofil esofagit. Blockering av verkningsmekanismvägen för IL-4/IL-13 med dupilumab hos patienter minskar många av markörerna som associeras med typ 2-inflammation.

### Farmakodynamisk effekt

I kliniska prövningar vid atopisk dermatit associerades dupilumab-behandling med en koncentrationsminskning från baslinjen av biomarkörer för typ 2-immunitet såsom tymus- och aktiveringsreglerad kemokin (TARC/CCL17), total serum IgE och allergenspecifik IgE i serum. En minskning av laktatdehydrogenas (LDH), en biomarkör associerad med aktivitet och svårighetsgrad av atopisk dermatit, observerades vid dupilumab-behandling hos vuxna och ungdomar med atopisk dermatit.

Hos vuxna och ungdomar med astma minskade FeNO markant och i cirkulationen minskade koncentrationer av de typ 2-biomarkörer som utvärderades i kliniska prövningar, eotaxin-3, total IgE, allergenspecifik IgE, TARC och periostin signifikant vid behandling med dupilumab jämfört med placebo. Dessa reduktioner av typ 2-inflammatoriska biomarkörer var likvärdiga för regimerna 200 mg varannan vecka och 300 mg varannan vecka. Hos barn (6 till 11 år) med astma minskade FeNO markant och i cirkulationen minskade koncentrationer av de typ 2-biomarkörer som utvärderades i kliniska prövningar, total IgE, allergenspecifik IgE och TARC, signifikant vid behandling med dupilumab jämfört med placebo. Dessa markörer uppnådde nästan maximal reduktion efter 2 veckors behandling, förutom IgE som avtog långsammare. Dessa effekter kvarstod under hela behandlingen.

### Klinisk effekt och säkerhet för atopisk dermatit

#### *Ungdomar med atopisk dermatit (12-17 år)*

Effekten och säkerheten för monoterapi av dupilumab hos ungdomar utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (AD-1526) hos 251 ungdomar i åldern 12 till 17 år med måttlig till svår atopisk dermatit (AD), definierad av Investigator's Global Assessment (IGA) poäng  $\geq 3$  i den övergripande bedömningen av AD-skador i svårighetsgraden 0 till 4, ett Eczema Area and Severity Index (EASI) poäng  $\geq 16$  på en skala från 0 till 72, och ett minimum av kroppsytor (BSA) med  $\geq 10$  %. Patienter som inkluderades i denna studie hade tidigare otillräckligt svar på topikal medicinering.

Patienterna fick subkutana (s.c.) injektioner av dupilumab administrerat som antingen: 1) en initial dos på 400 mg dupilumab (två 200 mg injektioner) på dag 1 följt av 200 mg varannan vecka för patienter med en baslinjevikt på  $< 60$  kg eller en initial dos på 600 mg dupilumab (två 300 mg injektioner) på dag 1 följt av 300 mg varannan vecka för patienter med baslinjevikt  $\geq 60$  kg; eller 2) En initial dos på 600 mg dupilumab (två 300 mg injektioner) på dag 1 följt av 300 mg var 4:e vecka oavsett kroppsvidken vid baslinjen; eller 3) matchande placebo. Om det behövdes för att kontrollera oacceptabla symtom, fick patienterna akutbehandling efter undersökarens bedömning. Patienter som fick akutbehandling betraktades som icke-svarande.

I denna studie var medelåldern 14,5 år, medianvikten var 59,4 kg, 41,0 % var kvinnor, 62,5 % var vita, 15,1 % var asiater och 12,0 % var svarta. Vid baslinjen hade 46,2 % av patienterna en baslinje-IGA-poäng på 3 (måttlig AD), 53,8 % av patienterna hade en baslinje-IGA på 4 (svår AD), det genomsnittliga BSA-värdet var 56,5 %, och 42,4 % av patienterna hade tidigare fått systemiska immunsuppressiva medel. Även vid baslinjen var medelvärdet för Eczema Area and Severity Index (EASI) 35,5, basvärdet per vecka i genomsnitt för pruritus Numerical Rating Scale (NRS) var 7,6, medelvärdet vid baslinjen för Patient Oriented Eczema Measure (POEM) var 21,0 och medelvärdet vid baslinjen för Children Dermatology Life Quality Index (CDLQI) var 13,6. Totalt hade 92,0 % av patienterna minst ett samtidigt allergiskt tillstånd. 65,6 % hade allergisk rinit, 53,6 % hade astma och 60,8 % hade matallergier.

Det co-primära effektmåttet var andelen patienter med IGA 0 eller 1 ("symtomfri" eller "nästan symtomfri") minst en 2-poängsförbättring och andelen patienter med EASI-75 (förbättring av minst 75 % i EASI), från baslinjen till vecka 16.

#### *Kliniskt svar*

Effektresultaten vid vecka 16 i atopisk dermatitstudien hos ungdomar presenteras i Tabell 7.

#### **Tabell 7: Effektresultat av dupilumab i atopisk dermatitstudien hos ungdomar vid vecka 16 (FAS)**

	AD-1526(FAS) <sup>a</sup>	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (<60 kg) och 300 mg (≥60 kg) varannan vecka
<b>Randomiserade patienter</b>	<b>85<sup>a</sup></b>	<b>82<sup>a</sup></b>
IGA 0 or 1 <sup>b</sup> , % svarande <sup>c</sup>	2,4 %	24,4 % <sup>d</sup>
EASI-50, % svarande <sup>c</sup>	12,9 %	61,0 % <sup>d</sup>
EASI-75, % svarande <sup>c</sup>	8,2 %	41,5 % <sup>d</sup>
EASI-90, % svarande <sup>c</sup>	2,4 %	23,2 % <sup>d</sup>
EASI, LS medel % ändring från baslinje (+/-SE)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % <sup>d</sup> (3,99)
Pruritus NRS, LS medel % ändring från baslinje (+/- SE)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % <sup>d</sup> (3,43)
Pruritus NRS (≥4-poängsförbättring), % svarande <sup>c</sup>	4,8 %	36,6 % <sup>d</sup>
CDLQI, LS medeländring från baslinje (+/-SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 <sup>d</sup> (0,50)
CDLQI, (≥6-poängsförbättring), % svarande	19,7%	60,6 % <sup>e</sup>
POEM, LS medeländring från baslinje (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 <sup>d</sup> (0,76)
POEM, (≥6-poängsförbättring), % svarande	9,5%	63,4 % <sup>e</sup>

<sup>a</sup>Fullt analysset (FAS) inkluderar alla randomiserade patienter.

<sup>b</sup>Svarande definierades som en patient med IGA 0 eller 1 ("symtomfri" eller "nästan symtomfri") med en minskning av ≥2 poäng i en 0-4 IGA-skala.

<sup>c</sup>Patienter som fick akutbehandling eller saknade data betraktades som icke-svarande (58,8 % och 20,7 % i placebo respektive dupilumab-armen).

<sup>d</sup>p-värde <0,0001 (statistiskt signifikant jämfört med placebo efter justering för multiplicitet)

<sup>e</sup>nominellt p-värde < 0,0001

En större andel patienter randomiserade till placebo behövde akutbehandling (topikala kortikosteroider, systemiska kortikosteroider eller systemiska icke-steroida immunsuppressiva medel) jämfört med gruppen dupilumab (58,8 % respektive 20,7 %).

En signifikant större andel patienter randomiserade till dupilumab uppnådde en snabb förbättring av pruritus NRS jämfört med placebo (definierad som ≥ 4-poängsförbättring så tidigt som vecka 4, nominell p <0,001) och andelen patienter som svarade på klåda NRS fortsatte att öka genom behandlingsperioden.



Dupilumab-gruppen förbättrade signifikant patientrapporterade symtom, påverkan av AD på sömn och hälsorelaterad livskvalitet, mätt med POEM och CDLQI-poäng vid 16 veckor jämfört med placebo.

Den långsiktiga effekten av dupilumab hos ungdomar med måttlig till svår AD som deltagit i tidigare kliniska prövningar av dupilumab bedömdes i en öppen förlängningsstudie (AD-1434). Effektdata från denna studie tyder på att den kliniska nyttan som sågs vid vecka 16 fortsatte genom vecka 52.

Pediatrik population (6 till 11 år)

Effekt och säkerhet av dupilumab hos pediatrika patienter vid samadministrering med TCS utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenter-studie (AD-1652) med 367 personer i åldrarna 6 till 11 år, med svår AD definierat genom ett IGA-tal på 4 (skala från 0 till 4), ett EASI-tal  $\geq 21$  (skala från 0 till 72), och ett minsta påverkat BSA på  $\geq 15$  %. Deltagande patienter som uppfyllde kriterierna hade tidigare otillräckligt svar på topikal mediciner. Inkludering stratifierades genom vikt vid baslinjen ( $< 30$  kg;  $\geq 30$  kg).

Patienter i gruppen med dupilumab varannan vecka + TCS med baslinje-vikt på  $< 30$  kg fick en initial dos om 200 mg dag 1, följt av 100 mg varannan vecka från vecka 2 till vecka 14, och patienter med baslinje-vikt  $\geq 30$  kg fick en initial dos om 400 mg dag 1, följt av 200 mg varannan vecka från vecka 2 till vecka 14. Patienter i gruppen med dupilumab var fjärde vecka + TCS fick en initial dos om 600 mg dag 1, följt av 300 mg var fjärde vecka från vecka 4 till vecka 12, oavsett vikt.

I den här studien var genomsnittsåldern 8,5 år, medianvikt var 29,8 kg, 50,1 % av patienterna var flickor, 69,2 % var vita, 16,9 % var svarta och 7,6 % var asiatiska. Vid baslinjen var genomsnittligt påverkat BSA 57,6 % och 16,9 % hade tidigare fått systemisk icke-steroidal immunosuppressiv behandling. Vid baslinjen var genomsnittligt EASI-tal 37,9 och vecko-genomsnitt av daglig värst klåd-skala var 7,8, på en skala från 0-10, baslinjens genomsnittliga SCORAD-värde var 73,6, POEM-värde vid baslinjen var 20,9 och genomsnittligt CDLQI vid baslinjen var 15,1. Totalt hade 91,7 % av patienterna minst ett samtidigt allergiskt tillstånd; 64,4 % hade födoämnesallergi, 62,7 % hade andra allergier, 60,2 % hade allergisk rinit och 46,7 % hade astma.

Primärt co-effektåtgång var andelen patienter med IGA 0 eller 1 ("symtomfri" eller "nästan symtomfri") åtminstone en 2-punkters förbättring samt andelen patienter med EASI-75 (förbättring på minst 75 % i EASI) från baslinjen till vecka 16.

#### Kliniskt svar

Tabell 8 representerar resultatet vid baslinjens viktstrata för godkända dosscheman.

**Tabell 8 Effektergebnis av dupilumab med samtidig TCS i AD-1652 vid vecka 16 (FAS)<sup>a</sup>**

	Dupilumab 300 mg var fjärde vecka <sup>d</sup> + TCS	Placebo +TCS	Dupilumab 200 mg varannan vecka <sup>e</sup> + TCS	Placebo + TCS
	(N=122)	(N=123)	(N=59)	(N=62)
	$\geq 15$ kg	$\geq 15$ kg	$\geq 30$ kg	$\geq 30$ kg
IGA 0 eller 1 <sup>b</sup> , % svarande <sup>c</sup>	32,8 % <sup>f</sup>	11,4 %	39,0 % <sup>h</sup>	9,7 %

EASI-50, % svarande ,c	91,0 % <sup>f</sup>	43,1 %	86,4 % <sup>g</sup>	43,5 %
EASI-75, % svarande ,c	69,7 % <sup>f</sup>	26,8 %	74,6 % <sup>g</sup>	25,8 %
EASI-90, % svarande ,c	41,8 % <sup>f</sup>	7,3 %	35,6 % <sup>h</sup>	8,1 %
EASI, LS genomsnittlig %-förändring från baslinjen (+/-SE)	-82,1 % <sup>f</sup> (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 % <sup>g</sup> (3,61)	-48,3 % (3,63)
Pruritus NRS, LS genomsnittlig %-förändring från baslinjen (+/- SE)	-54,6 % <sup>f</sup> (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 % <sup>g</sup> (4,01)	-25,0 % (3,95)
Pruritus NRS (≥4-punkters förbättring), % svarande <sup>c</sup>	50,8 % <sup>f</sup>	12,3 %	61,4 % <sup>g</sup>	12,9 %
CDLQI, genomsnittlig förändring från baslinjen (+/-SE)	-10,6 <sup>f</sup> (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 <sup>g</sup> (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (≥6-punkters förbättring), % svarande	77,3 % <sup>g</sup>	38,8%	80,8% <sup>g</sup>	35,8 %
POEM, LS genomsnittlig förändring från baslinjen (+/- SE)	-13,6 <sup>f</sup> (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 <sup>g</sup> (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, (≥6- punkters förbättring), % svarande	81,7 % <sup>g</sup>	32,0 %	79,3 % <sup>g</sup>	31,1 %

<sup>a</sup>Fullt analysset (FAS) inkluderar alla randomiserade patienter

<sup>b</sup>Svarande definierades som en patient med IGA 0 eller 1 ("symtomfri" eller "nästan symtomfri").

<sup>c</sup>Patienter som fick akutbehandling eller där data saknas ansågs som icke-svarande.

<sup>d</sup>Vid dag 1 fick patienterna 600 mg dupilumab (se avsnitt Farmakokinetik).

<sup>e</sup>Vid dag 1 fick patienterna 400 mg (baslinjevikt ≥30 kg) dupilumab.

<sup>f</sup>p-värde < 0,0001 (statistiskt signifikant jämfört med placebo efter justering för multiplicitet)

<sup>g</sup>nominella p-värden < 0,0001

<sup>h</sup>nominellt p-värde = 0,0002

En större andel av patienterna som randomiserats till dupilumab + TCS fick en förbättring av högsta pruritus NRS jämfört med placebo + TCS (definierat som ≥4-punkters förbättring vid vecka 4).

Dupilumab-gruppen förbättrade signifikant patient-rapporterade symtom, påverkan av AD på sömn och hälsorelaterad livskvalitet mätt genom POEM och CDLQI-värden vid 16 veckor jämfört med placebo.

Långtidseffekten och säkerhetseffekten av dupilumab + TCS hos pediatrika patienter med måttlig till svår atopisk dermatit som deltagit i de tidigare kliniska studierna med dupilumab och TCS utvärderades i en öppen förlängningsstudie (AD-1434). Effektdata från denna studie tyder på att klinisk nytta vid vecka 16 kvarstår genom vecka 52. Vissa patienter som fick dupilumab 300 mg var fjärde vecka + TCS visade ytterligare klinisk nytta när de eskalerades till dupilumab 200 mg varannan vecka + TCS. Säkerhetsprofilen för dupilumab hos patienter följdes genom vecka 52 och liknade den säkerhetsprofil som observerades vid vecka 16 i AD-1526 och AD-1652 studierna.

#### *Pediatrik population (6 månader till 5 år)*

Effekt och säkerhet av dupilumab + TCS hos pediatrika patienter utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie (AD-1539) med 162 patienter i åldrarna 6 månader till 5 år, med måttlig till svår AD (ITT-population) definierat genom ett IGA-tal på  $\geq 3$  (skala från 0 till 4), ett EASI-tal  $\geq 16$  (skala från 0 till 72), och ett minsta påverkat BSA på  $\geq 10\%$ . Av de 162 patienterna hade 125 patienter svår AD definierat genom ett IGA-tal på 4. Deltagande patienter som uppfyllde kriterierna hade tidigare otillräckligt svar på topikal medicinering. Inkludering stratifierades genom vikt vid baslinjen ( $\geq 5$  till  $< 15$  kg och  $\geq 15$  till  $< 30$  kg).

Patienter i gruppen med dupilumab var fjärde vecka + TCS med baslinjevikt på  $\geq 5$  till  $< 15$  kg fick en initial dos om 200 mg dag 1, följt av 200 mg var fjärde vecka från vecka 4 till vecka 12, och patienter med baslinjevikt på  $\geq 15$  till  $< 30$  kg fick en initial dos om 300 mg dag 1, följt av 300 mg var fjärde vecka från vecka 4 till vecka 12. Patienterna fick akutbehandling efter prövarens bedömning. Patienter som fick akutbehandling betraktades som icke-svarande.

I AD-1539 var genomsnittsåldern 3,8 år, medianvikt var 16,5 kg, 38,9 % av patienterna var flickor, 68,5 % var vita, 18,5 % var svarta och 6,2 % var asiatiska. Vid baslinjen var genomsnittligt påverkat BSA 58,4 % och 15,5 % hade tidigare fått systemisk icke-steroidal immunosuppressiv behandling. Vid baslinjen var genomsnittligt EASI-tal 34,1 och medelvärdet per vecka för poängen på skalan för daglig högsta pruritus var 7,6 på en skala från 0-10. Totalt hade 81,4 % av patienterna minst ett samtidigt allergiskt tillstånd; 68,3 % hade födoämnesallergi, 52,8 % hade andra allergier, 44,1 % hade allergisk rinit och 25,5 % hade astma.

Dessa sjukdomskaraktäristika vid baslinjen var jämförbara mellan populationerna med måttlig till svår AD och svår AD.

Primärt co-effektmått var andelen patienter med IGA 0 eller 1 ("symtomfri" eller "nästan symtomfri", åtminstone en 2-punkters förbättring) samt andelen patienter med EASI-75 (förbättring på minst 75 % i EASI) från baslinjen till vecka 16. Primärt effektmått var andelen patienter med IGA 0 (symtomfri) eller 1 (nästan symtomfri) vid vecka 16.

#### Kliniskt svar

Tabell 9 visar effektresultat vid vecka 16 för AD-1539.

**Tabell 9: Effektresultat av dupilumab med samtidig TCS i AD-1539 vid vecka 16 (FAS)<sup>a</sup>**

	Dupilumab 200 mg (5 till < 15 kg) eller	Placebo + TCS (ITT-population) (N=79)	Dupilumab 200 mg (5 till < 15 kg) eller	Placebo + TCS (population med svår AD) (N=62)

	300 mg (15 till < 30 kg) var fjärde vecka <sup>d</sup> + TCS (ITT-population) (N=83) <sup>a</sup>		300 mg (15 till < 30 kg) var fjärde vecka <sup>d</sup> + TCS (population med svår AD) (N=63)	
IGA 0 eller 1 <sup>b,c</sup>	27,7 % <sup>e</sup>	3,9 %	14,3 % <sup>f</sup>	1,7 %
EASI-50, % svarande <sup>c</sup>	68,7 % <sup>e</sup>	20,2 %	60,3 % <sup>g</sup>	19,2 %
EASI-75 <sup>c</sup>	53,0 % <sup>e</sup>	10,7 %	46,0 % <sup>g</sup>	7,2 %
EASI-90 <sup>c</sup>	25,3 % <sup>e</sup>	2,8 %	15,9 % <sup>h</sup>	0 %
EASI, LS genomsnittlig %-förändring från baslinjen (+/-SE)	-70,0 % <sup>e</sup> (4,85)	-19,6 % (5,13)	-55,4 % <sup>g</sup> (5,01)	-10,3 % (5,16)
Högsta pruritus-NRS, LS genomsnittlig %-förändring från baslinjen (+/-SE)*	-49,4 % <sup>e</sup> (5,03)	-2,2 % (5,22)	-41,8 <sup>g</sup> (5,35)	0,5 (5,40)
Högsta pruritus-NRS (≥ 4-punkters förbättring) <sup>c *</sup>	48,1 % <sup>e</sup>	8,9 %	42,3% <sup>i</sup>	8,8 %
Patientens sömnkvalitet-NRS, LS genomsnittlig förändring från baslinjen (+/-SE)*	2,0 <sup>e</sup> (0,25)	0,3 (0,26)	1,7 <sup>g</sup> (0,25)	0,2 (0,25)
Patientens hudsmärta-NRS, LS genomsnittlig förändring från baslinjen (+/-SE)*	-3,9 <sup>e</sup> (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4 <sup>g</sup> (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, LS genomsnittlig förändring från baslinjen (+/-SE)*	-12,9 <sup>e</sup> (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6 <sup>g</sup> (0,93)	-2,5 (0,95)

<sup>a</sup>Fullt analysset (FAS) inkluderar alla randomiserade patienter

<sup>b</sup>Svarande definierades som en patient med IGA 0 eller 1 ("symtomfri" eller "nästan symtomfri").

<sup>c</sup>Patienter som fick akutbehandling (62 % och 19 % i placeboarmen respektive dupilumabarmen) eller där data saknas ansågs som icke-svarande.

<sup>d</sup>Vid dag 1 fick patienterna 200 mg (5 till < 15 kg) eller 300 mg (15 till < 30 kg) dupilumab.

<sup>e</sup>p-värden < 0,0001, <sup>f</sup>nominellt p-värde < 0,05, <sup>g</sup>nominellt p-värde < 0,0001, <sup>h</sup>nominellt p-värde < 0,005, <sup>i</sup>nominellt p-värde < 0,001

\*Resultat som rapporterats av vårdgivare

En signifikant större andel av patienterna som randomiserats till dupilumab + TCS fick en snabb förbättring av poängen på högsta pruritus-NRS jämfört med placebo + TCS (definierat som en förbättring med  $\geq 4$  poäng så tidigt som vecka 3, nominellt p-värde  $< 0,005$ ) och andelen patienter som svarade på högsta pruritus-NRS fortsatte att öka under behandlingsperioden.

I denna studie förbättrade dupilumab signifikant hälsorelaterad livskvalitet mätt genom CDLQI-värden (hos 85 patienter i åldern 4 till 5 år) och IDQOL-värden (hos 77 patienter i åldern 6 månader till 3 år). I ITT-populationen observerades större LS genomsnittliga förändringar i CDLQI- och IDQOL-värden från baslinjen till vecka 16 i gruppen med dupilumab + TCS (-10,0 respektive -10,9) jämfört med gruppen med placebo + TCS (-2,5 respektive -2,0) ( $p < 0,0001$ ). Liknande förbättringar i både CDLQI och IDQOL observerades i populationen med svår AD.

Långtidseffekten och säkerhetseffekten av dupilumab + TCS hos pediatrika patienter med måttlig till svår atopisk dermatit som deltagit i de tidigare kliniska studierna med dupilumab och TCS utvärderades i en öppen förlängningsstudie (AD-1434). Effektdata från denna studie tyder på att klinisk nytta vid vecka 16 kvarstår genom vecka 52. Säkerhetsprofilen för dupilumab hos patienter följdes genom vecka 52 och var jämförbar med den säkerhetsprofil som observerades vid vecka 16 i studien AD-1539.

#### Atopisk dermatit på händer och fötter (vuxna och ungdomar)

Effekten och säkerheten för dupilumab utvärderades i en 16-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med parallellgrupper (AD-1924) på 133 vuxna och pediatrika patienter i åldern 12-17 år med måttlig till svår atopisk dermatit på händer och fötter, definierad av IGA-poäng (händer och fötter)  $\geq 3$  (skala 0-4) och pruritus-NRS (Peak Pruritus Numeric Rating Scale) (händer och fötter) för maximal klåda  $\geq 4$  (skala 0-10). Patienter som inkluderades i studien hade tidigare svarat otillräckligt på eller var intoleranta mot behandling av dermatit på händer och fötter med topikala läkemedel mot atopisk dermatit.

I AD-1924 var 38 % av patienterna män, 80 % var vita, 72 % av patienterna hade IGA-poäng (händer och fötter) 3 vid baslinjen (måttlig atopisk dermatit på händer och fötter) och 28 % av patienterna hade IGA-poäng (händer och fötter) 4 vid baslinjen (svår atopisk dermatit på händer och fötter). Medelvärdet per vecka för högsta pruritus-NRS (händer och fötter) var vid baslinjen 7,1.

Det primära effektmåttet var andelen patienter med IGA-poäng (händer och fötter) 0 (symtomfri) eller 1 (nästan symtomfri) vid vecka 16. Det viktiga sekundära effektmåttet var minskning av klåda mätt med högsta pruritus-NRS (händer och fötter) ( $\geq 4$  poängs förbättring). Andra patientrapporterade utfall inkluderade bedömning av hudsmärta-NRS (händer och fötter) (0-10), sömnkvalitet-NRS (0-10), livskvalitet utifrån Hand Eczema Questionnaire (QoLHEQ) (0-117) och arbetsproduktivitet och arbetsnedsättning (WPAI) (0-100%).

Andelen patienter med IGA (händer och fötter) 0 till 1 vid vecka 16 var 40,3 % för dupilumab och 16,7 % för placebo (skillnad mellan behandlingarna 23,6, 95 %, CI: 8,84, 38,42). Andelen patienter med förbättring (minskning) av medelvärdet per vecka för högsta pruritus-NRS (händer och fötter)  $\geq 4$  vid vecka 16 var 52,2 % för dupilumab och 13,6 % för placebo (skillnad mellan behandlingarna 38,6, 95 % CI: 24,06, 53,15).

Större förbättringar i hudsmärta-NRS (händer och fötter), sömnkvalitet-NRS, QoLHEQ-poäng och WPAI för total arbetsnedsättning och nedsättning av vardagliga aktiviteter från baslinjen till vecka 16 sågs i dupilumab-gruppen jämfört med placebo-gruppen (LS medeländring av dupilumab vs. placebo: -4,66 vs. -1,93 [ $p < 0,0001$ ], 0,88 vs. -0,00 [ $p < 0,05$ ], -40,28 vs. -16,18 [ $p < 0,0001$ ], -38,57 % vs. -22,83 % [nominal  $p < 0,001$ ] och -36,39 % vs. -21,26 % [nominal  $p < 0,001$ ]).

För kliniska data hos vuxna med atopisk dermatit se dupilumab 300 mg SmPC.

### Klinisk effekt och säkerhet vid astma

Utvecklingsprogrammet för astma omfattade tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, parallella grupp, multicenterstudier (DRI12544, QUEST och VENTURE) och hade en behandlingsperiod på 24 till 52 veckor, där totalt 2 888 patienter ingick (12 år och äldre). Patienterna deltog utan krav på nedre värde för blodeosinofiler vid baslinjen eller nivå av annan typ 2-inflammatorisk biomarkör (t.ex. FeNO eller IgE). Behandlingsriktlinjer för astma definierar typ 2-inflammation som eosinofiler  $\geq 150$  celler/ $\mu\text{l}$  och/eller FeNO  $\geq 20$  ppb. I DRI12544 och QUEST inkluderade de fördefinierade subgruppsanalyserna blodeosinofiler  $\geq 150$  och  $\geq 300$  celler/ $\mu\text{l}$ , FeNO  $\geq 25$  och  $\geq 50$  ppb.

DRI12544 var en 24-veckors dosstudie som inkluderade 776 patienter (18 år och äldre). Dupilumab jämfört med placebo utvärderades hos vuxna patienter med måttlig till svår astma som fick en medel- till hög dos inhalerad kortikosteroid och en långverkande betaagonist. Det primära effektmåttet var förändring från baslinjen till vecka 12 av FEV<sub>1</sub> (l). Årlig frekvens av allvarliga astmaexacerbationsfall under den 24-veckors placebokontrollerade behandlingsperioden utvärderades också. Resultaten utvärderades i den totala populationen (begränsades inte av ett nedre gränsvärde för eosinofiler eller andra biomarkörer för typ 2-inflammation) och subgrupper baserade på antal eosinofiler i blodet.

QUEST var en 52 veckors bekräftande studie som inkluderade 1 902 patienter (12 år och äldre). Dupilumab jämfört med placebo utvärderades hos 107 ungdomar och 1 795 vuxna patienter med astma med permanent luftvägsobstruktion som fick en medel- eller hög dos inhalerad kortikosteroid (ICS) och ytterligare en underhållsbehandling. Patienter som behövde en tredje underhållsbehandling fick delta i detta försök. De primära effektmåtten var den årliga frekvensen av allvarliga exacerbationsfall under den 52 veckors placebokontrollerade perioden, och förändringen från baslinjen av pre-bronkodilator FEV<sub>1</sub> vid vecka 12 i totalpopulationen (begränsades inte av ett nedre gränsvärde för eosinofiler eller andra biomarkörer för typ 2-inflammation) och subgrupper baserade på antal blodeosinofiler och FeNO vid baslinjen.

VENTURE var en 24-veckors oral kortikosteroid (OCS) reduceringsstudie, hos 210 patienter med astma, vilka inte begränsades av ett gränsvärde för biomarkörer för typ 2-inflammation och som behövde dagliga orala kortikosteroider, förutom regelbunden användning av inhalerade kortikosteroider med hög dos plus ytterligare en underhållsbehandling. OCS-dosen optimerades under screeningsperioden. Patienterna fortsatte med sina existerande astmaläkemedel under studien, men deras OCS-dos reducerades var 4:e vecka under OCS-reduktionsfasen (vecka 4-20), så länge som astmakontroll upprätthölls. Det primära effektmåttet var den procentuella minskningen av oral kortikosteroiddos som utvärderades i den totala populationen baserat på en jämförelse av oral kortikosteroiddos vid veckorna 20-24 som upprätthöll astmakontroll med tidigare optimerad (vid baslinjen) oral kortikosteroiddos.

Demografin och karaktäristiska för baslinjen hos dessa 3 studier ges i tabell 10 nedan.

**Tabell 10: Demografin och karaktäristiska för baslinjen i astmastudier.**

Parameter	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n=210)
-----------	-----------------------	---------------------	--------------------

Medelålder (år) (SD)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% Kvinnor	63,1	62,9	60,5
% Vita	78,2	82,9	93,8
Astma-varaktighet (år), medelvärde ± SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Aldrig rökt, (%)	77,4	80,7	80,5
Medelvärde exacerbationer från föregående år ± SD	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Hög dos ICS användning (%) <sup>a</sup>	49,5	51,5	88,6
Före dos FEV <sub>1</sub> (l) vid baslinjen ± SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Medelprocent förväntad FEV <sub>1</sub> vid baslinjen (%)(± SD)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% Reversibilitet (± SD)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Medelvärde- ACQ-5 poäng (± SD)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Medelvärde- AQLQ poäng (± SD)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Atopisk medicinsk historia% totalt (AD%, NP%, AR%)	72,9 (8,0; 10,6; 61,7)	77,7 (10,3; 12,7; 68,6)	72,4 (7,6; 21,0; 55,7)
Medelvärde- FeNO ppb (± SD)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% patienter med FeNO ppb ≥ 25 ≥ 50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Medelvärde- total IgE IU/ ml (± SD)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Medelvärde eosinofilantal (± SD) celler/μl vid baslinjen	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% patienter med EOS ≥ 150 celler/μl ≥ 300 celler/μl	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4
ICS = inhalerad kortikosteroid; FEV <sub>1</sub> = Forcerad expiratorisk volym på 1 sekund; ACQ-5 = Astmakontroll frågeformulär-5; AQLQ = Astma livskvalitet frågeformulär; AD = atopisk dermatit; NP = nasal polyposis; AR = allergisk rinit; FeNO = fraktion av utandad kväveoxid; EOS = blodeosinofil			
<sup>a</sup> Populationen i dupilumab-astmastudier- inkluderade patienter på ICS med medel- och hög dos. Medel ICS- dosen definierades som lika med 500 mikrogram flutikason eller ekvivalent per dag.			

### Exacerbationer

I den totala populationen i DRI12544 och QUEST hos patienter som fick antingen dupilumab 200 mg eller 300 mg varannan vecka observerades signifikanta reduktioner av frekvensen av allvarliga astmaexacerbationer jämfört med placebo. Det fanns större reduktioner av exacerbationer hos personer med högre basnivåer av typ 2 inflammatoriska biomarkörer såsom blodeosinofiler eller FeNO (Tabell 11 och Tabell 12).

**Tabell 11: Frekvens av allvarliga exacerbationer i DRI12544 och QUEST (blodeosinofilnivå vid baslinjen  $\geq 150$  och  $\geq 300$  celler/ $\mu$ l)**

Behandling	Baslinjen blod EOS							
	$\geq 150$ celler/ $\mu$ l				$\geq 300$ celler/ $\mu$ l			
	Exacerbationer per år			% Reduktion	Exacerbationer per år			% Reduktion
	N	Frekvens (95 % CI)	Frekvenskvot (95 % %CI)		N	Frekvens (95 % CI)	Frekvenskvot (95 % %CI)	
<b>Alla allvarliga exacerbationer</b>								
<b>DRI12544 studie</b>								
Dupilumab 200 mg varannan vecka	120	0,29 (0,16; 0,53)	0,28 <sup>a</sup> (0,14; 0,55)	72 %	65	0,30 (0,13; 0,68)	0,29 <sup>c</sup> (0,11; 0,76)	71 %
Dupilumab 300 mg varannan vecka	129	0,28 (0,16; 0,50)	0,27 <sup>b</sup> (0,14; 0,52)	73 %	64	0,20 (0,08; 0,52)	0,19 <sup>d</sup> (0,07; 0,56)	81 %
Placebo	127	1,05 (0,69; 1,60)			68	1,04 (0,57; 1,90)		
<b>QUEST studie</b>								
Dupilumab 200 mg varannan vecka	437	0,45 (0,37; 0,54)	0,44 <sup>f</sup> (0,34; 0,58)	56 %	264	0,37 (0,29; 0,48)	0,34 <sup>f</sup> (0,24; 0,48)	66 %
Placebo	232	1,01 (0,81; 1,25)			148	1,08 (0,85; 1,38)		
Dupilumab 300 mg varannan vecka	452	0,43 (0,36; 0,53)	0,40 <sup>e</sup> (0,31; 0,53)	60 %	277	0,40 (0,32; 0,51)	0,33 <sup>e</sup> (0,23; 0,45)	67 %
Placebo	237	1,08 (0,88; 1,33)			142	1,24 (0,97; 1,57)		



<sup>a</sup>p-värde = 0,0003, <sup>b</sup>p-värde = 0,0001, <sup>c</sup>p-värde = 0,0116, <sup>d</sup>p-värde = 0,0024, <sup>e</sup>p-värde <0,0001 (alla statistiskt signifikanta jämfört med placebo efter justering för multiplicitet), <sup>f</sup>nominellt p-värde < 0,0001

Tabell 12. Frekvens av allvarliga exacerbationer i QUEST i subgrupper definierad enligt FeNO vid baslinjen

Behandling	Exacerbationer per år			Procent reduktion
	N	Frekvens (95 % CI)	Frekvenskvot (95 % CI)	
<b>FeNO ≥ 25 ppb</b>				
Dupilumab 200 mg varannan vecka	299	0,35 (0,27; 0,45)	0,35 (0,25; 0,50) <sup>a</sup>	65 %
Placebo	162	1,00 (0,78; 1,30)		
Dupilumab 300 mg varannan vecka	310	0,43 (0,35; 0,54)	0,39 (0,28; 0,54) <sup>a</sup>	61 %
Placebo	172	1,12 (0,88; 1,43)		
<b>FeNO ≥ 50 ppb</b>				
Dupilumab 200 mg varannan vecka	119	0,33 (0,22; 0,48)	0,31 (0,18; 0,52) <sup>a</sup>	69 %
Placebo	71	1,057 (0,72; 1,55)		
Dupilumab 300 mg varannan vecka	124	0,39 (0,27; 0,558)	0,31 (0,19; 0,49) <sup>a</sup>	69 %
Placebo	75	1,27 (0,90; 1,80)		
<sup>a</sup> nominellt p-värde <0,0001				

I den sammanslagna analysen av DRI12544 och QUEST reducerades frekvensen av allvarliga exacerbationer som ledde till inläggning på sjukhus och/eller akutbesök med 25,5 % och 46,9 % vid dupilumab 200 mg respektive 300 mg givet varannan vecka.

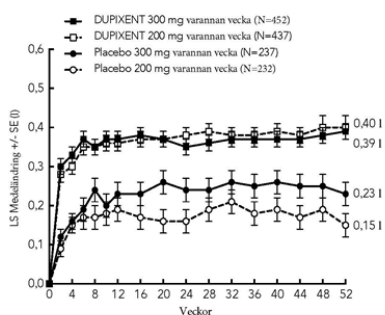
### Lungfunktion

Kliniskt signifikanta ökning av pre-bronkodilator FEV<sub>1</sub> observerades vid vecka 12 för DRI12544 och QUEST. En större förbättring av FEV<sub>1</sub> observerades hos patienter med högre nivåer av biomarkörer för typ 2-inflammation vid baslinjen, såsom blodeosinofiler eller FeNO (tabell 13 och 14).

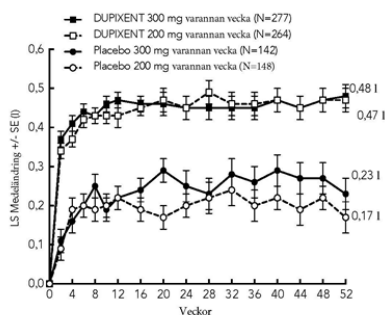
Signifikanta förbättringar av FEV<sub>1</sub> observerades så tidigt som vecka 2 efter den första dosen av dupilumab för både dosstyrkorna 200 mg och 300 mg och bibehölls genom vecka 24 (DRI12544) och vecka 52 i QUEST (se Figur 3).

**Figur 1: Medeländring från baslinjen av pre-bronkodilator FEV<sub>1</sub> (l) över tid (eosinofiler vid baslinjen ≥ 150 och ≥ 300 celler/μl och FeNO ≥25 ppb) i QUEST**

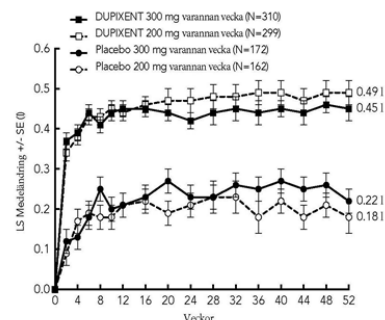
**QUEST: Blodeosinofiler  
≥ 150 celler/μl**



**QUEST: Blodeosinofiler  
≥ 300 celler/μl**



**QUEST: FeNO ≥ 25 ppb**



Tabell 13: Medeländring från baslinjen av pre-bronkodilator FEV<sub>1</sub> vid vecka 12 i DRI12544 och QUEST (blodeosinofilnivåer ≥ 150 och ≥ 300 celler/μl vid baslinjen)

Behandling	Baslinjen blod EOS					
	≥ 150 celler/μl			≥ 300 celler/μl		
	N	LS medel Δ från baslinjen l (%)	LS medel differens vs. placebo (95 % CI)	N	LS medel Δ från baslinjen l (%)	LS medel differens vs. placebo (95 % CI)
<b>DRI12544 studie</b>						
Dupilumab 200 mg varannan vecka	120	0,32 (18,25)	0,23 <sup>a</sup> (0,13; 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 <sup>c</sup> (0,11; 0,40)
Dupilumab 300 mg varannan vecka	129	0,26 (17,1)	0,18 <sup>b</sup> (0,08; 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 <sup>d</sup> (0,06; 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
<b>QUEST studie</b>						
Dupilumab 200 mg varannan vecka	437	0,36 (23,6)	0,17 <sup>f</sup> (0,11; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 <sup>f</sup> (0,13; 0,29)
Placebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumab 300 mg varannan vecka	452	0,37 (25,3)	0,15 <sup>e</sup> (0,09; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 <sup>e</sup> (0,16; 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

<sup>a</sup>p-värde <0,0001, <sup>b</sup>p-värde = 0,0004, <sup>c</sup>p-värde = 0,0008, <sup>d</sup>p-värde = 0,0063, <sup>e</sup>p-värde <0,0001 (alla statistiskt signifikanta jämfört med placebo efter justering för multiplicitet), <sup>f</sup>nominellt p-värde < 0,0001

**Tabell 14: Medeländring från baslinjen av pre-bronkodilator FEV<sub>1</sub> vid vecka 12 och vecka 52 i QUEST för FeNO-subgrupper vid baslinjen**

Behandling	N	Vid vecka 12		Vid vecka 52	
		LS medel Δ från baslinjen l (%)	LS medeldifferens vs. placebo (95 % CI)	LS medel Δ från baslinjen l (%)	LS medeldifferens vs. placebo (95 % CI)
<b>FeNO ≥ 25 ppb</b>					
Dupilumab 200 mg varannan vecka	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 varannan vecka	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 %)	
<b>FeNO ≥ 50 ppb</b>					
Dupilumab 200 mg varannan vecka	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 varannan vecka	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 nominellt p-värde < 0,0001					

*Livskvalitet/patientrapportering av utfall vid astma*

Det förutbestämda sekundära effektmåttet i ACQ-5 och AQLQ (S) och svarsfrekvensen analyserades vid 24 veckor (DRI12544 och VENTURE) och vid 52 veckor (QUEST, tabell 15). Svarsfrekvensen definierades som en förbättring i poäng på 0,5 eller mer (skalområde 0-6 för ACQ-5 och 1-7 för AQLQ (S)). Förbättringar i ACQ-5 och AQLQ (S) observerades så tidigt som vecka 2 och bibehölls under 24 veckor i DRI12544-studien och under 52 veckor i QUEST-studien. Liknande resultat observerades i VENTURE.

**Tabell 15: ACQ-5 och AQLQ(S) svarsfrekvens vid vecka 52 i QUEST**

PRO	Behandling	EOS ≥150 celler/μl		EOS ≥300 celler/μl		FeNO ≥25 ppb	
		N	Svarsfrekvens %	N	Svarsfrekvens (%)	N	Svarsfrekvens (%)
ACQ-5	Dupilumab 200 mg varannan vecka	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2

	Dupilumab 300 mg varannan vecka	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
<b>AQLQ (S)</b>	Dupilumab 200 mg varannan vecka	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumab 300 mg varannan vecka	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

### Oral kortikosteroid reduktionsstudie (VENTURE)

VENTURE utvärderade effekten av dupilumab vid minskad användning av orala underhållskortikosteroider. Karaktäristiska vid studiestart presenteras i tabell 9. Alla patienter var insatta på orala kortikosteroider under minst 6 månader före studiestart. Det basala medelvärdet av oral kortikosteroidanvändning var 11,75 mg i placebogruppen och 10,75 mg i gruppen som fick dupilumab.

I denna 24-veckors studie var antal astmaexacerbationer (definierad som en tillfällig ökning av den orala kortikosteroiddosen i minst 3 dagar) reducerade med 59 % hos personer som fick dupilumab jämfört med de som fick placebo (årlig frekvens 0,65 och 1,60 för dupilumab och respektive placebo, frekvenskvot 0,4 I [95 % CI 0,26, 0,63]) och förbättringen av pre-bronkodilator FEV<sub>1</sub> från baslinjen till vecka 24 var större hos personer som fick dupilumab jämfört med de som fick placebo (LS-medelskillnad för dupilumab jämfört med placebo på 0,22 I [95 % CI: 0,09 till 0,34 I]). Effekter på lungfunktion, på reduktion av orala kortikosteroider och på reduktion av exacerbationer var lika oberoende av baslinjenivåerna av biomarkörer av typ 2-inflammation (t.ex. blodeosinofiler, FeNO). ACQ-5 och AQLQ (S) bedömdes också i VENTURE och visade förbättringar som liknar dem i QUEST.

Resultaten för de primära och sekundära effektmåtten i VENTURE presenteras i tabell 16.

**Tabell 16: Effekt av dupilumab vid OCS-dosminskning, VENTURE (blodeosinofilnivåer  $\geq 150$  och  $\geq 300$  celler/ $\mu$ l och FeNO  $\geq 25$  ppb)**

	Blod EOS vid baslinjen $\geq 150$ celler/ $\mu$ l		Blod EOS vid baslinjen $\geq 300$ celler/ $\mu$ l		FeNO $\geq 25$ ppb	
	Dupilumab 300 mg varannan vecka N=81	Placebo N=69	Dupilumab 300 mg varannan vecka N=48	Placebo N=41	Dupilumab 300 mg varannan vecka N=57	Placebo N=57
<b>Primärt effektmått (vecka 24)</b>						
<b>Procentuell reduktion i OCS från baslinjen</b>						
Total medelprocentr	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93

reduktion från baslinjen (%) Differens (% [95% CI]) (Dupilumab vs. placebo)	29,39 <sup>b</sup> (15,67; 43,12)		36,83 <sup>b</sup> (18,94; 54,71)		34,53 <sup>b</sup> (19,08; 49,97)	
Median-%-reduktion i daglig dos OCS från baslinjen	100	50	100	50	100	50
Procentuell reduktion från baslinjen	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
100 %	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
≥ 90 %	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
≥ 75 %	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
≥ 50 %	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
> 0 %	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Ingen reduktion eller någon ökning i OCS, eller avbrytande av studie						
<b>Sekundärt effektmått (vecka 24)<sup>a</sup></b>						
Andel patienter som uppnår en minskning i OCS-dos till <5 mg/dag	77	44	84	40	79	34
Oddsquot (95 % CI)	4,29 <sup>c</sup> (2,04; 9,04)		8,04 <sup>d</sup> (2,71; 23,82)		7,21 <sup>b</sup> (2,69; 19,28)	
<sup>a</sup> modellberäkningar genom logistisk regression, <sup>b</sup> nominellt p-värde <0,0001, <sup>c</sup> nominellt p-värde = 0,0001, <sup>d</sup> nominellt p-värde = 0,0002						

#### Långtids förlängningsstudie (TRAVERGE)

Den långsiktiga säkerheten för dupilumab hos 2193 vuxna och 89 ungdomar med måttlig till svår astma, inklusive 185 vuxna med oral kortikosteroidberoende astma, som hade deltagit i tidigare kliniska prövningar av dupilumab (DRI12544, QUEST och VENTURE) bedömdes i den öppna förlängningsstudien (TRAVERGE) (se avsnitt Biverkningar). Effekten mättes som ett sekundärt effektmått, och var liknande resultaten som observerats i de pivotala studierna och bibehölls i upp till 96 veckor. Hos vuxna med oral kortikosteroidberoende astma, observerades en ihållande reduktion av exacerbationer och en förbättring av lungfunktionen i upp till 96 veckor, trots minskning eller avbrytande av oral kortikosteroiddos.

#### Pediatrisk studie (6 till 11 år; VOYAGE)

Effekt och säkerhet av dupilumab hos pediatriska patienter utvärderades i en 52-veckors multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (VOYAGE) hos 408 patienter i åldern 6 till 11 år med

måttligt till svår astma med inhalerad kortikosteroid i medel till högdos och ett kontrollläkemedel eller endast inhalerad kortikosteroid i hög dos. Patienterna randomiserades till dupilumab (N=273) eller till placebo (N=135) varannan vecka baserat på kroppsvikt  $\leq 30$  kg respektive  $> 30$  kg. Effekten utvärderades hos patientgruppen utifrån typ 2 inflammation definierat som eosinofilnivåer i blodet  $\geq 150$  celler/ $\mu$ l eller FeNO  $\geq 20$  ppb.

Det primära effektmåttet var årlig frekvens av allvarliga astmaexacerbationsfall under den 52-veckors placebokontrollerade perioden och det viktigaste sekundära effektmåttet var förändringen från baslinjen i pre-bronkodilator medelprocent förväntad FEV<sub>1</sub> vecka 12. Ytterligare sekundära effektmått inkluderade genomsnittlig förändring från baslinjen och svarsfrekvenser i ACQ-7-IA- och PAQLQ(S)-IA-poäng. Demografin och karaktäristiska vid studiestart för VOYAGE anges i tabell 17 nedan.

**Tabell 17. Demografin och karaktäristiska vid studiestart för VOYAGE**

Parameter	EOS $\geq 150$ celler/ $\mu$ l eller FeNO $\geq 20$ ppb (N = 350)	EOS $\geq 300$ celler/ $\mu$ l (N = 259)
Medelålder (år) (SD)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% Kvinnor	34,3	32,8
% Vita	88,6	87,3
Medelvikt (kg)	36,09	35,94
Medelvärde exacerbationer från föregående år ( $\pm$ SD)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
Medium dos ICS (%)	55,7	54,4
Hög dos ICS (%)	43,4	44,4
Före dos FEV <sub>1</sub> (l) vid baslinjen ( $\pm$ SD)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Medelprocent förväntad FEV <sub>1</sub> (%) ( $\pm$ SD)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
Medelvärde % Reversibilitet ( $\pm$ SD)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Medelpoäng ACQ-7-IA ( $\pm$ SD)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Medelpoäng PAQLQ(S)-IA ( $\pm$ SD)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Atopisk medicinsk historia % totalt (AD %, AR %)	94 (38,9, 82,6)	96,5 (44,4, 85,7)
Median total IgE IU/ml ( $\pm$ SD)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)
Medelvärde FeNO ppb ( $\pm$ SD)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% patienter med FeNO ppb $\geq 20$	58	64,1
Medelvärde eosinofilantal ( $\pm$ SD) celler/ $\mu$ l vid baslinjen	570 (380)	710 (360)
% patienter med EOS $\geq 150$ celler/ $\mu$ l	94,6	0
$\geq 300$ celler/ $\mu$ l	74	100

ICS = inhalerad kortikosteroid; FEV<sub>1</sub> = Forcerad expiratorisk volym på 1 sekund; ACQ-7-IA = Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered; PAQLQ(S)-IA = Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities-Interviewer Administered; AD = atopisk dermatit; AR = allergisk rinit; EOS = blodeosinofil; FeNO = fraktion av utandad kväveoxid

Dupilumab minskade signifikant den årliga frekvensen av allvarliga astmaexacerbationshändelser under 52-veckors behandlingsperioden jämfört med placebo i populationen med typ 2 inflammation och i population definieras av blodeosinofiler  $\geq 300$  celler/ $\mu$ l vid baslinjen eller FeNO  $\geq 20$  ppb vid baslinjen. Kliniskt signifikanta förbättringar i procent förväntad pre-bronkodilator FEV<sub>1</sub> observerades vid vecka 12. Förbättringar observerades också för ACQ-7-IA och PAQLQ(S)-IA vid vecka 24 och kvarstod vid vecka 52. Högre svarsfrekvens observerades för ACQ-7-IA och PAQLQ(S)-IA jämfört med placebo vid vecka 24. Effektsresultaten för VOYAGE presenteras i tabell 18.

I populationen med typ 2-inflammation var LS-medelförändringen från utgångsvärdet i pre-bronkodilator FEV<sub>1</sub> vid vecka 12 0,22 l för dupilumabgruppen och 0,12 l för placebogruppen, med en LS-medelskillnad jämfört med placebo på 0,10 l (95% KI: 0,04, 0,16). Behandlingseffekten bibehölls under behandlingsperioden på 52 veckor, med en LS-genomsnittlig skillnad jämfört med placebo vid vecka 52 på 0,17 l (95% KI: 0,09, 0,24).

I populationen som definieras av blodesinofiler  $\geq 300$  celler/ $\mu$ l vid baslinjen var LS-medelförändring 0,22 l pre-bronkodilator FEV<sub>1</sub> från baslinjen vid vecka 12 i dupilumabgruppen och 0,12 l i placebogruppen, med en LS-medelförändring jämfört med placebo på 0,10 l (95% KI: 0,0,0,03). Behandlingseffekten bibehölls under den 52 veckor långa behandlingsperioden, med en LS- medelförändring jämfört med placebo vid vecka 52 på 0,17 l (95% KI: 0, 09, 0,26).

I båda primäreffektpopulationerna skedde en snabb förbättring av FEF<sub>25-75%</sub> och FEV<sub>1</sub>/FVC (uppkomsten av en skillnad observerades så tidigt som vecka 2) och bibehölls under behandlingsperioden på 52 veckor, se tabell 18.

**Tabell 18: Frekvens av allvarliga exacerbationsfall, genomsnittlig förändring från baslinjen FEV<sub>1</sub>, ACQ-7-IA och PAQLQ(S)-IA svarsfrekvens i VOYAGE-studien**

Behandling	EOS $\geq 150$ celler/ $\mu$ l eller FeNO $\geq 20$ ppb			EOS $\geq 300$ celler/ $\mu$ l			FeNO $\geq 20$ ppb		
	N	Rate (95% CI)	Rate ratio (95% CI)	N	Rate (95% CI)	Rate ratio (95% CI)	N	Rate (95% CI)	Rate ratio (95% CI)
<b>Årliga svåra exacerbationer under 52 veckor</b>									
Dupilumab 100 mg varannan vecka (<30 kg)/ 200 mg varannan vecka	236	0,305 (0,223, 0,416)	0,407 <sup>b</sup> (0,274, 0,605)	175	0,235 (0,160, 0,345)	0,353 <sup>b</sup> (0,222, 0,562)	141	0,271 (0,170, 0,432)	0,384 <sup>c</sup> (0,227, 0,649)

(≥30 kg)										
Placebo	114	0,748 (0,542, 1,034)		84	0,665 (0,467, 0,949)			62	0,705 (0,421, 1,180)	
<b>Medelförändring i procent förväntad FEV<sub>1</sub> från baslinjen vid vecka 12</b>										
	N	LS medel Δ från baslinjen	LS medel-fö rändring vs. place bo (95% CI)	N	LS medel Δ från baslinjen	LS medel-fö rändring vs. place bo (95% CI)		N	LS medel Δ från baslinjen	LS medel-fö rändring vs. place bo (95% CI)
Dupilum ab 100 mg varanna n vecka (<30 kg)/ 200 mg varanna n vecka (≥30 kg)	229	10,53	5,21 <sup>c</sup> (2,14, 8,27)	168	10,15	5,32 <sup>d</sup> (1,76, 8,88)		141	11,36	6,74 <sup>d</sup> (2,54, 10,93)
Placebo	110	5,32		80	4,83			62	4,62	
<b>Medelförändring i procent förväntad FEF från baslinjen 25-75% vid vecka 12</b>										
	N	LS medel Δ från baslinjen	LS medel-fö rändring vs. place bo (95% CI)	N	LS medel Δ från baslinjen	LS medel-förändring vs. placebo (95% CI)		N	LS medel Δ från baslinjen	LS medel-fö rändring vs. place bo (95% CI)
Dupilum ab 100 mg varanna n vecka (<30 kg)/ 200 mg varanna n vecka (≥30 kg)	229	16,70	11,93 <sup>e</sup> (7,44, 16,43)	168	16,91	13,92 <sup>e</sup> (8,89, 18,95)		141	17,96	13,97 <sup>e</sup> (8,30, 19,65)
Placebo	110	4,76		80	2,99			62	3,98	
<b>Medelförändring av FEV<sub>1</sub>/FVC % från baslinjen vid vecka 12</b>										
	N	LS medel Δ från baslinjen	LS medel-fö rändring vs. place bo	N	LS medel Δ från baslinjen	LS medel differens vs. placebo (95% CI)		N	LS medel Δ från baslinjen	LS medel-fö rändring vs. place bo



			(95% CI)						(95% CI)
Dupilum ab 100 mg varanna n vecka (<30 kg)/ 200 mg varanna n vecka (≥30 kg)	229	5,67	3,73 <sup>e</sup> (2,25, 5,21)	168	6,10	4,63 <sup>e</sup> (2,97, 6,29)	141	6,84	4,95 <sup>e</sup> (3,08, 6,81)
Placebo	110	1,94		80	1,47		62	1,89	

#### ACQ-7-IA vid vecka 24a

	N	Svars-fre kvens %	OR vs. pl acebo (95% CI)	N	Svars-fre kvens %	OR vs. pl acebo (95% CI)	N	Svars-fre kvens %	OR vs. placebo (95% CI)
Dupilum ab 100 mg varanna n vecka (<30 kg)/ 200 mg varanna n vecka (≥30 kg)	236	79,2	1,82 <sup>g</sup> (1,02, 3,24)	175	80,6	2,79 <sup>f</sup> (1,43, 5,44)	141	80,9	2,60 <sup>g</sup> (1,21, 5,59)
Placebo	114	69,3		84	64,3		62	66,1	

#### PAQLQ(S)-IA vid vecka 24a

	N	Svars-fre kvens %	OR jämfört placebo ( 95% CI)	N	Svars-fre kvens %	OR jämfört placebo (95% CI)	N	Svars-fre kvens %	OR jämfört placebo (95% CI)
Dupilum ab 100 mg varanna n vecka (<30 kg)/ 200 mg varanna n vecka (≥30 kg)	211	73,0	1,57 (0,87, 2,84)	158	72,8	1,84 (0,92, 3,65)	131	75,6	2,09 (0,95, 4,61)
Placebo	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

<sup>a</sup>Svarsfrekvensen definierades som förbättring i av 0.5 poäng eller mer (skala från 0-6 för ACQ-7-IA och 1-7 for PAQLQ(S))

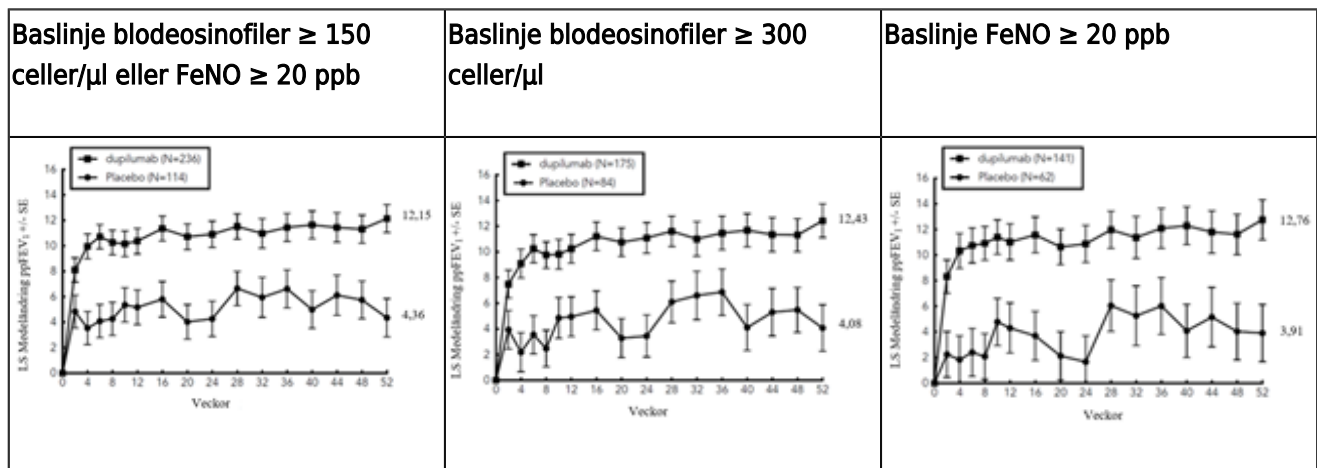
<sup>b</sup>p-värde < 0,0001, <sup>c</sup>p-värde < 0,001, <sup>d</sup>p-värde < 0,01 (alla statistiskt signifikanta jämfört med placebo efter justering för multiplicitet)

<sup>e</sup>nominellt p-värde < 0,0001, <sup>f</sup>nominellt p-värde < 0,01, <sup>g</sup>nominellt p-värde < 0,05

Signifikant förbättring i procent förväntad FEV<sub>1</sub> observerades så tidigt som vecka 2 och behölls fram till vecka 52 i VOYAGE studien.

Förbättring i procent förväntad FEV<sub>1</sub> över tid i VOYAGE visas i Figur 2.

**Figur 2: Genomsnittlig procentuell ändring från baslinjen av förväntad pre-bronkodilator FEV<sub>1</sub> (liter) över tid i VOYAGE (baslinje blodeosinofiler ≥ 150 celler/μl eller FeNO ≥ 20 ppb, baslinje eosinofili ≥ 300 celler/μl, och baslinje FeNO ≥ 20 ppb)**



I VOYAGE-studien minskade på årsbasis total antal systemisk kortikosteroid-användning p.g.a. astma i gruppen med typ 2 inflammation, med i genomsnitt 59,3% jämfört med placebo (0,350 [95% CI: 0,256, 0,477] jämfört med 0,860 [95% CI: 0,616, 1,200]). I gruppen med eosinofilantal vid baslinjen ≥ 300 celler/μl, minskade på årsbasis total antal systemisk kortikosteroid-användning p.g.a. astma med i genomsnitt 66,0% jämfört med placebo (0,274 [95% CI: 0,188, 0,399] versus 0,806 [95% CI: 0,563, 1,154]).

Uppmätt med European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale (EQ-VAS) förbättrade dupilumab allmän hälsostatus i både typ 2 inflammation och eosinofilantal vid baslinjen ≥ 300 celler/μl vid vecka 52; skillnaden i minstakvadratmedelvärde jämfört med placebo var 4,73 (95% CI: 1,18, 8,28) respektive 3,38 (95% CI: -0,66, 7,43).

Uppmätt med frågeformulär Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PACQLQ) reducerade dupilumab barnets astmas påverkan på vårdnadshavarens livskvalitet i både typ 2 inflammation och eosinofilantal vid baslinjen på ≥ 300 celler/μl vid vecka 52; skillnaden i minstakvadratmedelvärde jämfört med placebo var 0,47 (95% CI: 0,22, 0,72), respektive 0,50 (95% CI: 0,21, 0,79).

#### Långsiktig förlängningsstudie (EXCURSION)

Effekten av dupilumab, mätt som ett sekundärt effektmått, bedömdes hos 365 pediatrika patienter med astma (6 till 11 år) i den långsiktiga förlängningsstudien (EXCURSION). Ihållande reduktion av exacerbationer som ledde till inläggning på sjukhus och/eller akutbesök och reduktion i exponering för systemiska orala kortikosteroider observerades. Ihållande förbättring i lungfunktionen observerades med flera parametrar, inklusive procent förväntad FEV<sub>1</sub>, procent förväntad FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC-kvot och procent förväntad FEF 25–75 %. Dessutom uppnådde och/eller upprätthöll 75 % av patienterna normal lungfunktion med

pre-bronkodilator procent förväntad FEV<sub>1</sub> > 80 % vid slutet av EXCURSION. Effekten bibehölls under en kumulativ behandling i upp till 104 veckor (VOYAGE och EXCURSION).

### Klinisk effekt och säkerhet vid eosinofil esofagit

#### *Pediatrika patienter 1 till 11 år med EoE*

Effekten och säkerheten för dupilumab utvärderades hos pediatrika patienter i åldern 1 till 11 år med eosinofil esofagit i en tvådelad studie i upp till 52 veckor (EoE KIDS del A och del B). Alla inkluderade patienter behövde ha genomgått behandling utan tillräcklig effekt med sedvanliga läkemedel (protonpumpshämmare), 77,5 % hade behandlats med ett annat sedvanligt läkemedel (svalda topikala kortikosteroider) före inkluderingen, och 53,5 % av patienterna hade inte fått tillräcklig effekt, var intoleranta eller hade kontraindikationer mot behandling med svalda topikala kortikosteroider. Patienter var lämpliga för inklusion om de hade  $\geq 15$  intraepiteliala eosinofiler per high-power field (eos/hpf), trots en behandlingskur med protonpumpshämmare (PPI) antingen före eller under screeningperioden, samt tidigare tecken och symtom på eosinofil esofagit. Del A var en 16-veckors randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad multicenterstudie med parallella interventionsgrupper. Del B var en förlängningsperiod med aktiv behandling där dupilumab-regimerna utvärderades i ytterligare 36 veckor.

I del A utvärderades dupilumab jämfört med motsvarande placebo vid doseringsregimer baserat på kroppsvikt ( $\geq 5$  till  $< 15$  kg [100 mg varannan vecka],  $\geq 15$  till  $< 30$  kg [200 mg varannan vecka] och  $\geq 30$  till  $< 60$  kg [300 mg varannan vecka]). Den rekommenderade doseringsregimen av dupilumab valdes ut för pediatrika patienter i åldern 1 till 11 år som vägde  $\geq 40$  kg (300 mg en gång per vecka) baserat på simuleringar med en populationsfarmakokinetisk modell för att matcha exponeringen hos vuxna patienter och pediatrika patienter i åldern 12 till 17 år med eosinofil esofagit som fick 300 mg en gång per vecka, för vilka histologisk och symtomatisk effekt observerades (se även avsnitt Farmakokinetik).

Totalt 71 patienter inkluderades i del A. Medelåldern var 7 år (intervall 1 till 11 år), medianvikten var 24,8 kg, 74,6 % av patienterna var av manligt kön, 87,3 % var vita, 9,9 % var svarta och 1,4 % var asiater. Totalt 55 patienter från del A fortsatte i del B.

Det primära effektmåttet i del A var andelen patienter som uppnådde histologisk remission definierad som högsta nivå av esofageala intraepiteliala eosinofiler på  $\leq 6$  eos/hpf vid vecka 16. Sekundära effektmått inkluderade andel patienter som uppnådde högsta nivå av esofageala intraepiteliala eosinofiler på  $< 15$  eos/hpf och förändring från baslinjen av följande: högsta nivå av esofageala intraepiteliala eosinofiler (eos/hpf), absolut förändring av genomsnittligt poäng avseende en histologisk bedömningsskala (Histology Scoring System, EoEHSS), absolut förändring i genomsnittligt poäng avseende stadium på EoEHSS-skala, och absolut förändring i en endoskopisk referensskala för EoE (EoE-EREFs). Effekten på tecken på eosinofil esofagit mättes med hjälp av observatörrapporterade utfall; Paediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver (PESQ-C) bedömde andelen dagar med ett eller flera tecken på eosinofil esofagit och Paediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score (PEESS) bedömde frekvensen och svårighetsgraden av tecken på eosinofil esofagit.

Effektresultaten för del A visas i tabell 19 och nedan.

**Tabell 19: Effektresultat för dupilumab vid vecka 16 hos försökspersoner i åldern 1 till 11 år med eosinofil esofagit (EoE KIDS del A)**

	Dupilumab <sup>a</sup> N = 37	Placebo N = 34	Skillnad vs. placebo (95 % CI)
--	----------------------------------	-------------------	-----------------------------------

<b>Primärt effektmått</b>			
Andel försökspersoner som uppnådde histologisk remission (maximal nivå av esofageala intraepiteliala eosinofiler $\leq 6$ eos/hpf), n (%) <sup>b</sup>	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19, 80,85)
<b>Sekundära effektmått</b>			
Andel försökspersoner som uppnådde högsta nivå av esofageala intraepiteliala eosinofiler på $< 15$ eos/hpf, n (%) <sup>b</sup>	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07; 94,10)
Procentuell förändring från baslinjen i högsta nivå av esofageala intraepiteliala eosinofiler (eos/hpf), LS medel (SE) <sup>c</sup>	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25; -74,90)
Absolut förändring från baslinjen i genomsnittligt EoEHSS-poäng avseende grad (0-3 <sup>d</sup> ), LS medel(SE)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03; -0,77)
Absolut förändring från baslinjen i genomsnittligt EoEHSS-poäng avseende stadium (0-3 <sup>d</sup> ), LS medel (SE)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,05)	-0,883 (-1,01; -0,76)
Absolut förändring från baslinjen i EoE-EREFS-poäng (0-18 <sup>e</sup> ), LS medel (SE)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94; -2,63)

<sup>a</sup> DUPIXENT utvärderades vid stegvisa doseringsregimer baserat på kroppsvikt:  $\geq 5$  till  $< 15$  kg (100 mg varannan vecka),  $\geq 15$  till  $< 30$  kg (200 mg varannan vecka) och  $\geq 30$  till  $< 60$  kg (300 mg varannan vecka).

<sup>b</sup> För histologisk remission estimerades skillnaden i procentandelar med Mantel-Haenszel-metoden, med justering för viktgruppen vid baslinjen ( $\geq 5$  till  $< 15$  kg,  $\geq 15$  till  $< 30$  kg, och  $\geq 30$  till  $< 60$  kg).

<sup>c</sup> Skillnaden i absolut förändring eller procentuell förändring estimerades med hjälp av ANCOVA-modellen med baslinjemått som kovariat och behandlingen, baslinjens viktgruppsstrata ( $\geq 5$  till  $< 15$  kg,  $\geq 15$  till  $< 30$  kg och  $\geq 30$  till  $< 60$  kg) som fasta faktorer.

<sup>d</sup> EoEHSS-poäng sträcker sig från 0 till 3; högre poäng tyder på större svårighetsgrad och omfattning av histologiska avvikelser.

<sup>e</sup> Totala EoE-EREFS-poäng sträcker sig från 0 till 18; högre poäng tyder på värre endoskopiska inflammatoriska fynd och remodeleringsfynd.

I del A uppnådde en större andel patienter som randomiserats till dupilumab histologisk remission (maximal nivå av esofageala intraepiteliala eosinofiler  $\leq 6$  eos/hpf) jämfört med placebo. Andelen försökspersoner

med histologisk remission som observerades efter 16 veckors behandling i del A bibehölls under 52 veckor i del B.

Numerisk förbättring av andelen dagar med ett eller fler tecken på eosinofil esofagit (PESQ-C) observerades efter 16 veckors behandling i del A och bibehölls under 52 veckor i del B.

Nominellt signifikant förbättring i frekvensen och svårighetsgraden av tecken på eosinofil esofagit (PEESS-Caregiver) observerades efter 16 veckors behandling i del A. PEESS-Caregiver mättes inte i del B.

#### *Vuxna och ungdomar med eosinofil esofagit*

För kliniska data från vuxna och ungdomar med eosinofil esofagit, se produktresumén för dupilumab 300 mg.

#### Pediatrik population

##### *Atopisk dermatit*

Säkerhet och effekt för dupilumab har fastställts hos pediatrika patienter i åldern 6 månader och äldre med atopisk dermatit. Användning av dupilumab i denna åldersgrupp stöds av studie AD-1526 vilken omfattade 251 ungdomar i åldrarna 12 till 17 år med måttlig till svår atopisk dermatit, i studie AD-1652 vilken omfattade 367 pediatrika patienter i åldrarna 6 till 11 år med svår atopisk dermatit, och studie AD-1539 vilken omfattade 162 barn i åldrarna 6 månader till 5 år med måttlig till svår atopisk dermatit (125 av dessa barn hade svår atopisk dermatit). Långtidsanvändning stöds av studie AD-1434 vilken inkluderade 823 pediatrika patienter i åldrarna 6 månader till 17 år, inklusive 275 ungdomar, 368 barn i åldrarna 6 till 11 år, och 180 barn i åldern 6 månader till 5 år. Säkerhet och effekt var generellt jämförbar mellan barn i åldern 6 månader till 5 år, 6 till 11 år, ungdomar (12 till 17 år) och vuxna med atopisk dermatit (se avsnitt Biverkningar). Säkerhet och effekt för barn i åldern < 6 månader med atopisk dermatit har inte fastställts.

##### *Astma*

Totalt ingick 107 ungdomar i åldrarna 12 till 17 år med måttlig till svår astma i QUEST-studien och fick antingen 200 mg (N=21) eller 300 mg (N=18) dupilumab (eller motsvarande placebo antingen 200 mg [N=34] eller 300 mg [N=34]) varannan vecka. Effekt med avseende på allvarliga astmaexacerbationer och lungfunktion observerades hos både ungdomar och vuxna. För både doserna 200 mg och 300 mg varannan vecka observerades signifikanta förbättringar i FEV<sub>1</sub> (LS-medeländring från baslinjen vid vecka 12) (0,36 l respektive 0,27 l). För dosen 200 mg varannan vecka hade patienterna en minskning av frekvensen av allvarliga exacerbationer som var förenliga med vuxna. Säkerhetsprofilen hos ungdomar var i allmänhet liknande vuxna.

Totalt 89 ungdomar i åldern 12 till 17 år med måttlig till svår astma inkluderades i den öppna långtidsstudien (TRAVERSE). Resultaten i den här studien, effekten mättes som ett sekundärt effektmått, liknande de som observerats i de pivotala studierna och bibehölls i upp till 96 veckor.

Totalt 408 barn i ålder 6 till 11 år med måttligt till svår astma inkluderas i VOYAGE studien, med undersökta doser av 100 mg varannan vecka och 200 mg varannan vecka. Effekten av dupilumab 300 mg var fjärde vecka hos barn 6 till 11 år är extrapolerad från effekten av 100 mg och 200 mg varannan vecka i VOYAGE och 200 mg och 300 mg varannan vecka till vuxna och ungdomar (QUEST). Patienter som fullföljde behandlingen i VOYAGE studien kunde delta i den öppna långtidsstudien (EXCURSION). Arton patienter (≥ 15 kg till < 30 kg) av totalt 365 patienter fick 300 mg var fjärde vecka i den här studien, och säkerhetsprofilen var liknande den som sågs i VOYAGE. Säkerhet och effekt hos pediatrika patienter < 6 års ålder med astma har inte fastställts.

Säkerhet och effekt av dupilumab för behandling av eosinofil esofagit har fastställts hos pediatrika patienter i åldern 1 till 17 år. Användning av dupilumab i denna population stöds av adekvata och välkontrollerade studier och ytterligare farmakokinetiska data. Totalt 72 pediatrika patienter i åldern 12 till 17 år fick dupilumab 300 mg en gång per vecka eller placebo i 24 veckor (TREET del A och del B). Av dessa behandlades 37 patienter med dupilumab i delarna A och B; 34 fortsatte behandlingen med 300 mg en gång per vecka i ytterligare 28 veckor (TREET del C). Totalt 71 pediatrika patienter i åldern 1 till 11 år fick dupilumab 100 mg varannan vecka, 200 mg varannan vecka, 300 mg varannan vecka eller placebo i 16 veckor (EoE KIDS del A). Av dessa behandlades 37 patienter med dupilumab i del A och alla fortsatte behandlingen med dessa dupilumab-regimer i ytterligare 36 veckor (EoE KIDS del B). Användning av dupilumab 300 mg en gång per vecka hos patienter i åldern 1 till 11 år med eosinofil esofagit, med en kroppsvikt på  $\geq 40$  kg stöds även av en farmakokinetisk populationsanalys. Säkerhet och effekt för dupilumab hos vuxna och pediatrika patienter var liknande (se avsnitt Biverkningar).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för dupilumab för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för astma (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Skyldigheter förknippade med de pediatrika prövningsprogrammen (Paediatric Investigation Plans, PIP) för atopisk dermatit och eosinofil esofagit har uppfyllts.

## **Farmakokinetik**

Farmakokinetiken för dupilumab är liknande hos patienter med atopisk dermatit, astma och eosinofil esofagit.

### Absorption

Efter en subkutan enkeldos på 75-600 mg dupilumab till vuxna var mediantid till maximal koncentration i serum ( $t_{max}$ ) 3-7 dagar. Dupilumabs absoluta biotillgänglighet efter en subkutan dos är liknande mellan atopisk dermatit och astmapatienter, vilket varierar mellan 61 % och 64 % beräknat utifrån farmakokinetisk (PK) populationsanalys.

Steady-state-koncentrationer uppnåddes i vecka 16 efter administrering av en 600 mg startdos och därefter 300 mg varannan vecka. I kliniska studier var steady-state-koncentrationen (medel  $\pm$  SD) 69,2 $\pm$ 36,9  $\mu$ g/ml till 80,2 $\pm$ 35,3  $\mu$ g/ml för doseringen 300 mg varannan vecka och från 29,2 $\pm$ 18,7 till 36,5 $\pm$ 22,2  $\mu$ g/ml för doseringen 200 mg varannan vecka till vuxna.

### Distribution

En distributionsvolym för dupilumab på cirka 4,6 l uppskattades med hjälp av farmakokinetisk populationsanalys, vilket tyder på att dupilumab främst distribueras vaskulärt.

### Metabolism

Specifika metabolismstudier har inte genomförts eftersom dupilumab är ett protein. Dupilumab förväntas brytas ner till små peptider och individuella aminosyror.

### Eliminering

Dupilumabs elimination medieras parallellt genom linjära och icke-linjära vägar. Vid högre koncentrationer sker dupilumab-elimination primärt genom en mättnadsbar proteolytisk väg medan den vid lägre koncentrationer domineras av icke-linjär mättnadsbar IL-4R $\alpha$ -målmedierad elimination.

Efter den sista steady-state-dosen med dupilumab 300 mg varje vecka, 300 mg varannan vecka, 200 mg varannan vecka, 300 mg var fjärde vecka, eller 200 mg var fjärde vecka tar det i medianfallet 9–13 veckor hos vuxna och ungdomar, samt uppskattningsvis 1,5 gånger och 2,5 gånger längre hos pediatrika patienter i åldrarna 6 till 11 år respektive pediatrika patienter under 6 års ålder, för dupilumab att sjunka under den lägre detektionsgränsen, uppskattat med farmakokinetisk populationsanalys.

### Linjäritet/icke-linjäritet

På grund av icke-linjärt clearance ökar dupilumab-exponeringen, mätt som ytan under koncentration-tid-kurvan, mer än proportionellt med dosen efter subkutana enkeldoser på 75-600 mg.

### Särskilda patientgrupper

#### *Kön*

Inget samband kunde hittas mellan kön och någon kliniskt relevant påverkan på systemexponering av dupilumab, enligt resultat av farmakokinetisk populationsanalys.

#### *Äldre*

Av de 1 539 patienter med atopisk dermatit, inklusive patienter med atopisk dermatit på händer och fötter, som exponerades för dupilumab i en fas 2 dosintervallstudie eller fas 3 placebokontrollerade studier var totalt 71 äldre än 65 år. Även om inga skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan äldre och yngre vuxna atopiska dermatit patienter, är antalet patienter över 65 år inte stort nog för att avgöra om de svarar annorlunda på behandlingen än yngre patienter.

Inget samband kunde hittas mellan ålder och någon kliniskt relevant påverkan på systemexponering av dupilumab, enligt resultat av farmakokinetisk populationsanalys. Det var dock bara 61 patienter över 65 år inkluderade i denna analys.

Av de 1 977 patienter med astma exponerade för dupilumab, var totalt 240 patienter 65 år eller äldre och 39 patienter var 75 år eller äldre. Effekt och säkerhet i denna åldersgrupp liknade den totala studiepopulationen.

#### *Etnicitet*

Inget samband kunde hittas mellan ras och någon kliniskt relevant påverkan på systemexponering av dupilumab, enligt resultat av farmakokinetisk populationsanalys.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Dupilumab, som är en monoklonal antikropp, förväntas inte genomgå signifikant hepatisk elimination. Inga kliniska studier har utförts för att undersöka effekten av nedsatt leverfunktion på dupilumabs farmakokinetik.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Dupilumab, som är en monoklonal antikropp, förväntas inte genomgå signifikant renal elimination. Inga kliniska studier har utförts för att undersöka effekten av nedsatt njurfunktion på dupilumabs farmakokinetik.

Inget samband kunde hittas mellan mildt eller måttligt nedsatt njurfunktion och någon kliniskt relevant påverkan på systemexponering av dupilumab, enligt resultat av farmakokinetisk populationsanalys. Mycket begränsade data finns i patienter med svårt nedsatt njurfunktion.

#### *Kroppsvikt*

Dupilumabs dalkoncentrationer var lägre hos personer med högre kroppsvikt, men utan relevant påverkan på effekten.

#### *Pediatrisk population*

##### Atopisk dermatit

Baserat på farmakokinetisk populationsanalys invercade inte åldern på clearance av dupilumab hos vuxna och pediatrika patienter i åldrarna 6 till 17 år. Hos pediatrika patienter i åldern 6 månader till 5 år ökade clearance med åldern men den rekommenderade dosregimen anpassas därefter.

Dupilumabs farmakokinetik hos barn (i åldern < 6 månader) eller kroppsvikt <5 kg med atopisk dermatit har inte studerats.

För ungdomar i åldern 12 till 17 år med atopisk dermatit som fick varannan vecka dosering med antingen 200 mg (<60 kg) eller 300 mg (≥60 kg) var den genomsnittliga ± SD steady-state-koncentrationen av dupilumab 54,5 ± 27,0 µg/ml.

För barn i åldern 6 till 11 år med atopisk dermatit som fick var fjärde vecka dosering med 300 mg (≥ 15 kg) i AD-1652 var den genomsnittliga ± SD steady-state-koncentrationen 76,3 ± 37,2 µg/ml. Vid vecka 16 i AD-1434 hos barn i åldern 6 till 11 år som påbörjade dosering med 300 mg (≥ 15 kg) var fjärde vecka och vars dos ökades till varannan veckas dosering med 200 mg (≥ 15 till <60 kg) eller till 300 mg (≥ 60 kg) var den genomsnittliga ± SD steady-state koncentration 108 ± 53,8 µg/ml. För barn i åldern 6 till 11 år som får 300 mg var fjärde vecka, ger initiala doser på 300 mg dag 1 och 15 liknande steady-state-exponering som en initial dos på 600 mg dag 1, baserat på PK-simuleringar.

För barn i åldern 6 månader till 5 år med atopisk dermatit som fick behandling var fjärde vecka med 300 mg (≥ 15 till < 30 kg) eller 200 mg (≥ 5 till < 15 kg) var den genomsnittliga ± SD steady-state-dalkoncentrationen 110 ± 42,8 µg/ml respektive 109 ± 50,8 µg/ml.

#### *Astma*

Dupilumabs farmakokinetik hos pediatrika patienter (< 6 år) med astma har inte studerats.

Totalt ingick 107 ungdomar i åldern 12 till 17 år med astma i QUEST-studien. De genomsnittliga steady-state-koncentrationerna ± SD av dupilumab var 107 ± 51,6 µg/ml respektive 46,7 ± 26,9 µg/ml, för 300 mg eller 200 mg administrerade varannan vecka. Ingen åldersrelaterad farmakokinetisk skillnad observerades hos ungdomar efter korrigerad för kroppsvikt.

I VOYAGE-studien, undersöktes farmakokinetiken hos dupilumab hos 270 patienter med måttlig till svår astma efter subkutan administrering av antingen 100 mg varannan vecka (till 91 barn med vikt < 30 kg) eller 200 mg varannan vecka (till 179 barn med vikt ≥ 30 kg). Distributionsvolymen för dupilumab var ungefär 3,7 l beräknat utifrån farmakokinetisk (PK) populationsanalys. Steady-state koncentration uppnåddes vid vecka 12. Den genomsnittliga ± SD steady-state-koncentrationen var 58,4±28,0 µg/ml respektive 85,1±44,9 µg/ml. Simulering av en subkutan dos på 300 mg var fjärde vecka till barn 6 till 11 år med kroppsvikt ≥ 15 kg till < 30 kg och ≥ 30 kg till < 60 kg resulterade i förväntad steady-state-koncentration liknande som dem observerade koncentrationerna för 200 mg varannan vecka



( $\geq 30$  kg) respektive 100 mg varannan vecka (< 30 kg). Dessutom, simulering av en subkutan administrering av 300 mg var fjärde vecka till barn 6 till 11 år med kroppsvikt  $\geq 15$  kg till < 60 kg resulterade i förväntad steady-state-koncentration liknande den som visats vara effektiv hos vuxna och ungdomar. Beräknat utifrån farmakokinetisk (PK) populationsanalys var genomsnittlig tid för minskning av dupilumabkoncentrationen under den lägre gränsen för mätbarhet efter den sista steady-state dosen 14 till 18 veckor för 100 mg varannan vecka, 200 mg varannan vecka eller 300 mg var fjärde vecka.

### *Eosinofil esofagit*

I en klinisk studie (EoE KIDS del A) undersöktes farmakokinetiken för dupilumab hos 36 barn i åldern 1 till 11 år med eosinofil esofagit som fick dupilumab [ $\geq 5$  till < 15 kg (100 mg varannan vecka),  $\geq 15$  till < 30 kg (200 mg varannan vecka) och  $\geq 30$  till < 60 kg (300 mg varannan vecka)], den genomsnittliga  $\pm$  SD steady-state-dalkoncentrationen för dupilumab var  $163 \pm 60,8$   $\mu\text{g/ml}$ .

Simuleringar för pediatrika patienter i åldern 1 till 11 år utfördes med en populationsfarmakokinetisk modell för att förutsäga dalkoncentrationer av dupilumab vid steady-state enligt följande:  $\geq 15$  till < 30 kg som fick 200 mg varannan vecka ( $170 \pm 78$   $\mu\text{g/ml}$ );  $\geq 30$  till < 40 kg som fick 300 mg varannan vecka ( $158 \pm 63$   $\mu\text{g/ml}$ ); eller  $\geq 40$  kg som fick 300 mg en gång per vecka ( $276 \pm 99$   $\mu\text{g/ml}$ ). Dalkoncentrationer vid steady-state simulerades också för vuxna patienter och pediatrika patienter i åldern 12 till 17 år och patienter med en vikt på  $\geq 30$  till < 40 kg som fick 300 mg varannan vecka ( $159 \pm 61$   $\mu\text{g/ml}$ ).

## Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende upprepad dos-toxicitetsstudier (inklusive säkerhetsfarmakologiska effektmått), samt reproduktions- och utvecklingstoxicitetsstudier visade inte på några särskilda risker för människa.

Dupilumabs mutagena potential har inte utvärderats, monoklonala antikroppar förväntas dock inte påverka DNA eller kromosomer.

Karcinogenicitetsstudier har inte genomförts med dupilumab. En utvärdering av tillgängliga data gällande IL-4 $\alpha$ -hämmning och djurtoxikologiska data med surrogat-antikroppar tyder inte på någon ökad karcinogen potential för dupilumab.

Vid en reproduktionstoxikologisk studie på apor, där surrogat-antikroppar specifika mot apans IL-4 $\alpha$  användes, sågs inga fetala abnormaliteter vid doser som mättade IL-4 $\alpha$ .

En kombinerad segment II och III pre- och postnatal utvecklingsstudie påvisade inga biverkningar på moderdjuren eller deras avkomma upp till 6 månader efter födseln.

Fertilitetsstudier utförda på han- och honmöss där surrogatantikroppar mot IL-4 $\alpha$  användes visade inte på någon försämring av fertiliteten (se avsnitt Fertilitet).

## Innehåll

### Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

#### Dupilumab 200 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje förfylld spruta för engångsbruk innehåller 200 mg dupilumab i 1,14 ml lösning (175 mg/ml).

#### Dupilumab 200 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje förfylld injektionspenna för engångsbruk innehåller 200 mg dupilumab i 1,14 ml lösning (175 mg/ml).

Dupilumab är en helt human monoklonal antikropp producerad i ovarieceller från kinesisk hamster (Chinese Hamster Ovary, CHO) med hjälp av rekombinant DNA-teknik.

### Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 2,28 mg polysorbat 80 per dos på 200 mg (1,14 ml). Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

### **Förteckning över hjälpämnen**

L-arginin monohydroklorid

L-histidin

L-histidin monohydroklorid monohydrat

Polysorbat 80 (E 433)

Natriumacetattrihydrat

Isättiksyra (E 260)

Sackaros

Vatten för injektionsvätskor

## **Blandbarhet**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

## **Miljöpåverkan**

*dupilumab*

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

### **Detaljerad miljöinformation**

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Even though biomolecules are exempted from environmental risk classification it should be remembered that these molecules may be biologically active.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

### **Hållbarhet**

3 år.

Om nödvändigt kan den förfyllda sprutan eller förfyllda injektionspennan tas ut från kylskåpet och förvaras i förpackningen i upp till 14 dagar i rumstemperatur upp till 25 °C, i skydd mot ljus. Datumet då förpackningen tagits ut ur kylskåpet ska noteras på avsedd plats på ytterkartongen. Förpackningen måste kasseras om den förvarats utanför kylskåpet i över 14 dagar eller om utgångsdatum har passerat.

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **Särskilda anvisningar för destruktion**

Omfattande instruktioner för administrering av Dupixent i förfylld spruta eller i förfylld injektionspenna ges i slutet av bipacksedeln.

Lösningen ska vara klar till svagt opaliserande, färglös till svagt gul. Om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller synligt partikelformigt material, ska lösningen inte användas.

Efter att den 200 mg förfyllda sprutan eller den förfyllda injektionspennan tagits ut ur kylskåpet ska den ges tillfälle att uppnå rumstemperatur upp till 25° C genom att vänta 30 minuter innan Dupixent injiceras.

Den förfyllda sprutan eller den förfyllda injektionspennan ska inte utsättas för värme eller direkt solljus och ska inte skakas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Efter användning placeras den förfyllda sprutan eller den förfyllda injektionspennan i en sticksäker behållare och slängs enligt gällande anvisningar. Återanvänd inte behållaren.

## **Egenskaper hos läkemedelsformen**

Injektionsvätska, lösning (injektion)

Klar till svagt opaliserande, färglös till svagt gul steril lösning som saknar synliga partiklar, med ett pH omkring 5,9.

## **Förpackningsinformation**

*Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 200 mg* (klar till svagt opaliserande, färglös till svagt gul, saknar synliga partiklar)

2 styck förfylld injektionspenna (ovalt fönster utan pil), 11321:20, (F)

2 styck förfylld injektionspenna (ovalt fönster med pil), *tillhandahålls ej*

*Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 200 mg* (klar till svagt opaliserande, färglös till svagt gul, saknar synliga partiklar)

2 styck förfylld spruta med automatiskt nålskydd, 11321:20, (F)