

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast för patienter med svår atopisk dermatit som på grund av otillräcklig effekt eller andra medicinska skäl saknar ytterligare behandlingsalternativ.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Dupixent 300 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Dupilumab 300 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje förfylld spruta för engångsbruk innehåller 300 mg dupilumab i 2 ml lösning (150 mg/ml).

Dupilumab är en helt human monoklonal antikropp mot interleukin (IL)-4-receptor alfa som hämmar IL-4/IL-13-signalering, och är producerade i ovarieceller från kinesisk hamster (Chinese Hamster Ovary, CHO) med hjälp av rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion)

Klar till svagt opaliserande, färglös till svagt gul lösning som saknar synliga partiklar.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Atopisk dermatit

Dupixent är indicerat för behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos vuxna patienter vilka är aktuella för systemisk behandling.

Astma

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 blodeosinofiler och/eller förhöjd FeNO (se avsnitt 5.1), som är otillräckligt kontrollerad trots hög dos inhaled kortikosteroid (ICS) i kombination med ett annat läkemedel för underhållsbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska initieras av vårdpersonal med erfarenhet inom diagnostik och behandling av de tillstånd som dupilumab är indicerat för (se avsnitt 4.1).

Dosering

Atopisk dermatit

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.

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

Astma

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

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

Patienter som får samtliga orala kortikosteroider kan minska sin steroiddos när klinisk förbättring med dupilumab har inträffat (se avsnitt 5.1). Minskningen av steroiddos bör ske gradvis (se avsnitt 4.4).

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

Missad dos

Om en dos missas ska dosen ges så snart som möjligt. Därefter återtas doseringen enligt ordinarie schema.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter (≥65 år)

Ingen dosjustering rekommenderas för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

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 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Kroppsvikt

Ingen dosjustering rekommenderas utifrån kroppsvikt (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av dupilumab för barn med atopisk dermatit under 18 år har inte fastställts (se avsnitt 5.2). Inga data finns tillgängliga.

Säkerheten och effekten av dupilumab hos barn med svår astma under 12 år har inte fastställts (se avsnitt 5.2). Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Subkutan användning

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

Initialdosen om 600 mg ges som två på varandra följande dupilumab-injektioner á 300 mg 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 patientens vårdare om vårdpersonalen bedömer att så är lämpligt. Innan användning ska lämplig utbildning ges till patienten och/eller vårdare om hur dupilumab förbereds och administreras i enlighet med avsnittet "Användaranvisning" i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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 avmaskera 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 5.1).

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten hos biologiska läkemedel ska den administrerade produktens namn och tillverknings-satsnummer noteras tydligt.

Överkänslighet

Om en systemisk överkänslighetsreaktion (omedelbar eller fördröjd) uppstår, ska administreringen av dupilumab omedelbart upphöra och lämplig behandling insättas. Mycket sällsynta fall av serumsjuka/serumsjukeliknande reaktioner har rapporterats i utvecklingsprogrammet för atopisk dermatit som följd av dupilumab-administrering (avsnitt 4.8). Anafylaktisk reaktion har rapporterats mycket sällan i utvecklingsprogrammet för astma som följd av dupilumab-administrering (avsnitt 4.8).

Eosinofila tillstånd

Fall av eosinofil lunginflammation och fall av vaskulit i samband med eosinofil granulomatosis med polyangiit har rapporterats för dupilumab hos vuxna patienter som deltog i utvecklingsprogrammet för astma. Läkare ska vara observanta på vaskulära utslag, förvärrade lungsymptom, 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 granulomatosis med polyangiit, 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.

Konjunktivrelaterade reaktioner

Patienter som behandlas med dupilumab och utvecklar konjunktivit som inte botas med standardbehandling ska genomgå en oftalmologisk undersökning (avsnitt 4.8).

Patienter med atopisk dermatit med astmakomorbiditet

Patienter som får dupilumab för måttlig till svår atopisk dermatit 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

Levande och levande försvagade vacciner ska inte ges samtidigt med dupilumab, eftersom klinisk säkerhet och effekt inte har fastställts. Immunsvaret mot Tdap-vaccin och meningokock-polysackarid-vaccin har utvärderats, se avsnitt 4.5. Det rekommenderas att patienterna vaccineras med levande och levande försvagade immuniseringar i överensstämmelse med gällande riktlinjer för immunisering före behandling med dupilumab.

Innehåll av natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 300 mg dos, dvs. är i princip "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga 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 4.4.

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 samtidigt, vanligen administrerade läkemedel inte någon effekt på farmakokinetiken för dupilumab hos patienter med måttlig till svår astma.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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 5.3).

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

Amning

Det är okänt om dupilumab utsöndras i bröstmjolk 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 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Atopisk dermatit

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna var reaktioner vid injektionsstället, konjunktivit, blefarit och oral herpes. Mycket sällsynta fall av serumsjuka/serumsjukeliknande reaktioner har rapporterats i utvecklingsprogrammet för atopisk dermatit (se avsnitt 4.4).

I monoterapistudierna var andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar 1,9 % i placebogrupper, 1,9 % i gruppen som fick 300 mg dupilumab varannan vecka och 1,5 % i gruppen som fick 300 mg dupilumab varje vecka. I studien med samtidig behandling med topikala kortikosteroider (TCS) var andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar 7,6 % i placebo+TCS-gruppen, 1,8 % i

gruppen som fick 300 mg dupilumab varannan vecka + TCS och 2,9 % i gruppen som fick 300 mg dupilumab varje vecka + TCS.

Tabell över biverkningar

Dupilumabs säkerhet utvärderades i fyra randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en dosintervallstudie hos patienter med måttlig till svår atopisk dermatit. I dessa fem studier behandlades 1689 personer med subkutana dupilumab-injektioner, med eller utan samtidiga topikala kortikosteroider (TCS). Totalt behandlades 305 patienter med dupilumab i minst 1 år.

I Tabell 1 listas de biverkningar som observerades i kliniska studier på atopisk dermatit, 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 ($< 1/10\ 000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Lista med biverkningar vid atopisk dermatit

MedDRA Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
<i>Infektioner och infestationer</i>	Vanliga	Konjunktivit Oral herpes
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Vanliga	Eosinofili
<i>Immunsystemet</i>	Mycket sällsynta	Serumsjuka / serumsjukeliknande reaktioner
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	Huvudvärk
<i>Ögon</i>	Vanliga	Allergisk konjunktivit Ögonklåda Blefarit
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Mycket vanliga	Reaktioner vid injektionsstället

Astma

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste biverkningen var erytem på injektionsstället. Anafylaktisk reaktion har rapporterats mycket sällan i utvecklingsprogrammet för astma (se avsnitt 4.4).

I DRI12544- och QUEST-studierna var andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar 4,3 % i placebogruppen, 3,2 % i gruppen som fick 200 mg dupilumab varannan vecka och 6,1 % i gruppen som fick 300 mg dupilumab varannan vecka.

Tabell över biverkningar

Totalt utvärderades 2 888 vuxna och ungdomar med måttlig till svår astma i 3 randomiserade, placebokontrollerade, multicenter studier med 24 till 52 veckors varaktighet (DRI12544, QUEST och VENTURE). Av dessa hade 2 678 en historik med en eller flera allvarliga exacerbationer under året före inklusionen i studierna, trots regelbunden användning av medel- till hög dos inhalerade kortikosteroider plus ytterligare en underhållsbehandling (DRI12544 och QUEST). Totalt deltog 210 patienter med oralt kortikosteroidberoende astma som fick hög dos inhalerade kortikosteroider plus upp till två ytterligare läkemedel för underhållsbehandling (VENTURE).

I Tabell 2 listas de biverkningar som observerades i kliniska studier på astma, 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 ($< 1/10\ 000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Lista med biverkningar vid astma

MedDRA Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
<i>Immunsystemet</i>	Mycket sällsynta	Anafylaktisk reaktion
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga	Erytem vid injektionsstället Ödem vid injektionsstället Smärta vid injektionsstället Pruritus vid injektionsstället

Beskrivning av utvalda biverkningar vid atopisk dermatit och astmaindikationer

Överkänslighet

Mycket sällsynta fall av serumsjuka/serumsjukeliknande reaktioner och anafylaktisk reaktion har rapporterats efter administrering av dupilumab (se avsnitt 4.4).

Konjunktivit och relaterade reaktioner

Konjunktivit uppkom oftare hos patienter med atopisk dermatit som fick dupilumab. De flesta patienter med konjunktivit återhämtade sig eller återhämtade sig under behandlingsperioden. Bland astmapatienter var frekvensen av konjunktivit låg och i motsvarande nivå för dupilumab och placebo (se avsnitt 4.4).

Eczema herpeticum

Eczema herpeticum rapporterades hos $< 1\%$ i dupilumab-grupperna och hos $< 1\%$ i placebogrupperna i 16-veckors monoterapi-studierna vid atopisk dermatit. I den 52-veckors dupilumab + TCS-studien vid atopisk dermatit rapporterades eczema herpeticum hos $0,2\%$ i gruppen med dupilumab + TCS och hos $1,9\%$ i gruppen med placebo + TCS.

Eosinofili

Dupilumab-behandlade patienter hade en större genomsnittlig initial ökning från baslinjen i eosinofilantal jämfört med patienter behandlade med placebo. Eosinofilantalet sjönk till nära baslinjenivåerna under studiebehandling.

Behandlingsframkallad eosinofili (≥ 5000 celler/ μl) rapporterades hos $< 2\%$ för de patienter som behandlades med dupilumab och $< 0,5\%$ för placebobehandlade patienter.

Infektioner

I de kliniska studierna med monoterapi vid atopisk dermatit i 16 veckor rapporterades allvarliga infektioner hos $1,0\%$ av patienterna som behandlades med placebo och $0,5\%$ av patienterna som behandlades med dupilumab. I 52-veckors CHRONOS-studien på atopisk dermatit rapporterades allvarliga infektioner hos $0,6\%$ av patienterna som behandlades med placebo och $0,2\%$ av patienterna som behandlades med dupilumab.

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 6 % av patienterna med atopisk dermatit eller astma 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.

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 5 % av patienterna i placebogrupperna i 52 veckors studierna var också positiva för antikroppar mot dupilumab; ungefär 2 % uppvisade beständigt ADA-respons och ungefär 1% hade neutraliserande antikroppar.

Mindre än 0,4 % av patienterna 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 4.4).

Pediatrisk population

Totalt ingick 107 ungdomar i åldern 12 till 17 år med astma i 52 veckors QUEST-studien. Den observerade säkerhetsprofilen liknade den som ses hos vuxna.

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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling mot dupilumab-överdos. I fall av överdos, följ patienten noga med avseende på tecken och symtom på biverkningar och sätt in lämplig symptomatisk behandling omedelbart.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga dermatologiska medel, medel vid dermatit, exkl. kortikosteroider
ATC-kod: D11AH05

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 α / γ c), samt både IL-4- och IL-13-signalering genom typ II-receptorn (IL-4R α /IL-13R α).

L-4 och IL-13 är viktiga signalämnen inom typ 2-inflammation hos människor, såsom atopisk dermatit och astma. 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.

Behandling med dupilumab i kliniska prövningar vid astma minskade FeNO och i cirkulationen minskade koncentrationer av eotaxin-3, total IgE, allergenspecifik IgE, TARC och periostin signifikant hos astmapatienter jämfört med placebo. Dessa reduktioner av typ 2-inflammatoriska biomarkörer var likvärdiga för regimerna 200 mg varannan vecka och 300 mg varannan vecka. 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 vid atopisk dermatit

Effekt och säkerhet av dupilumab som monoterapi och med samtidig behandling med topikala kortikosteroider utvärderades i tre pivotala randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier (SOLO 1, SOLO 2 och CHRONOS) hos 2119 patienter över 18 års ålder med måttlig till svår atopisk dermatit (AD) definierat som Investigator's Global Assessment (IGA)-poäng ≥ 3 , Eczema Area and Severity Index (EASI)-poäng ≥ 16 , och en minsta påverkad hudyta på ≥ 10 %. Patienter som inkluderades i de tre studierna hade tidigare svarat otillräckligt på topikal behandling.

I alla tre studierna fick patienterna antingen 1) en initial dos på 600 mg dupilumab (två 300 mg-injektioner) dag 1 följt av 300 mg en gång varannan vecka, 2) en initial dos på 600 mg dupilumab dag 1 följt av 300 mg en gång per vecka, eller 3) motsvarande placebo. Dupilumab administrerades via subkutan (s.c.) injektion i alla studierna. Vid behov av kontroll av intolerabla symtom av atopisk dermatit tilläts patienterna undsättningsbehandling (som inkluderade mer potenta topikala steroider eller systemiska immunsuppressiva produkter) efter bedömning av prövaren. De patienter som behövde undsättningsbehandling ansågs inte svara på behandling med dupilumab.

SOLO 1 inkluderade 671 patienter (224 till placebo, 224 till dupilumab 300 mg en gång varannan vecka och 223 till dupilumab 300 mg en gång per vecka) och hade en behandlingsperiod på 16 veckor.

SOLO 2 inkluderade 708 patienter (236 till placebo, 233 till dupilumab 300 mg en gång varannan vecka och 239 till dupilumab 300 mg en gång per vecka) och hade en behandlingsperiod på 16 veckor.

CHRONOS inkluderade 740 patienter (315 till placebo + topikal kortikosteroid (TCS), 106 till dupilumab 300 mg en gång varannan vecka + TCS och 319 till dupilumab 300 mg en gång per vecka + TCS) och hade en behandlingsperiod på 52 veckor. Patienterna fick dupilumab eller placebo samtidigt som de fick TCS med start vid baslinjen enligt standardregim. Patienterna var dessutom tillåtna att använda topikala kalcineurinhämmare (TCI).

Effektmått

I alla de tre pivotala studierna var de primära deffektmåttandelen patienter med IGA 0 eller 1 ("symtomfri" eller "nästan symtomfri") med en minskning på ≥ 2 poäng på en IGA-skala 0-4, och andelen patienter med en förbättring på minst 75 % i EASI (EASI-75) från baslinjen till vecka 16. Andra effektmått som utvärderades var andelen patienter med en förbättring på minst 50 % och 90 % i EASI (EASI-50 respektive EASI-90), minskad klåda mätt genom Numerical Rating Scale (NRS) för maximal pruritus, och procentuell ändring i SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)-poäng från baslinjen till vecka 16. Ytterligare

sekundära effektmått inkluderade medeländring i poäng från baslinjen till vecka 16 för Patient Oriented Eczema Measure (POEM), Dermatology Life Quality Index (DLQI) och Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). I CHRONOS utvärderades effekten även vecka 52.

Karaktäristika vid studiestart

I monoterapistudierna (SOLO 1 och SOLO 2) var över alla behandlingsgrupper genomsnittlig ålder 38,3 år, genomsnittlig vikt 76,9 kg, 42,1 % var kvinnor, 68,1 % var vita, 21,8 % var asiater och 6,8 % var svarta. I dessa studier hade 51,6 % av patienterna IGA-poäng 3 vid baslinjen (måttlig AD), 48,3 % hade IGA-poäng 4 vid baslinjen (svår AD) och 32,4 % av patienterna hade tidigare fått systemisk immunsuppressiv behandling. Medelvärde vid baslinjen för EASI var 33,0, medelvärde per vecka för pruritus-NRS var 7,4, medelpoäng vid baslinjen för SCORAD var 67,8, medelpoäng vid baslinjen för POEM var 20,5, medelvärde vid baslinjen för DLQI var 15,0 och medelvärde vid baslinjen för HADS totalpoäng var 13,3.

I studien med samtidig medicinering med TCS (CHRONOS) var för alla behandlingsgrupper genomsnittlig ålder 37,1 år, genomsnittlig vikt 74,5 kg, 39,7 % var kvinnor, 66,2 % var vita, 27,2 % var asiater och 4,6 % var svarta. I denna studie hade 53,1 % av patienterna IGA-poäng 3 vid baslinjen, 46,9 % av patienterna hade IGA-poäng 4 och 33,6 % av patienterna hade tidigare fått systemisk immunsuppressiv behandling. Medelvärde vid baslinjen för EASI var 32,5, medelvärde per vecka för pruritus-NRS var 7,3, medelpoäng vid baslinjen för SCORAD var 66,4, medelpoäng vid baslinjen för POEM var 20,1, medelpoäng vid baslinjen för DLQI var 14,5 och medelvärde vid baslinjen för HADS totalpoäng var 12,7.

Kliniskt svar

16-veckors monoterapistudier (SOLO 1 och SOLO 2)

I SOLO 1 och SOLO 2, från baslinjen till vecka 16, fick en signifikant större andel av de patienter som randomiserats till dupilumab IGA-poäng på 0 eller 1, EASI-75 och/eller en förbättring med ≥ 4 poäng i pruritus-NRS jämfört med placebo (se Tabell 3).

En signifikant större andel av de patienter som randomiserats till dupilumab fick en snabb förbättring i pruritus-NRS jämfört med placebo (definierat som ≥ 4 poängs förbättring så tidigt som vecka 2; $p < 0,01$) och andelen patienter som svarade på pruritus-NRS fortsatte att öka genom behandlingsperioden. Förbättringen i pruritus-NRS sammanföll med förbättring av objektiva tecken på atopisk dermatit.

Figur 1 och Figur 2 visar medelförändringen i procent från baslinjen i EASI respektive medelförändringen i procent från baslinjen i NRS fram till vecka 16.

Tabell 3: Effektergebnat för dupilumab monoterapi vid vecka 16 (FAS).

	SOLO 1 (FAS) ^a			SOLO 2 (FAS) ^a		
	Placebo	Dupilumab 300 mg varannan vecka	Dupilumab 300 mg per vecka	Placebo	Dupilumab 300 mg varannan vecka	Dupilumab 300 mg per vecka
Randomiserade patienter	224	224	223	236	233	239
IGA 0 eller 1 ^b , % svarande ^c	10,3 %	37,9 % ^e	37,2 % ^e	8,5 %	36,1 % ^e	36,4 % ^e
EASI-50,	24,6 %	68,8 % ^e	61,0 % ^e	22,0 %	65,2 % ^e	61,1 % ^e

	SOLO 1 (FAS) ^a			SOLO 2 (FAS) ^a		
	Placebo	Dupilumab 300 mg varannan vecka	Dupilumab 300 mg per vecka	Placebo	Dupilumab 300 mg varannan vecka	Dupilumab 300 mg per vecka
% svarande ^c						
EASI-75, % svarande ^c	14,7 %	51,3 % ^e	52,5 % ^e	11,9 %	44,2 % ^e	48,1 % ^e
EASI-90, % svarande ^c	7,6 %	35,7 % ^e	33,2 % ^e	7,2 %	30,0 % ^e	30,5 % ^e
EASI, LS medeländring % från baslinjen (+/- SE)	-37,6 % (3,28)	-72,3 % ^e (2,63)	-72,0 % ^e (2,56)	-30,9 % (2,97)	-67,1 % ^e (2,52)	-69,1 % ^e (2,49)
SCORAD, LS medeländring % från baslinjen (+/- SE)	-29,0 % (3,21)	-57,7 % ^e (2,11)	-57,0 % ^e (2,11)	-19,7 % (2,52)	-51,1 % ^e (2,02)	53,5 % ^e (2,03)
Pruritus NRS, LS medel-ändring % från baslinjen (+/- SE)	-26,1 % (3,02)	-51,0 % ^e (2,50)	-48,9 % ^e (2,60)	-15,4 % (2,98)	-44,3 % ^e (2,28)	-48,3 % ^e (2,35)
Antal patienter med pruritus-NRS-p oäng ≥ 4 vid baslinjen	212	213	201	221	225	228
Pruritus-NRS (≥4 poängs förbättring), % svarande ^{c, d}	12,3 %	40,8 % ^e	40,3 % ^e	9,5%	36,0 % ^e	39,0 % ^e

LS=minsta kvadrat, SE=standardfel

^a Fullt analysset (FAS), inkluderar alla randomiserade patienter.

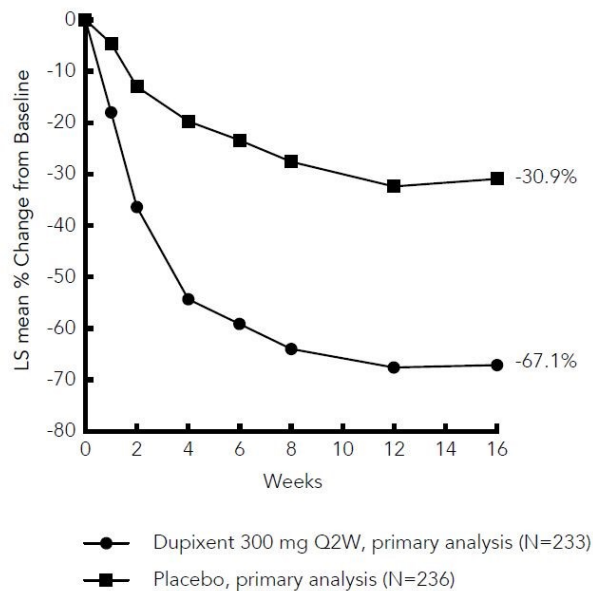
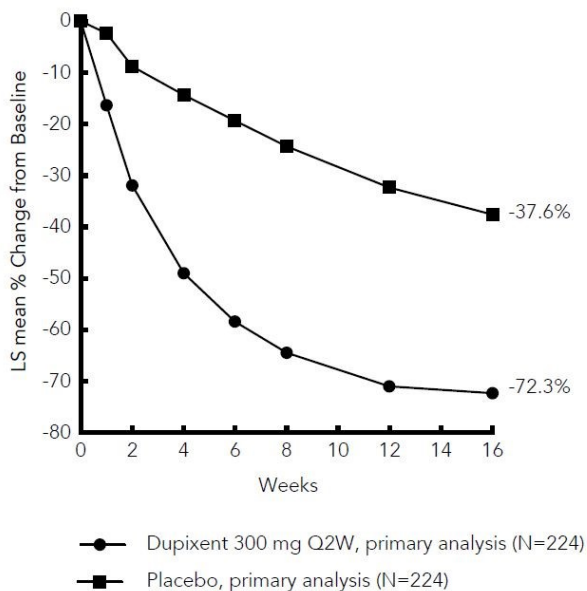
^b Svarande definierades som en patient med IGA 0 eller 1 ("symtomfri" eller "nästan symtomfri") med minskning på ≥2 poäng på en IGA-skala 0-4.

^c Patienter som fick nödbehandling eller saknade data ansågs som ej svarande.

^d en signifikant större andel patienter behandlade med dupilumab fick förbättring med pruritus-NRS-poäng på ≥4 jämfört med placebo vid vecka 2 (p <0,01).

^e p-värde <0,0001

Figur 1: Medelprocentändring från baslinjen i EASI i SOLO 1^a och SOLO 2^a (FAS)^b

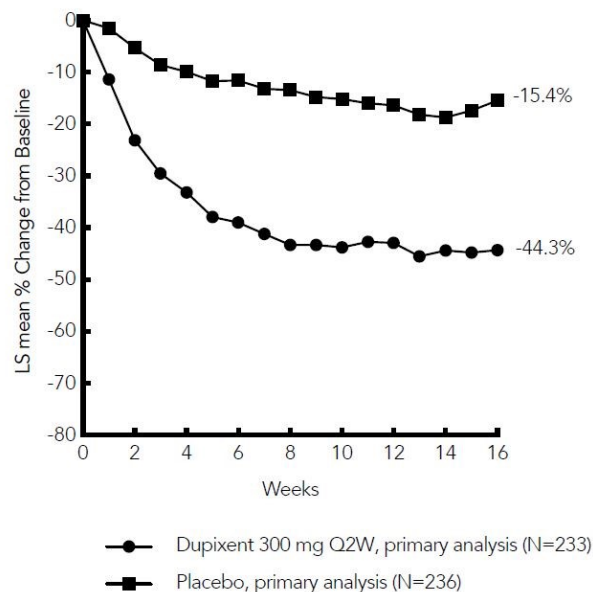
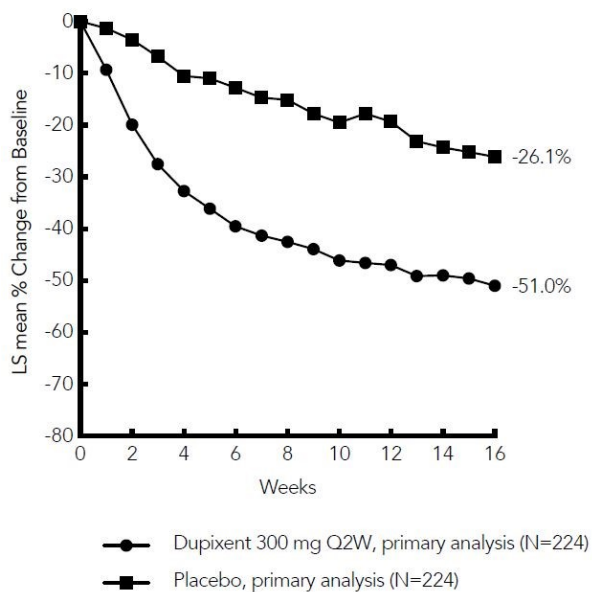


LS=minsta kvadrat

^a I primäranalysen av effektmåttens ansågs de patienter som fick utesättningsbehandling eller som saknade data som ej svarande.

^b Fullt analys-set (FAS), inkluderar alla randomiserade patienter.

Figur 2: Medelprocentändring från baslinjen i NRS i SOLO 1^a och SOLO 2^a (FAS)^b



LS=minsta kvadrat

^a I primäranalysen av effektmåttens ansågs de patienter som fick utesättningsbehandling eller som saknade data som ej svarande.

^b Fullt analys-set (FAS), inkluderar alla randomiserade patienter.

Behandlingseffekter i subgrupper (vikt, ålder, kön, etnicitet, bakgrundsbehandling inklusive immunsuppressiv behandling) i SOLO 1 och SOLO 2 var i enlighet med resultaten för hela studiepopulationen.

52-veckorsstudie med samtidig TCS-behandling (CHRONOS)

I CHRONOS fick en större andel av patienterna som randomiserats till 300 mg dupilumab varannan vecka + TCS-behandling IGA-poäng 0 eller 1, EASI-75 och/eller förbättring med ≥ 4 poäng i pruritus-NRS från baslinjen till vecka 16 och vecka 52, jämfört med placebo + TCS (se Tabell 4).

En signifikant större andel patienter randomiserade till dupilumab + TCS fick snabb förbättring i pruritus-NRS jämfört med placebo + TCS (definierat som ≥ 4 poängs förbättring så tidigt som vecka 2, $p < 0.05$) och andelen patienter som svarade på pruritus-NRS fortsatte att öka under behandlingsperioden. Förbättringen i pruritus-NRS inföll i enlighet med förbättringen av objektiva tecken på atopisk dermatit.

Figur 3 och Figur 4 visar medelprocentändringen från baslinjen i EASI respektive medeländringen i procent från baslinjen i NRS, upp till vecka 52 i CHRONOS.

Tabell 4: Effektergebnat för dupilumab med samtidig behandling med TCS^a vid vecka 16 och vecka 52 i CHRONOS.

	Vecka 16 (FAS) ^b			Vecka 52 (FAS vecka 52) ^b		
	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg varannan vecka + TCS	Dupilumab 300 mg per vecka + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg varannan vecka+TCS	Dupilumab 300 mg per vecka + TCS
Randomiserade patienter	315	106	319	264	89	270
IGA 0 eller 1 ^c , % svarande ^d	12,4 %	38,7 % ^f	39,2 % ^f	12,5 %	36,0 % ^f	40,0 % ^f
EASI-50, % svarande ^d	37,5 %	80,2 % ^f	78,1 % ^f	29,9 %	78,7 % ^f	70,0 % ^f
EASI-75, % svarande ^d	23,2 %	68,9 % ^f	63,9 % ^f	21,6 %	65,2 % ^f	64,1 % ^f
EASI-90, % svarande ^d	11,1 %	39,6 % ^f	43,3 % ^f	15,5 %	50,6 % ^f	50,7 % ^f
EASI, LS medel-%-ändring från baslinjen (+/- SE)	-48,4 % (3,82)	-80,5 % ^f (6,34)	-81,5 % ^f (5,78)	-60,9 % (4,29)	-84,9 % ^g (6,73)	-87,8 % ^h (6,19)
SCORAD, LS medel-%-ändring från baslinjen (+/- SE)	-36,2 % (1,66)	-63,9 % ^f (2,52)	-65,9 % ^f (1,49)	-47,3 % (2,18)	-69,7 % ^f (3,06)	-70,4 % ^f (1,72)
Pruritus-NRS, LS medel-%-ändring från baslinjen (+/- SE)	-30,3 % (2,36)	-56,6 % ^f (3,95)	-57,1 % ^f (2,11)	-31,7 % (3,95)	-57,0 % ⁱ (6,17)	-56,5 % ^f (3,26)
	299	102	295	249	86	249

	Vecka 16 (FAS) ^b			Vecka 52 (FAS vecka 52) ^b		
	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg varannan vecka + TCS	Dupilumab 300 mg per vecka + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg varannan vecka+TCS	Dupilumab 300 mg per vecka + TCS
<i>Antal patienter med pruritus-NRS-poäng ≥ 4 vid baslinjen</i>						
Pruritus-NRS (≥ 4 poängs förbättring), % svarande ^{d, e}	19,7 %	58,8 % ^f	50,8 % ^f	12,9 %	51,2 % ^f	39,0 % ^f

LS=minsta kvadrat, SE=standardfel

^a Alla patienter fick topikala kortikosteroider som bakgrundsbehandling och patienterna tilläts använda topikala calcineurinhämmare.

^b Fullt analys-set (FAS), inkluderar alla randomiserade patienter. FAS vecka 52 inkluderar alla patienter som randomiserats minst ett år innan sista bestämda datum för primäranalys.

^c Svarande definierades som en patient med IGA 0 eller 1 ("symtomfri" eller "nästan symtomfri") med minskning på ≥ 2 poäng på IGA-skalan 0-4.

^d Patienter som fick undsättningsbehandling eller saknade data ansågs som ej svarande.

^e en signifikant större andel patienter med dupilumab fick förbättring med pruritus-NRS-poäng på ≥ 4 jämfört med placebo vid vecka 2 ($p < 0,05$).

^f p-värde $< 0,0001$

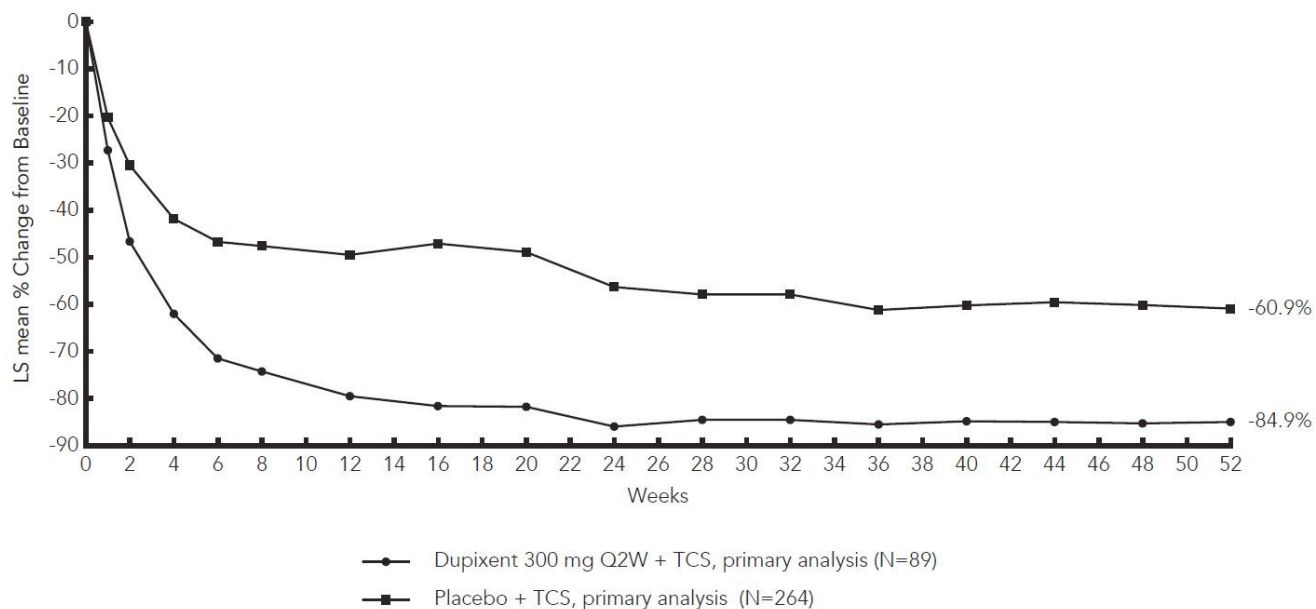
^g p-värde = 0,0015

^h p-värde = 0,0003

ⁱ p-värde = 0,0005

Figur 3: Medelprocentändring från baslinjen i EASI i CHRONOS^a (FAS vecka 52)^b

CHRONOS



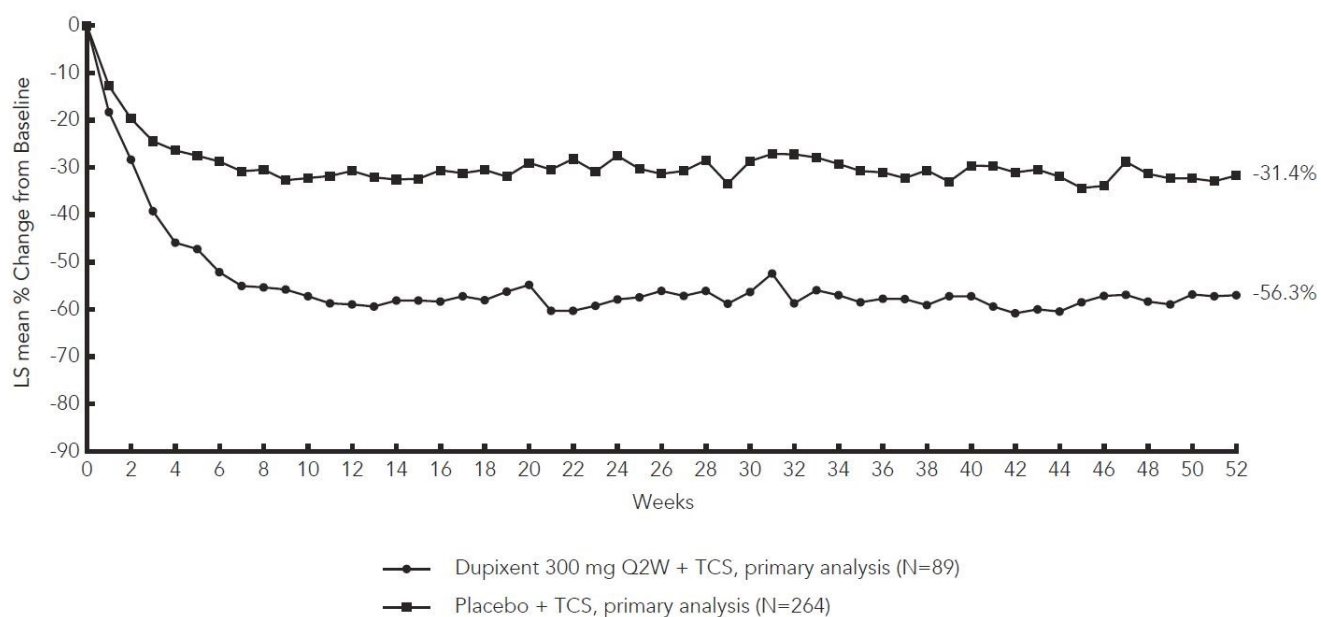
LS=minsta kvadrat

^a I primäranalysen av effektmåtten ansågs de patienter som fick utesättningsbehandling eller som saknade data som ej svarande.

^b FAS vecka 52 inkluderar alla patienter som randomiserats minst ett år innan sista bestämda datum för primäranalys.

Figur 4: Medelprocentändring från baslinjen i NRS i CHRONOS^a (FAS vecka 52)^b

CHRONOS



LS=minsta kvadrat

^a I primäranalysen av effektmåtten ansågs de patienter som fick utesättningsbehandling eller som saknade data som ej svarande.

^b FAS vecka 52 inkluderar alla patienter som randomiserats minst ett år innan sista bestämda datum för primäranalys.

Behandlingseffekter i subgrupper (vikt, ålder, kön, etnicitet, bakgrundsbehandling inklusive immunsuppressiv behandling) i CHRONOS var i enlighet med resultaten i hela studiepopulationen.

Kliniskt svar hos patienter som inte är tillräckligt välkontrollerade med, inte tål eller inte bör använda ciklosporin (CAFE-studien)

CAFE-studien utvärderade effekten av dupilumab jämfört med placebo under en 16-veckors behandlingsperiod, administrerat med samtidig TCS i vuxna patienter med AD som inte är tillräckligt välkontrollerade med eller inte tål oralt ciklosporin, eller när denna behandling för närvarande är kontraindicerad eller inte medicinsk lämplig.

Totalt 325 patienter inkluderades, där 210 patienter som tidigare exponerats för ciklosporin och 115 patienter som aldrig exponerats för ciklosporin på grund av att ciklosporinbehandling inte var medicinskt lämpligt. Medelåldern var 38,4 år, 38,8 % var kvinnor, medelpoäng för EASI vid baslinjen var 33,1, medel-BSA var 55,7, veckogenomsnittet för pruritus-NRS var 6,4 vid baslinjen, medelpoängen för SCORAD vid baslinjen var 67,2 och medel-DLQI var vid baslinjen 13,8.

Det primära effektmåttet var andelen patienter med EASI-75 vid vecka 16.

De primära och sekundära effektmåtten i 16-veckors CAFE-studien summeras i tabell 4.

Tabell 5: Resultat för primära och sekundära effektmått i CAFE-studien

	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg varannan vecka + TCS	Dupilumab 300 mg per vecka +TCS
Randomiserade patienter	108	107	110
EASI-75, % svarande	29,6 %	62,6 %	59,1 %
EASI, LS medel-%-ändring från baslinjen (+/- SE)	-46,6 (2,76)	-79,8 (2,59)	-78,2 (2,55)
Pruritus-NRS, LS medel-%-ändring från baslinjen (+/- SE)	-25,4 % (3,39)	-53,9 % (3,14)	-51,7 % (3,09)
SCORAD, LS medel-%-ändring från baslinjen (+/- SE)	-29,5 % (2,55)	-62,4 % (2,48)	-58,3 % (2,45)
DLQI, LS medel ändring från baslinjen (SE)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

(alla p-värden <0,0001)

I subgruppen av patienter i 52 veckors CHRONOS studien som liknade CAFE studiepopulationen uppnådde 69,6 % av patienterna med 300 mg dupilumab varannan vecka EASI-75 jämfört med 18,0 hos placebogruppen vecka 16, och 52,4 % av gruppen med 300 mg dupilumab varannan vecka jämfört med 18,6 % hos placebogruppen vecka 52. I denna subgrupp, var procentändringen för pruritus-NRS från baslinjen -51,4 % vs -30,2 % vecka 16 och -54,8 % vs -30,9 % vecka 52 för gruppen med 300 mg dupilumab varannan vecka respektive placebogruppen.

Vidhållande och varaktighet av behandlingssvar (SOLO CONTINUE studien)

För att utvärdera vidhållande och varaktighet av behandlingssvar, randomiserades de försökspersoner som behandlats med dupilumab i 16 veckor i studierna SOLO 1 och SOLO 2 och som uppnådde IGA 0 eller 1 och EASI-75 till studien SOLO CONTINUE med ytterligare 36 veckors behandling med dupilumab eller placebo, till en kumulativ 52-veckorsbehandling. Effektmåtten utvärderades vecka 51 eller 52.

De primära deleffektmått var procentuell förändring i EASI mellan baslinjen (vecka 0) och vecka 36 från SOLO 1 och SOLO 2 studiernas baslinje samt procentandel patienter med EASI-75 vecka 36 som hade EASI-75 vid baslinje.

Patienter som fortsatte med samma doseringsregim som i SOLO 1 och SOLO 2 studierna (300 mg en gång varannan vecka eller 300 mg en gång per vecka) uppvisade optimalt vidhållande av klinisk effekt, medan effekten av andra doseringsregimer uppvisade en dosrelaterad minskning.

Resultat av primära och sekundära effektmått summeras i tabell 6.

Tabell 6: Resultat av primära och sekundära effektmått i SOLO CONTINUE studien

	Placebo	Dupilumab 300 mg		
	N=83	Var 8:e vecka N=84	Var 4:e vecka N=86	Varje/varannan vecka N=169
Primära deleffektått				
LS genomsnittlig procentuell ändring (+/- SE) mellan baslinjen och vecka 36 i EASI poäng från bakomliggande studies baslinje	21,7 (3,13)	6,8 ^{***} (2,43)	3,8 ^{***} (2,28)	0,1 ^{***} (1,74)
Procent patienter med EASI-75 vecka 36 som hade EASI-75 vid baslinje, n (%)	24/79 (30,4%)	45/82 [*] (54,9%)	49/84 ^{**} (58,3%)	116/162 ^{***} (71,6%)
Viktiga sekundära effektmått				
Procent patienter vilkas IGA respons vecka 36 vidhölls inom 1 poäng av baslinjen inom subgruppen av patienter med IGA (0,1) vid baslinjen, n (%)	18/63 (28,6)	32/64 [†] (50,0)	41/66 ^{**} (62,1)	89/126 ^{***} (70,6)
Procent patienter med IGA (0,1) vecka 36 inom subgruppen av patienter med IGA (0,1) vid baslinjen, n (%)	9/63 (14,3)	21/64 [†] (32,8)	29/66 ^{**} (43,9)	68/126 ^{***} (54,0)

Procent patienter vars högsta pruritus-NRS ökade med ≥ 3 poäng från baslinjen till vecka 35 i subgruppen av patienter med högsta pruritus-NRS ≤ 7 vid baselinjen, n (%)	56/80 (70,0)	45/81 (55,6)	41/83 [†] (49,4)	57/168 ^{***} (33,9)
---	-----------------	-----------------	------------------------------	---------------------------------

[†]P<0.05, *P<0.01, **P<0.001, ***P≤0.0001

I SOLO CONTINUE observerades en trend för ökad behandlingsutlöst ADA-positivitet med ökat doseringsintervall. Behandlingsutlöst ADA: behandling en gång per vecka: 1.2%; varannan vecka: 4.3%; var 4:e vecka: 6.0%; var 8:e vecka: 11.7%. ADA respons som varade i över 12 veckor: behandling en gång per vecka: 0.0%; varannan vecka: 1.4%; var 4:e vecka: 0.0%; var 8:e vecka: 2.6%.

Livskvalitet/patientrapportering av utfall vid atopisk dermatit

I båda monoterapistudierna (SOLO 1 och SOLO 2) förbättrades patientrapporterade symtom och påverkan av AD på sömn och hälsorelaterad livskvalitet för båda dosgrupperna (300 mg dupilumab varannan vecka och varje vecka), mätt vecka 16 som totalpoäng av POEM och DLQ1 jämfört med placebo. En signifikant större andel patienter som fått dupilumab fick kliniskt relevanta minskningar i totalpoäng av POEM och DLQ1 (var och en definierad som ≥ 4 poängs förbättring) från baslinjen till vecka 16 jämfört med placebo. Dessutom minskades signifikant ångest- och depressionssymtom mätt som totalpoäng av HADS i dupilumab-gruppen jämfört med placebo vecka 16. I en undergrupp av patienter med poäng för HADS-ångest eller HADS-depression ≥ 8 vid baslinjen (gränsvärdet för ångest eller depression) hade en större andel av patienterna i dupilumab-gruppen uppnått poäng för HADS-ångest eller HADS-depression <8 vecka 16, jämfört med placebo (se Tabell 7).

Tabell 7: Ytterligare resultat av sekundära effektmått för dupilumab monoterapi vecka 16.

	Monoterapi					
	SOLO 1 vecka 16			SOLO 2 vecka 16		
	Placebo	Dupilumab 300 mg varannan vecka	Dupilumab 300 mg per vecka	Placebo	Dupilumab 300 mg varannan vecka	Dupilumab 300 mg per vecka
Randomiserade patienter	224	224	223	236	233	239
DLQI, LS medeländring från baslinjen (SE)	-5,3 (0,50)	-9,3 ^a (0,40)	-9,0 ^a (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3 ^a (0,38)	-9,5 ^a (0,39)
	-5,1 (0,67)	-11,6 ^a (0,49)	-11,0 ^a (0,50)	-3,3 (0,55)	-10,2 ^a (0,49)	-11,3 ^a (0,52)

POEM, LS medeländring från baslinjen (SE)						
HADS, LS medeländring från baslinjen (SE)	-3,0 (0,65)	-5,2 ^b (0,54)	-5,2 ^b (0,51)	-0,8 (0,44)	-5,1 ^a (0,39)	-5,8 ^a (0,38)
Antal patienter med DLQI ≥ 4 vid baslinjen	213	209	209	225	223	234
DLQI (≥4-poängs förbättring), % svarande	30,5 %	64,1 % ^a	58,4 % ^a	27,6 %	73,1 % ^a	62,0 % ^a
Antal patienter med POEM ≥ 4 vid baslinjen	223	222	222	234	233	239
POEM (≥4-poängs förbättring), % svarande	26,9 %	67,6 % ^a	63,1 % ^a	24,4 %	71,7 % ^a	64,0 % ^a
Antal patienter med HADS-ångest ≥ 8 eller HADS-depressi on ≥ 8 vid baslinjen	97	100	102	115	129	136
Patienter som uppnått HADS-ångest- och HADS-depressi on-poäng < 8, %	12,4 %	41,0 % ^a	36,3 % ^b	6,1 %	39,5 % ^a	41,2 % ^a

LS = minsta kvadrat; SE = standardfel

^a p-värde < 0,0001

^b p- värde < 0,001

I studien med samtidig medicinering med TCS (CHRONOS) förbättrades patientrapporterade symtom och påverkan av AD på sömn och hälsorelaterad livskvalitet för båda dosgrupperna (300 mg dupilumab varannan vecka + TCS och 300 mg dupilumab varje vecka + TCS), mätt vecka 52 som totalpoäng av POEM och DLQ1 jämfört med placebo + TCS. En större andel patienter som fått 300 mg dupilumab varannan

vecka + TCS och 300 mg dupilumab varje vecka + TCS fick kliniskt relevanta minskningar i totalpoäng av POEM och DLQ1 (var och en definierad som ≥ 4 poängs förbättring) från baslinjen till vecka 52 jämfört med placebo + TCS. Dessutom minskades ångest- och depressionssymtom mätt som totalpoäng av HADS hos patienterna som fick 300 mg dupilumab varannan vecka + TCS och 300 mg dupilumab varje vecka + TCS jämfört med placebo + TCS vecka 52. I en post-hoc-analys av en undergrupp av patienter med poäng för HADS-ångest eller HADS-depression ≥ 8 vid baslinjen (gränsvärdet för ångest eller depression) hade en större andel av patienterna som fick 300 mg dupilumab varannan vecka + TCS och 300 mg dupilumab varje vecka + TCS uppnått poäng för HADS-ångest och HADS-depression < 8 vecka 52, jämfört med placebo + TCS (se Tabell 7).

Tabell 8: Ytterligare resultat av sekundära effektmått för dupilumab med samtidig användning av TCS vecka 16 och vecka 53 i CHRONOS.

	Samtidig användning av TCS					
	CHRONOS vecka 16			CHRONOS vecka 52		
	Placebo	Dupilumab 300 mg varannan vecka + TCS	Dupilumab 300 mg per vecka + TCS	Placebo +TCS	dupilumab 300 mg varannan vecka + TCS	Dupilumab 300 mg per vecka + TCS
Randomiserade patienter	315	106	319	264	89	270
DLQI, LS-medeländring från baslinjen (SE)	-5,8 (0,34)	-10,0 ^a (0,50)	-10,7 ^a (0,31)	-7,2 (0,40)	-11,4 ^a (0,57)	-11,1 ^a (0,36)
POEM, LS-medeländring från baslinjen (SE)	-5,3 (0,41)	-12,7 ^a (0,64)	-12,9 ^a (0,37)	-7,0 (0,57)	-14,2 ^a (0,78)	-13,2 ^a (0,45)
HADS, LS-medeländring från baslinjen (SE)	-4,0 (0,37)	-4,9 (0,58)	-5,4 ^c (0,35)	-3,8 (0,47)	-5,5 ^c (0,71)	-5,9 ^b (0,42)
Antal patienter med DLQI ≥ 4 vid baslinjen	300	100	311	254	85	264
DLQI (≥ 4 -poängs förbättring), % svarande	43,0 %	81,0 % ^a	74,3 % ^a	30,3 %	80,0 % ^a	63,3 % ^a
Antal patienter med POEM ≥ 4 vid baslinjen	312	106	318	261	89	269
POEM	36,9 %	77,4 % ^a	77,4 % ^a	26,1 %	76,4 % ^a	64,7 % ^a

(≥4-poängs förbättring), % svarande						
Antal patienter med HADS-ångest ≥ 8 or HADS-depression ≥ 8 vid baslinjen	148	59	154	133	53	138
Patienter som uppnått HADS-ångest och HADS-depression < 8, %	26,4 %	47,5 % ^c	47,4 % ^b	18,0 %	43,4 % ^b	44,9 % ^a

LS = minsta kvadrat; SE = standardfel

^a p-värde <0,0001

^b p-värde <0,001

^c p-värde <0,05

Klinisk effekt och säkerhet i 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 ≥ 150 celler/μl och/eller FeNO ≥ 20 ppb. I DRI12544 och QUEST inkluderade de fördefinierade subgruppsanalyserna blodeosinofiler ≥ 150 och ≥ 300 celler/μl, FeNO ≥ 25 och ≥ 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 FEV₁ (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. Patienter randomiserades för att få antingen 200 mg (N = 631) eller 300 mg (N = 633) dupilumab varannan vecka (eller motsvarande placebo för antingen 200 mg (N = 317) eller 300 mg (N = 321) varannan vecka) efter en initial dos på 400 mg, 600 mg eller placebo. De primära effektmåtten var

den årliga frekvensen av allvarliga exacerbationsfall under den 52 veckors placebokontrollerade perioden, och förändringen från baslinjen av pre-bronkoodilator FEV₁ vid vecka 12 i totalpopulationen (begränsades inte av ett nedre gränsvärde för eosinofiler eller andra biomarkörer för typ 2- inflammation) och subgrupper baserade på 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. Efter optimering av OCS-dosen under screeningsperioden fick patienterna 300 mg dupilumab (n=103) eller placebo (n=107) en gång varannan vecka i 24 veckor efter en initial dos på 600 mg eller placebo. 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 9 nedan.

Tabell 9: Demografin och karaktäristiska vid studiestart 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 (%) ^a	49,5	51,5	88,6
Före dos FEV ₁ (l) vid baslinjen ± SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)

Medelprocent förväntad FEV ₁ 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; FEV₁ = 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

^aPopulationen 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 10 och Tabell 11).

Tabell 10: Frekvens av allvarliga exacerbationer i DRI12544 och QUEST (blodeosinofil vid baslinjen nivå ≥ 150 och ≥ 300 celler/ μ l)

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

^ap-värde = 0,0003, ^bp-värde = 0,0001, ^cp-värde = 0,0116, ^dp-värde = 0,0024, ^ep-värde <0,0001

Tabell 11. 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)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Dupilumab 200 mg varannan vecka	299	0,35 (0,27; 0,45)	0,35 (0,25; 0,50) ^a	65%
Placebo	162	1,00 (0,78; 1,30)		
Dupilumab 300 mg varannan vecka	310	0,43 (0,35; 0,54)	0,39 (0,28; 0,54) ^a	61%
Placebo	172	1,12 (0,88; 1,43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
Dupilumab 200 mg varannan vecka	119	0,33 (0,22; 0,48)	0,31 (0,18; 0,52) ^a	69%
Placebo	71	1,057 (0,72; 1,55)		
Dupilumab 300 mg varannan vecka	124	0,39 (0,27; 0,558)	0,31 (0,19; 0,49) ^a	69%
Placebo	75	1,27 (0,90; 1,80)		

^ap-värde <0,0001

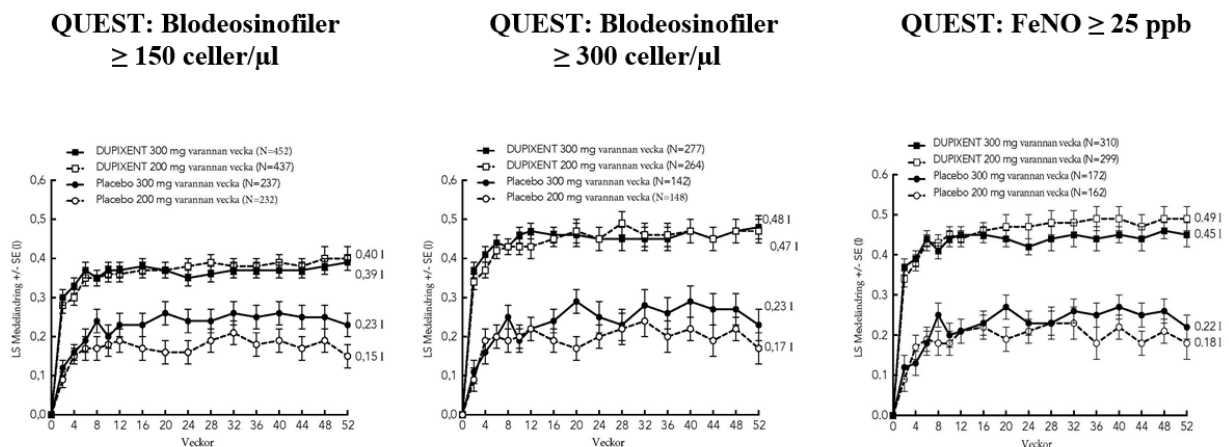
I den sammanslagna analysen av DRI12544 och QUEST reducerades frekvensen av allvarliga exacerbationer som ledde till inläggning på sjukhus och/eller akutbesök med 25,5 % och 46,9 % vid dupilumab 200 mg respektive 300 mg givet varannan vecka.

Lungfunktion

Kliniskt signifikanta ökning av pre-bronkodilator FEV₁ observerades vid vecka 12 för DRI12544 och QUEST. En större förbättring av FEV₁ observerades hos patienter med högre nivåer av biomarkörer för typ 2-inflammation, såsom blodeosinofiler eller FeNO (Tabell 12 och 13).

Signifikanta förbättringar av FEV₁ 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 5).

Figur 5: Medeländring från baslinjen av pre-bronkodilator FEV₁ (l) över tid (eosinofiler vid baslinjen ≥ 150 och ≥ 300 celler/μl och FeNO ≥ 25 ppb) i QUEST



Tabell 12: Medeländring från baslinjen av pre-bronkodilator FEV₁ 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)
DRI12544 studie						
Dupilumab 200 mg varannan vecka	108	0,32 (18,25)	0,19 ^a (0,09; 0,29)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^c (0,11; 0,40)
Dupilumab 300 mg varannan vecka	120	0,26 (17,1)	0,16 ^b (0,06; 0,26)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06; 0,36)
Placebo	102	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
QUEST studie						
Dupilumab 200 mg varannan vecka	425	0,36 (23,6)	0,17 ^e (0,11; 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^e (0,13; 0,29)
Placebo	224	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumab 300 mg varannan vecka	434	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09; 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16; 0,32)
Placebo	229	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^ap-värde <0,0001, ^bp-värde = 0,0004, ^cp-värde = 0,0008, ^dp-värde = 0,0063, ^ep-värde <0,0001

Tabell 13: Medeländring från baslinjen av pre-bronkodilator FEV₁ 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)
FeNO ≥ 25 ppb					
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%)	
	295	0,45 (29,8%)		0,45 (30,5%)	

Dupilumab 300 mg varannan vecka			0,24 (0,16; 0,31) a		0,23 (0,15; 0,31) a
Placebo	167	0,21 (13,7%)		0,22 (13,6%)	
FeNO ≥ 50 ppb					
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%)	

^ap-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). 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. Svarsfrekvensresultaten i ACQ-5 och AQLQ för patienter med förhöjda biomarkörer av typ 2-inflammation vid baslinjen vid vecka 52 i QUEST-studien presenteras i tabell 14:

Tabell 14: 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
AQLQ (S)	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 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 FEV₁ 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 15.

Tabell 15: Effekt av dupilumab vid OCS-dosminskning, VENTURE (blodeosinofilnivåer ≥ 150 och ≥ 300 celler/ μ l och FeNO ≥ 25 ppb)

	Blod EOS vid baslinjen ≥ 150 celler/ul		Blod EOS vid baslinjen ≥ 300 celler/ul		FeNO ≥ 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
Primärt effektmått (vecka 24)						
Procentuell reduktion i OCS från baslinjen						
Total medelprocentreduktion från baslinjen (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Differens (% [95% CI]) (Dupilumab vs. placebo)	29,39 ^b (15,67; 43,12)		36,83 ^b (18,94; 54,71)		34,53 ^b (19,08; 49,97)	
Median-%-reduktion i daglig dos OCS från baslinjen	100	50	100	50	100	50
Procentuell reduktion från baslinjen						
100%	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
≥ 90%	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
≥ 75%	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
≥ 50%	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
> 0%	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
Ingen reduktion eller någon ökning i OCS, eller avbrytande av studie	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Sekundärt effektmått (vecka 24)^a						
Andel patienter som uppnår en minskning i OCS-dos till <5 mg/dag	77	44	84	40	79	34
Oddsquot (95% CI)	4,29 ^c (2,04; 9,04)		8,04 ^d (2,71; 23,82)		7,21 ^b (2,69; 19,28)	

^a Modellberäkningar genom logistisk regression

^bp-värde <0,0001

^cp-värde =0,0001

^dp-värde =0,0002

Pediatrik population

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 FEV₁ (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. Säkerhet och effekt hos pediatrika patienter (<12 år) med svår astma har inte fastställts. Biverkningsprofilen hos ungdomar var i allmänhet liknande vuxna.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för dupilumab för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för atopisk dermatit och astma (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

Efter en subkutan enkeldos på 75-600 mg dupilumab 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) 60,3 \pm 35,1 μ g/ml till 79,9 \pm 41,4 μ g/ml för doseringen 300 mg varannan vecka och från 29,2 \pm 18,7 till 36,5 \pm 22,2 μ g/ml för doseringen 200 mg varannan vecka.

Distribution

En distributionsvolym för dupilumab på cirka 4,6 liter 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 ej mättnadsbar proteolytisk väg medan den vid lägre koncentrationer domineras av icke-linjär mättnadsbar IL-4R α -målmedierad elimination.

Efter den sista steady-state-dosen tar det i genomsnitt 9 veckor för dupilumab koncentrationerna att sjunka under den lägre detektionsgränsen efter doseringar med 200 mg varannan vecka, 10 till 11 veckor efter doseringar med 300 mg varannan vecka, och 13 veckor efter doseringar med 300 mg varje vecka, 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 patienter

Av de 1472 patienter med atopisk dermatit som exponerades för dupilumab i en fas 2 dosintervallstudie eller fas 3 placebokontrollerade studier var totalt 67 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 milt 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

Dupilumabs farmakokinetik hos barn (<18 år) med atopisk dermatit har inte studerats.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse 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-4R α -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-4R α användes, sågs inga fetala abnormaliteter vid doser som mättade IL-4R α .

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-4R α användes visade inte på någon försämring av fertiliteten (se avsnitt 4.6).

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

argininhydroklorid
histidin
polysorbat 80
natriumacetattrihydrat
ättiksyra
sukros
vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år.

Om nödvändigt kan förfyllda sprutor förvaras i rumstemperatur upp till 25° C i maximalt 14 dagar. Förvaras vid högst 25° C. Om förpackningen tas ut från kylskåpet permanent kan datum för uttagandet noteras på ytterkartongen. Efter att Dupixent tagits ut ur kylskåpet ska det användas inom 14 dagar eller kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml lösning i en silikoniserad förfylld spruta av klart glas typ 1 med eller utan nålskydd, med en 12,7 mm (½ tum) lång fastsatt tunnväggig 27-G injektionsnål av rostfritt stål.

Dupixent 300 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Förpackningsstorlekar:

- 1 förfylld spruta
- 2 förfyllda sprutor
- Flerpack innehållande 3 (3 förpackningar om 1) förfyllda sprutor
- Flerpack innehållande 6 (3 förpackningar om 2) förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Användaranvisning för beredning och administrering av Dupixent i en förfylld spruta finns i bipacksedeln.

Lösningen ska vara klar till svagt opaliserande och färglös till svagt gul. Om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller synliga partiklar ska lösningen inte användas.

Efter att den 300 mg förfyllda sprutan tagits ut ur kylskåpet ska den ges tillfälle att uppnå rumstemperatur genom att vänta 45 minuter innan Dupixent injiceras.

Den förfyllda sprutan 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 i en sticksäker behållare och slängs enligt gällande anvisningar. Återanvänd inte behållaren. Förvara behållaren utom syn- och räckhåll för barn.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
Frankrike

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1229/001
EU/1/17/1229/002
EU/1/17/1229/003
EU/1/17/1229/004
EU/1/17/1229/005
EU/1/17/1229/006
EU/1/17/1229/007
EU/1/17/1229/008
EU/1/17/1229/009
EU/1/17/1229/010
EU/1/17/1229/011
EU/1/17/1229/012
EU/1/17/1229/013
EU/1/17/1229/014
EU/1/17/1229/015
EU/1/17/1229/016

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 26 september 2017

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

6 maj 2019

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