

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dupilumab 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze zur einmaligen Anwendung enthält 200 mg Dupilumab in 1,14 ml Lösung (175 mg/ml).

Dupilumab 200 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 200 mg Dupilumab in 1,14 ml Lösung (175 mg/ml).

Dupilumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper. Er wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) produziert.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 2,28 mg Polysorbat 80 pro 200-mg Dosis (1,14 ml). Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe, sterile Flüssigkeit, ohne sichtbare Partikel, mit einem pH-Wert von ungefähr 5,9.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Atopische Dermatitis

Erwachsene und Jugendliche

Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Kinder von 6 Monaten bis 11 Jahre

Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Asthma

Erwachsene und Jugendliche

Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Infammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

Kinder von 6 bis 11 Jahre

Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-Infammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1, das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Corticosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

Eosinophile Ösophagitis (EoE)

Dupixent ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, bei denen Dupilumab angewendet wird (siehe Abschnitt 4.1), erfahren ist.

Dosierung

Atopische Dermatitis

Erwachsene

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab beträgt bei Erwachsenen 600 mg als Anfangsdosis (zwei Injektionen zu je 300 mg), gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen, als subkutane Injektion.

Jugendliche (12 bis 17 Jahre)

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahre ist in Tabelle 1 angegeben.

Siehe Tabelle 1.

Kinder von 6 bis 11 Jahre

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahre ist in Tabelle 2 angegeben.

Siehe Tabelle 2.

Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre ist in Tabelle 3 angegeben.

Siehe Tabelle 3.

Dupilumab kann mit oder ohne topische Corticosteroide (*Topical Corticosteroids*, TCS) angewendet werden. Topische Calcineurin-Inhibitoren (*Topical Calcineurin Inhibitors*, TCI) können angewendet werden, sollten aber auf Problemzonen wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und den Genitalbereich beschränkt werden.

Bei Patienten, deren atopische Dermatitis nach 16 Behandlungswochen kein Ansprechen aufweist, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen. Einige Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 16 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung profitieren. Falls die Behandlung mit Dupilumab unterbrochen werden muss, können die Patienten dennoch erneut erfolgreich behandelt werden.

Tabelle 1: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahre mit atopischer Dermatitis

Körpergewicht des Patienten	Anfangsdosis	Folgedosen (jede zweite Woche)
unter 60 kg	400 mg (zwei Injektionen zu je 200 mg)	200 mg
ab 60 kg	600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg)	300 mg

Tabelle 2: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit atopischer Dermatitis

Körpergewicht des Patienten	Anfangsdosis	Folgedosen
15 kg bis < 60 kg	300 mg (eine Injektion zu 300 mg) an Tag 1, gefolgt von weiteren 300 mg an Tag 15	300 mg alle 4 Wochen (Q4W)*, beginnend 4 Wochen nach der Tag-15-Dosis
ab 60 kg	600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg)	300 mg alle 2 Wochen (Q2W)

* Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 15 kg bis unter 60 kg kann nach Ermessen des Arztes die Dosierung auf 200 mg alle 2 Wochen erhöht werden.

Tabelle 3: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre mit atopischer Dermatitis

Körpergewicht des Patienten	Anfangsdosis	Folgedosen
5 kg bis < 15 kg	200 mg (eine Injektion zu 200 mg)	200 mg alle 4 Wochen (Q4W)
15 kg bis < 30 kg	300 mg (eine Injektion zu 300 mg)	300 mg alle 4 Wochen (Q4W)

Asthma

Erwachsene und Jugendliche

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab beträgt bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren):

- 400 mg (zwei Injektionen zu je 200 mg) als Anfangsdosis, gefolgt von 200 mg alle zwei Wochen, als subkutane Injektion.
- 600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg) als Anfangsdosis, gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen, als subkutane Injektion bei Patienten mit schwerem Asthma und die auf orale Corticosteroide eingestellt sind oder bei Patienten mit schwerem Asthma und komorbider mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) oder bei Erwachsenen mit komorbider schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen.

Kinder von 6 bis 11 Jahre

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahre ist in Tabelle 4 angegeben.

Siehe Tabelle 4.

Bei Kindern (6 bis 11 Jahre) mit Asthma und komorbider schwerer atopischer Dermatitis sollte, entsprechend der zugelassenen Indikation, die in Tabelle 2 empfohlene Dosis angewendet werden.

Patienten, die gleichzeitig auf orale Corticosteroide eingestellt sind, können ihre Steroiddosis verringern, sobald es unter Dupilumab zu einer klinischen Verbesserung gekommen ist (siehe Abschnitt 5.1). Die Steroiddosis ist schrittweise zu verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Dupilumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie sollte mindestens einmal im Jahr beurteilt werden, beruhend auf einer ärztlichen Einschätzung der Asthmakontrolle des Patienten.

Eosinophile Ösophagitis (EoE)

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg ist in Tabelle 5 angegeben.

Siehe Tabelle 5.

Dupilumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt.

Versäumte Dosen

Falls eine wöchentlich zu verabreichende Dosis versäumt wird, ist diese so schnell wie möglich nachzuholen. Basierend auf dem Datum dieser Dosisgabe ist ein neuer Anwendungszeitplan zu erstellen.

Falls eine alle 2 Wochen zu verabreichende Dosis versäumt wird, ist die Injektion innerhalb von 7 Tagen nach der versäumten Dosis nachzuholen. Danach kann mit dem ursprünglichen Anwendungszeitplan des Patienten fortgefahren werden. Wird die versäumte Dosis nicht innerhalb von 7 Tagen nachgeholt, muss bis zur im ursprünglichen Anwendungszeitplan festgelegten nächsten Dosis gewartet werden.

Falls eine alle 4 Wochen zu verabreichende Dosis versäumt wird, ist die Injektion innerhalb von 7 Tagen nach der versäumten Dosis nachzuholen. Danach kann mit dem

Tabelle 4: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit Asthma

Körpergewicht	Anfangsdosen und Folgedosen
15 kg bis < 30 kg	300 mg alle 4 Wochen (Q4W)
30 kg bis < 60 kg	200 mg alle 2 Wochen (Q2W) oder 300 mg alle 4 Wochen (Q4W)
ab 60 kg	200 mg alle 2 Wochen (Q2W)

Tabelle 5: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit EoE

Körpergewicht	Dosis
15 kg bis < 30 kg	200 mg alle 2 Wochen (Q2W)
30 kg bis < 40 kg	300 mg alle 2 Wochen (Q2W)
ab 40 kg	300 mg wöchentlich (QW)

ursprünglichen Anwendungszeitplan des Patienten fortgefahren werden. Wird die versäumte Dosis später als 7 Tage nachgeholt, ist basierend auf dem Datum dieser Dosisgabe ein neuer Anwendungszeitplan zu erstellen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur sehr begrenzte Daten für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Daten für Patienten mit einer Leberfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 5.2).

Körpergewicht

Für Asthmapatienten ab 12 Jahren oder Erwachsene mit atopischer Dermatitis wird keine körperlgegewichtsbezogene Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern unter 6 Monaten mit atopischer Dermatitis sind nicht erwiesen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 5 kg sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern unter 6 Jahren mit schwerem Asthma sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern unter 1 Jahr oder einem Körpergewicht unter 15 kg mit eosinophiler Ösophagitis sind nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Der Dupilumab-Fertigpen ist für die Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren bestimmt. Die Dupilumab-Fertigspritze ist für die Anwendung bei

Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Monaten bestimmt. Der Dupilumab-Fertigpen ist nicht für die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren bestimmt.

Dupilumab wird subkutan in den Oberschenkel oder das Abdomen injiziert, außer in einem Umkreis von 5 cm um den Bauchnabel herum. Falls die Injektion durch eine andere Person erfolgt, kann auch der Oberarm als Injektionsstelle ausgewählt werden.

Jede Fertigspritze bzw. jeder Fertigpen ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Bei Indikationen, die eine Anfangsdosis von 400 mg benötigen (siehe Dosierung in Abschnitt 4.2), sind zwei Injektionen zu je 200 mg Dupilumab an zwei unterschiedlichen Injektionsstellen nacheinander zu verabreichen.

Es wird empfohlen, bei jeder Injektion eine andere Injektionsstelle zu wählen. Dupilumab darf weder in empfindliche, verletzte oder vernarbte Hautstellen noch in Hautstellen mit blauen Flecken injiziert werden.

Sofern der behandelnde Arzt dies als angemessen erachtet, kann Dupilumab durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegeperson injiziert werden. Die Patienten und/oder Pflegepersonen sind vor der Anwendung gemäß den am Ende der Packungsbeilage enthaltenen Hinweisen zur Anwendung zu unterweisen, wie Dupilumab vorzubereiten und zu verabreichen ist.

Bei Jugendlichen ab 12 Jahren wird empfohlen, Dupilumab durch einen Erwachsenen oder unter dessen Aufsicht zu verabreichen. Bei Kindern von 6 Monaten bis zu 12 Jahren sollte Dupilumab durch eine Pflegeperson verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Be-

zeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Akute Asthma- oder COPD-Exazerbationen

Dupilumab darf nicht zur Behandlung von akuten Symptomen oder akuten Exazerbationen von Asthma oder COPD angewendet werden. Dupilumab darf nicht zur Behandlung von akutem Bronchospasmus oder Status asthmaticus angewendet werden.

Corticosteroide

Systemische, topische oder inhalative Corticosteroide dürfen nach Einleitung der Therapie mit Dupilumab nicht abrupt abgesetzt werden. Eine Verringerung der Corticosteroiddosis, sofern angemessen, sollte schrittweise unter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Eine solche Dosisreduktion kann mit systemischen Entzugssymptomen einhergehen und/oder Krankheiten demaskieren, die zuvor durch die systemische Corticosteroidtherapie unterdrückt wurden.

Biomarker der Typ-2-Inflammation können durch systemische Corticosteroide unterdrückt werden. Dies sollte bei der Bestimmung des Typ-2-Status bei Patienten, die auf orale Corticosteroide eingestellt sind, berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Überempfindlichkeit

Falls eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion (unmittelbar oder verzögert) auftritt, muss die Anwendung von Dupilumab sofort beendet und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Es wurden Fälle von anaphylaktischer Reaktion, Angioödem und Serumkrankheit/serumkrankheitsähnlicher Reaktion berichtet. Anaphylaktische Reaktionen und Angioödeme traten innerhalb von Minuten bis zu sieben Tagen nach Injektion von Dupilumab auf (siehe Abschnitt 4.8).

Erkrankungen, die mit einer Eosinophilie einhergehen

Bei erwachsenen Patienten, die im Rahmen des Entwicklungsprogramms für Asthma mit Dupilumab behandelt wurden, wurden Fälle von eosinophiler Pneumonie sowie Vaskulitis, die mit einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) im Einklang stehen, berichtet. Fälle von Vaskulitis, die mit einer EGPA im Einklang stehen, wurden im Rahmen des Entwicklungsprogramms für CRSwNP unter Dupilumab und Placebo bei erwachsenen Patienten mit komorbidem Asthma berichtet. Bei Patienten mit Eosinophilie sollten Ärzte besonders auf das Auftreten von vaskulitischem Hautausschlag, einer Verschlechterung der Lungensymptomatik, Herzkomplicationen und/oder Neuropathie achten. Patienten, die aufgrund ihrer Asthmaerkrankung behandelt werden, können mit schwerwiegender systemischer Eosinophilie und manchmal mit klinischen Merkmalen einer eosinophilen Pneumonie oder Vaskulitis, die mit einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis im Einklang steht, vorstellig werden. Diese Erkrankungen werden häufig systemisch mit Corticosteroiden behandelt und das Auftreten dieser Ereignisse kann in der Regel, aber nicht immer, mit der Reduzierung der oralen Corticosteroidbehandlung in Zusammenhang gebracht werden.

Helminthose

Patienten mit einer bekannten Helminthose wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Dupilumab kann durch Hemmung der IL-4-/IL-13-Signalwege die Immunantwort auf eine Helminthose beeinflussen. Patienten mit einer bestehenden Helminthose sind zu behandeln, bevor die Dupilumab-Therapie eingeleitet wird. Wenn sich der Patient während der Dupilumab-Therapie infiziert und nicht auf eine Behandlung gegen Helminthosen anspricht, muss die Behandlung mit Dupilumab ausgesetzt werden, bis die Infektion abgeklungen ist. Bei Kindern von 6 bis 11 Jahre, die am pädiatrischen Entwicklungsprogramm für Asthma teilnahmen, wurden Fälle von Enterobiasis berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Konjunktivitis- und Keratitis-bezogene Ereignisse

Vorwiegend bei Patienten mit atopischer Dermatitis wurden Konjunktivitis- und Keratitis-bezogene Ereignisse unter Dupilumab berichtet. Einige Patienten berichteten von Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen) im Zusammenhang mit einer Konjunktivitis oder Keratitis (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten angewiesen werden, neu auftretende oder sich verschlechternde Augensymptome ihrem Arzt mitzuteilen. Patienten, die unter der Dupilumab-Behandlung eine Konjunktivitis entwickeln, die nach der Standardbehandlung nicht abklingt, oder Anzeichen oder Symptome, die auf eine Keratitis hindeuten, sollten sich gegebenenfalls einer ophthalmologischen Untersuchung unterziehen (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit komorbidem Asthma

Patienten, die mit Dupilumab behandelt werden und die gleichzeitig ein komorbides Asthma haben, dürfen ihre Asthmaperikulation ohne vorherige Absprache mit ihren Ärzten weder anpassen noch absetzen. Nach dem Absetzen von Dupilumab sind Patienten mit einem komorbiden Asthma sorgfältig zu überwachen.

Impfungen

Die zeitgleiche Anwendung von Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen mit Dupilumab sollte vermieden werden, da die klinische Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen wurden. Es wird empfohlen, vor der Behandlung mit Dupilumab den Impfstatus von Patienten hinsichtlich Impfungen mit Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen entsprechend den aktuellen Impfeempfehlungen auf den neuesten Stand zu bringen. Es liegen keine klinischen Daten vor, die eine konkretere Empfehlung zur Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei mit Dupilumab behandelten Patienten unterstützen. Immunantworten auf Tdap- und Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff wurden untersucht (siehe Abschnitt 4.5).

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 200-mg-Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Polysorbat 80 (E 433)

Dieses Arzneimittel enthält 2,28 mg Polysorbat 80 pro 200-mg-Dosis (1,14 ml). Poly-

sorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer Studie, in der Patienten mit atopischer Dermatitis 16 Wochen lang einmal wöchentlich mit 300 mg Dupilumab behandelt wurden, wurden Immunantworten auf eine Impfung beurteilt. Nach einer zwölfwöchigen Anwendung von Dupilumab wurden die Patienten mit einem Tdap-Impfstoff (T-Zell-abhängig) und einem Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff (T-Zell-unabhängig) geimpft. Die Immunantworten wurden vier Wochen später beurteilt. Die Antikörperreaktionen sowohl auf den Tetanus-Impfstoff als auch auf den Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff waren im Dupilumab-Arm ähnlich wie im Placebo-Arm. In der Studie sind keine unerwünschten Wechselwirkungen zwischen den jeweiligen Totimpfstoffen und Dupilumab festgestellt worden.

Daher können mit Dupilumab behandelte Patienten gleichzeitig inaktivierte oder Totimpfstoffe erhalten. Für Informationen zu Lebendimpfstoffen siehe Abschnitt 4.4.

In einer klinischen Studie bei Patienten mit atopischer Dermatitis wurden die Wirkungen von Dupilumab auf die Pharmakokinetik (PK) von CYP-Substraten (Cytochrom-P450-Substrate) bewertet. Die aus der Studie gewonnenen Daten zeigten keine klinisch relevanten Wirkungen von Dupilumab auf die Aktivität von CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP2C9.

Es ist nicht damit zu rechnen, dass sich Dupilumab auf die PK gleichzeitig verabreichteter Arzneimittel auswirkt. Ausgehend von der Populationsanalyse hatten häufig angewendete Begleitmedikationen keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dupilumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dupilumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Dupilumab darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dupilumab in die Muttermilch übergeht oder ob es nach der Einnahme systemisch resorbiert wird. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Dupilumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dupilumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zu den bei der Behandlung von atopischer Dermatitis, Asthma und CRSwNP auftretenden häufigsten Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Erythem, Ödem, Juckreiz, Schmerz und Schwellung), Konjunktivitis, allergische Konjunktivitis, Arthralgie, oraler Herpes und Eosinophilie. Bei der Behandlung von eosinophiler Ösophagitis und COPD wurden als weitere Nebenwirkung Blutergüsse an der Injektionsstelle berichtet. Bei der Behandlung von COPD wurden als weitere Nebenwirkungen Induration an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle und Dermatitis an der Injektionsstelle berichtet. In seltenen Fällen wurde von Serumkrankheit, serumkrankheitsähnlicher Reaktion, anaphylaktischer Reaktion und ulzerativer Keratitis berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Die in Tabelle 6 dargestellten Sicherheitsdaten zu Dupilumab stammen überwiegend von 12 randomisierten, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit atopischer Dermatitis, Asthma und CRSwNP. Diese Studien, an denen während des kontrollierten Behandlungszeitraums 4 206 Patienten teilnahmen, die Dupilumab erhielten, und 2 326 Patienten, die Placebo erhielten, sind repräsentativ für das Gesamtsicherheitsprofil von Dupilumab.

In Tabelle 6 sind die in den klinischen Studien und/oder nach Markteinführung beobachteten Nebenwirkungen gemäß der MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit anhand von folgenden Kategorien aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 6.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

Nach Anwendung von Dupilumab wurden Fälle von anaphylaktischer Reaktion, Angioödem und Serumkrankheit/serumkrankheitsähnlicher Reaktion berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 6: Liste der Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Konjunktivitis* Oraler Herpes*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich Selten	Angioödem# Anaphylaktische Reaktion Serumkrankheit Serumkrankheitsähnliche Reaktion
Augenerkrankungen	Häufig Gelegentlich Selten	Konjunktivitis, allergisch* Keratitis*# Blepharitis*† Augenjucken*† Trockenes Auge*† Ulzerative Keratitis*†#
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Ausschlag im Gesicht#
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Arthralgie#
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Erythem, Ödem, Juckreiz, Schmerz, Schwellung und Blutergüsse)

* Augenerkrankungen und oraler Herpes traten hauptsächlich in den Studien zu atopischer Dermatitis auf.
 † In den Studien zu atopischer Dermatitis traten Augenjucken, Blepharitis und trockenes Auge häufig auf, ulzerative Keratitis gelegentlich.
 # Aus Berichten nach Markteinführung.

Konjunktivitis- und Keratitis-bezogene Ereignisse

Konjunktivitis und Keratitis traten häufiger bei Patienten mit atopischer Dermatitis auf, die Dupilumab im Vergleich zu Placebo in den Studien zu atopischer Dermatitis erhielten. Bei den meisten Patienten klang die Konjunktivitis oder Keratitis während des Behandlungszeitraums ab bzw. war im Abklingen begriffen. In der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie zu atopischer Dermatitis (AD-1225) blieben über 5 Jahre die entsprechenden Raten an Konjunktivitis und Keratitis zu denen im Dupilumab-Arm der placebokontrollierten Studien zu atopischer Dermatitis vergleichbar.

Bei Patienten mit Asthma und COPD war die Häufigkeit einer Konjunktivitis oder Keratitis gering und in den Gruppen mit Dupilumab und Placebo vergleichbar. Bei Patienten mit CRSwNP und Prurigo nodularis war die Häufigkeit einer Konjunktivitis unter Dupilumab höher als unter Placebo, jedoch geringer als bei Patienten mit atopischer Dermatitis. In den Entwicklungsprogrammen für CRSwNP und Prurigo nodularis wurden keine Fälle von Keratitis berichtet. Bei den Patienten mit eosinophiler Ösophagitis (EoE) war die Häufigkeit einer Konjunktivitis gering und in den Gruppen mit Dupilumab und Placebo vergleichbar. Im Entwicklungsprogramm für EoE wurden keine Fälle von Keratitis berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Eczema herpeticum

In den 16-wöchigen Monotherapie-Studien zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen lag der Anteil der Patienten, bei denen ein Eczema herpeticum berichtet wurde, sowohl in den Dupilumab-Gruppen als auch in der Placebo-Gruppe bei $< 1\%$. In der 52-wöchigen Studie zu atopischer Dermatitis bei

Erwachsenen mit Dupilumab + TCS wurde ein Eczema herpeticum in der mit Dupilumab + TCS behandelten Gruppe bei 0,2 % der Patienten gemeldet und in der Gruppe mit Placebo + TCS bei 1,9 %. Diese Raten blieben in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) über 5 Jahre konstant.

Eosinophilie

In den Anwendungsgebieten atopische Dermatitis, Asthma, CRSwNP und COPD kam es bei Patienten, die mit Dupilumab behandelt wurden, im Schnitt zu einem größeren initialen Anstieg der Eosinophilenzahl gegenüber der Baseline (Ausgangswert) als bei Patienten, die Placebo erhielten. Während der Studienbehandlung gingen die Eosinophilenzahlen annähernd auf die Ausgangswerte zurück und erreichten in der unverblindeten Verlängerungsstudie zu Asthma (TRAVERSE) wieder die Ausgangswerte. Der mittlere Eosinophilenpiegel im Blut sank bis Woche 20 unter den Ausgangswert und wurde in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) bis zu 5 Jahre aufrechterhalten. Im Vergleich zu Placebo wurde bei Prurigo nodularis (Studien PRIME und PRIME2) kein Anstieg der mittleren Eosinophilenzahlen im Blut beobachtet. Bei eosinophiler Ösophagitis und COPD (BOREAS und NOTUS) gingen während der Studienbehandlung die mittleren und medianen Eosinophilenzahlen im Blut annähernd auf die Ausgangswerte zurück oder blieben unterhalb der Ausgangswerte.

Eine unter der Behandlung auftretende Eosinophilie ($\geq 5\ 000$ Zellen/ μl) wurde bei $< 3\%$ der mit Dupilumab behandelten Patienten und $< 0,5\%$ der Patienten unter Placebo berichtet (Studien SOLO1, SOLO2, AD-1021; DRI12544, QUEST und VOYAGE; SINUS-24

und SINUS-52; PRIME und PRIME2; TREET Teile A und B; BOREAS und NOTUS).

In Studie AD-1539 wurde eine unter der Behandlung auftretende Eosinophilie ($\geq 5\ 000$ Zellen/ μl) bei 8,4 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und 0 % der Patienten unter Placebo berichtet, wobei die mediane Eosinophilenzahl am Ende des Behandlungszeitraums unter den Ausgangswert abfiel.

Infektionen

In den 16-wöchigen Monotherapie-Studien zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen lag der Anteil der Patienten, bei denen schwere Infektionen berichtet wurden, in der Placebo-Gruppe bei 1,0 % und in der Dupilumab-Gruppe bei 0,5 %. In der 52-wöchigen CHRONOS-Studie zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen lag der Anteil der Patienten, bei denen schwerwiegende Infektionen berichtet wurden, in der Placebo-Gruppe bei 0,6 % und in der Dupilumab-Gruppe bei 0,2 %. Die Raten an schwerwiegenden Infektionen blieben in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) über 5 Jahre konstant.

Im Sicherheitsdatenpool der klinischen Studien zu Asthma wurde kein Anstieg der Gesamtinzidenz von Infektionen unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo beobachtet. Im 24-Wochen-Sicherheitsdatenpool wurde von schwerwiegenden Infektionen bei 1,0 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und bei 1,1 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In der 52-wöchigen QUEST-Studie wurde von schwerwiegenden Infektionen bei 1,3 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und bei 1,4 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Im Sicherheitsdatenpool der klinischen Studien zu CRSwNP wurde kein Anstieg der Gesamtinzidenz von Infektionen unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo beobachtet. In der 52-wöchigen SINUS-52-Studie wurden schwerwiegende Infektionen bei 1,3 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und 1,3 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Im Sicherheitsdatenpool der klinischen Studien zu Prurigo nodularis wurde kein Anstieg der Gesamtinzidenz von Infektionen unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo beobachtet. Im Sicherheitsdatenpool wurden schwerwiegende Infektionen bei 1,3 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und 1,3 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Im 24-Wochen-Sicherheitsdatenpool der TREET-Studien zu eosinophiler Ösophagitis (Teile A und B) war die Gesamtinzidenz von Infektionen numerisch höher unter Dupilumab (32,0 %) im Vergleich zu Placebo (24,8 %). In der Studie EoE KIDS (Teil A) war die Gesamtinzidenz von Infektionen numerisch höher unter Placebo (41,2 %) im Vergleich zu Dupilumab (35,8 %). Im 24-Wochen-Sicherheitsdatenpool der EoE TREET-Studien (Teile A und B) wurden schwerwiegende Infektionen bei 0,5 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und 0 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In der Studie EoE KIDS (Teil A) wurden keine schwerwiegenden Infektionen berichtet.

Infektionen der oberen Atemwege, erfasst durch mehrere Begriffe, einschließlich, aber nicht beschränkt auf COVID-19, Sinusitis und Infektionen der oberen Atemwege, waren in den EoE TREET-Studien (Teile A und B) mit Dupilumab (17,2 %) im Vergleich zu Placebo (10,3 %) sowie in der Studie EoE KIDS (Teil A) mit Dupilumab (26,9 %) im Vergleich zu Placebo (20,6 %) numerisch höher.

Im Sicherheitsdatenpool der klinischen Studien zu COPD wurde kein Anstieg der Gesamtinzidenz von Infektionen unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo beobachtet. Schwerwiegende Infektionen wurden bei 4,9 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und 4,8 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Immunogenität

Wie alle therapeutischen Proteine kann Dupilumab potenziell eine Immunogenität hervorrufen.

ADA-(Anti-Drug-Antibody-)Reaktionen waren im Allgemeinen nicht mit einer Auswirkung auf die Exposition, Sicherheit oder Wirksamkeit von Dupilumab assoziiert.

Etwa 5 % der Patienten mit atopischer Dermatitis, Asthma oder CRSwNP, die Dupilumab 300 mg Q2W über 52 Wochen erhielten, entwickelten ADA gegen Dupilumab; ca. 2 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 2 % wiesen neutralisierende Antikörper auf. Vergleichbare Ergebnisse wurden bei erwachsenen Patienten mit Prurigo nodularis beobachtet, die über 24 Wochen 300 mg Dupilumab alle 2 Wochen (Q2W) erhielten, bei Kindern (6 Monate bis 11 Jahre) mit atopischer Dermatitis, die über 16 Wochen entweder 200 mg Dupilumab alle 2 Wochen (Q2W) oder 200 mg Dupilumab alle 4 Wochen (Q4W) erhielten, sowie bei Patienten (6 bis 11 Jahre) mit Asthma, die über 52 Wochen 100 mg Dupilumab Q2W oder 200 mg Dupilumab Q2W erhielten. Vergleichbare ADA-Reaktionen wurden bei erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis beobachtet, die mit Dupilumab bis zu 5 Jahre in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) behandelt wurden.

Etwa 16 % der Jugendlichen mit atopischer Dermatitis, die über 16 Wochen 300 mg oder 200 mg Dupilumab Q2W erhielten, entwickelten Antikörper gegen Dupilumab; ca. 3 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 5 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Etwa 9 % der Patienten mit Asthma, die Dupilumab 200 mg Q2W über 52 Wochen erhielten, entwickelten Antikörper gegen Dupilumab; ca. 4 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 4 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Etwa 1 % der Patienten ab 1 Jahr mit eosinophiler Ösophagitis, die Dupilumab 300 mg wöchentlich (QW) (≥ 40 kg), 300 mg alle 2 Wochen (Q2W) (≥ 30 bis < 60 kg), 200 mg Q2W (≥ 15 bis < 30 kg) oder 100 mg Q2W (≥ 5 bis < 15 kg) über 52 Wochen erhielten, entwickelten Antikörper gegen Dupilumab; die ADA-Reaktionen waren weder anhaltend noch entwickelten sich neutralisierenden Antikörper.

Etwa 8 % der Patienten mit COPD, die Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen (Q2W) über 52 Wochen erhielten, entwickelten Antikörper gegen Dupilumab; ca. 3 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 3 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Unabhängig von Alter oder Population wurden bis zu 7 % der Patienten in den Placebo-Gruppen positiv auf Antikörper gegen Dupilumab getestet; bis zu 3 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und bis zu 2 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Weniger als 1 % der Patienten, die Dupilumab in einer zugelassenen Dosierung erhielten, zeigten eine Reaktion mit hohem ADA-Titer, die mit einer verringerten Exposition und Wirksamkeit assoziiert war. Zudem traten bei einem Patienten eine Serumkrankheit und bei einem Patienten eine serumkrankheitsähnliche Reaktion auf ($< 0,1$ %), die mit hohen ADA-Titern assoziiert waren (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Atopische Dermatitis

Jugendliche (12 bis 17 Jahre)

Die Sicherheit von Dupilumab wurde in einer Studie an 250 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD-1526) untersucht. Das bei diesen Patienten bis einschließlich Woche 16 beobachtete Sicherheitsprofil von Dupilumab war mit dem Sicherheitsprofil in Studien bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis vergleichbar.

Kinder von 6 bis 11 Jahre

Die Sicherheit von Dupilumab wurde in einer Studie an 367 Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis (AD-1652) untersucht. Das bei diesen Patienten bis einschließlich Woche 16 beobachtete Sicherheitsprofil von Dupilumab bei gleichzeitiger Anwendung von TCS war mit dem Sicherheitsprofil in Studien bei Erwachsenen und Jugendlichen mit atopischer Dermatitis vergleichbar.

Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre

Die Sicherheit von Dupixent mit begleitenden TCS wurde in einer Studie an 161 Patienten im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis untersucht, wobei die Subgruppe mit schwerer atopischer Dermatitis 124 Patienten umfasste (AD-1539). Das bei diesen Patienten bis einschließlich Woche 16 beobachtete Sicherheitsprofil von Dupilumab bei gleichzeitiger Anwendung von TCS war mit dem Sicherheitsprofil in Studien bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit atopischer Dermatitis vergleichbar.

Atopische Hand- und Fußdermatitis

Die Sicherheit von Dupixent wurde bei 27 Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Hand- und Fußdermatitis untersucht (AD-1924). Das bei diesen Patienten bis einschließlich Woche 16 beobachtete Sicherheitsprofil von Dupilumab war mit dem Sicherheitsprofil in Studien bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Monaten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis vergleichbar.

Asthma

Jugendliche (12 bis 17 Jahre)

Insgesamt 107 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Asthma wurden in die 52-wöchige QUEST-Studie eingeschlossen. Das beobachtete Sicherheitsprofil war mit dem bei Erwachsenen vergleichbar.

Die Langzeitsicherheit von Dupilumab wurde bei 89 Jugendlichen mit mittelschwerem bis schwerem Asthma untersucht, die in eine unverblindete Verlängerungsstudie (TRAVERSE) eingeschlossen wurden. Die Patienten in dieser Studie wurden bis zu 96 Wochen beobachtet. Das Sicherheitsprofil von Dupilumab in der TRAVERSE-Studie entsprach dem Sicherheitsprofil in den pivotalen Studien zur Behandlung von Asthma bis zu 52 Wochen.

Kinder von 6 bis 11 Jahre

Bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit mittelschwerem bis schwerem Asthma (VOYAGE) wurde Enterobiasis als zusätzliche Nebenwirkung bei 1,8% (5 Patienten) in der Dupilumab-Gruppe berichtet, während diese in der Placebo-Gruppe nicht beobachtet wurde. Alle Fälle von Enterobiasis waren leicht bis mittelschwer und die Patienten erholten sich unter der Behandlung mit Anthelminthika, ohne dass die Behandlung mit Dupilumab abgesetzt wurde.

Bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit mittelschwerem bis schwerem Asthma wurde Eosinophilie (Eosinophilenzahl im Blut $\geq 3\ 000$ Zellen/ μ l oder vom Prüfarzt als unerwünschtes Ereignis eingestuft) bei 6,6% der Patienten in der Dupilumab-Gruppe und bei 0,7% in der Placebo-Gruppe berichtet. Die meisten Fälle von Eosinophilie waren leicht bis mittelschwer und nicht mit klinischen Symptomen assoziiert. Diese Fälle traten nur vorübergehend auf, nahmen mit der Zeit ab und führten nicht zum Absetzen der Behandlung mit Dupilumab.

Die Langzeitsicherheit von Dupilumab wurde in einer unverblindeten Verlängerungsstudie (EXCURSION) bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem Asthma untersucht, die zuvor an der Studie VOYAGE teilgenommen hatten. Von 365 in die Studie EXCURSION eingeschlossenen Patienten wurden 350 über 52 Wochen behandelt und 228 Patienten hatten eine kumulierte Behandlungsdauer von 104 Wochen (VOYAGE und EXCURSION). Das Langzeitsicherheitsprofil von Dupilumab in der Studie EXCURSION entsprach dem Sicherheitsprofil in der pivotalen Studie zur Behandlung von Asthma (VOYAGE) über 52 Wochen.

Eosinophile Ösophagitis

Jugendliche (12 bis 17 Jahre)

In die TREET-Studien (Teile A und B) wurden insgesamt 99 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis eingeschlossen. Das beobachtete Sicherheitsprofil war mit dem bei Erwachsenen vergleichbar.

Kinder von 1 bis 11 Jahre

Die Sicherheit von Dupilumab wurde in einer Studie an 101 Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren mit EoE (EoE KIDS Teil A) untersucht. Das bei diesen Patienten bis einschließlich Woche 16 beobachtete Sicher-

heitsprofil von Dupilumab war mit dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen und Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit EoE vergleichbar.

Insgesamt 98 Patienten, die Teil A der Studie abschlossen, erhielten die Möglichkeit, an einer 36-wöchigen aktiven Behandlungsphase (EoE KIDS Teil B) teilzunehmen. Das Sicherheitsprofil von Dupilumab bis Woche 52 war mit dem in Woche 16 beobachteten Sicherheitsprofil vergleichbar.

Langzeitsicherheit

Atopische Dermatitis

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab + TCS (CHRONOS) bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis nach 52 Wochen entsprach dem in Woche 16 beobachteten Sicherheitsprofil. Die Langzeitsicherheit von Dupilumab wurde in einer unverblindeten Verlängerungsstudie (AD-1434) bei Patienten im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis untersucht. Das Sicherheitsprofil von Dupilumab bis einschließlich Woche 52 war vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil, das in Woche 16 in den Studien AD-1526, AD-1652 und AD-1539 beobachtet wurde. Das bei Kindern und Jugendlichen beobachtete Langzeitsicherheitsprofil von Dupilumab entsprach dem bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis beobachteten Profil.

In einer multizentrischen, unverblindeten Phase-3-Verlängerungsstudie (AD-1225) wurde die Langzeitsicherheit bei wiederholter Gabe von Dupilumab bei 2 677 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei einer wöchentlichen Dosierung von 300 mg (99,7%) untersucht; darunter 179 Patienten, die über mindestens 260 Wochen an der Studie teilgenommen haben. Das in dieser Studie bis zu 5 Jahre beobachtete Langzeitsicherheitsprofil entsprach im Wesentlichen dem in kontrollierten Studien beobachteten Sicherheitsprofil.

Asthma

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab in der 96-wöchigen Langzeitsicherheitsstudie (TRAVERSE) entsprach dem Sicherheitsprofil in den pivotalen Studien zur Behandlung von Asthma bis zu 52 Wochen.

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit Asthma, die an der 52-wöchigen Langzeitsicherheitsstudie (EXCURSION) teilgenommen haben, entsprach dem Sicherheitsprofil in der pivotalen Studie zur Behandlung von Asthma (VOYAGE) über 52 Wochen.

CRSwNP

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab bei Erwachsenen mit CRSwNP nach 52 Wochen entsprach dem in Woche 24 beobachteten Sicherheitsprofil.

Eosinophile Ösophagitis

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab nach 52 Wochen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren (Studie TREET Teil C) und bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren (EoE KIDS Teil B) entsprach im Allgemeinen dem in Woche 24 beobachteten Sicherheitsprofil in den Studien TREET Teile A und B und dem in Woche 16 beobachteten Sicherheitsprofil in EoE KIDS Teil A.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
D-63225 Langen
Tel.: +49 (0) 6103 77 0
Fax: +49 (0) 6103 77 1234
Website: <https://www.pei.de>

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <https://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Es gibt keine besondere Behandlung bei einer Überdosierung mit Dupilumab. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und sofern diese auftreten, ist eine entsprechende symptomatische Behandlung umgehend einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Dermatika, Mittel zur Behandlung der Dermatitis, exkl. Corticosteroide, ATC-Code: D11AH05.

Wirkmechanismus

Dupilumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der die Signalwege von Interleukin-4 und Interleukin-13 hemmt. Den IL-4-Signalweg hemmt Dupilumab über den Typ-I-Rezeptor (IL-4R α / γ C) und sowohl den IL-4- als auch den IL-13-Signalweg über den Typ-II-Rezeptor (IL-4R α /IL-13R α). IL-4 und IL-13 sind wichtige Treiber von humanen Erkrankungen, denen eine Typ-2-Inflammation zugrunde liegt, wie atopische Dermatitis, Asthma und eosinophile Ösophagitis. Durch Hemmung des IL-4-/IL-13-Signalwegs mit Dupilumab bei diesen Patienten kommt es zu einer Verringerung vieler Mediatoren der Typ-2-Inflammation.

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien zu atopischer Dermatitis war die Behandlung mit Dupilumab mit einer Senkung der Konzentration von Typ-2-Immunitätsbiomarkern wie TARC/CCL17 (thymus- und aktivierungsreguliertes Chemokin), des Gesamt-IgE im Serum sowie des allergenspezifischen IgE im Serum gegenüber den Ausgangswerten (Baseline) assoziiert. Eine Abnahme der Laktatdehydrogenase (LDH), ein mit der Krankheitsaktivität

und dem Schweregrad der atopischen Dermatitis assoziierter Biomarker, wurde bei der Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit Dupilumab beobachtet.

Bei erwachsenen und jugendlichen Asthmapatienten kam es unter der Behandlung mit Dupilumab im Vergleich zu Placebo zu einer deutlichen Verringerung von in klinischen Studien untersuchten Typ-2-Biomarkern wie den FeNO-Werten und den Konzentrationen an Eotaxin-3, Gesamt-IgE, allergenspezifischem IgE, TARC und Periostin im Blutkreislauf. Diese Verringerungen von Biomarkern der Typ-2-Inflammation waren für die Behandlungsschemata mit 200 mg Q2W und 300 mg Q2W vergleichbar. Bei Kindern (6 bis 11 Jahre) mit Asthma kam es unter der Behandlung mit Dupilumab im Vergleich zu Placebo zu einer deutlichen Verringerung von in klinischen Studien untersuchten Typ-2-Biomarkern wie den FeNO-Werten und den Konzentrationen an Gesamt-IgE, allergenspezifischem IgE und TARC im Blutkreislauf. Diese Marker waren nach 2-wöchiger Behandlung fast maximal supprimiert, mit Ausnahme von IgE, das eine langsamere Abnahme zeigte. Diese Wirkungen hielten über die gesamte Behandlungsdauer an.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei atopischer Dermatitis

Jugendliche mit atopischer Dermatitis (12 bis 17 Jahre)

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie mit Dupilumab bei Jugendlichen wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (AD-1526) an 251 jugendlichen Patienten von 12 bis 17 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) beurteilt. Diese wurde definiert als ein Wert ≥ 3 gemäß IGA (*Investigator's Global Assessment*) bei der Gesamtbeurteilung der AD-Läsionen auf einer Schweregrad-Skala von 0 bis 4, ein Wert ≥ 16 gemäß EASI (*Eczema Area and Severity Index*) auf einer Skala von 0 bis 72 und einer betroffenen Körperoberfläche (*Body Surface Area*, BSA) von mindestens $\geq 10\%$. Patienten, die für die Studie geeignet waren und in diese eingeschlossen wurden, hatten zuvor nur unzureichend auf eine topische Medikation angesprochen.

Die Patienten erhielten Dupilumab als subkutane (s. c.) Injektion mit

- 1) einer Anfangsdosis von 400 mg Dupilumab (zwei Injektionen zu je 200 mg) an Tag 1, gefolgt von 200 mg einmal alle zwei Wochen (Q2W), bei einem Ausgangsgewicht von < 60 kg oder einer Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab (zwei Injektionen zu je 300 mg) an Tag 1, gefolgt von 300 mg Q2W, bei einem Ausgangsgewicht von ≥ 60 kg oder
- 2) einer Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab (zwei Injektionen zu je 300 mg) an Tag 1, gefolgt von 300 mg alle 4 Wochen (Q4W), unabhängig vom Ausgangsgewicht oder
- 3) ein entsprechendes Placebo.

Um als unerträglich empfundene Symptome der atopischen Dermatitis zu lindern, konnten die Patienten nach Ermessen des Prüfärztes eine Rescue-Therapie erhalten. Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten, wurden als Non-Responder eingestuft.

In dieser Studie betrug das mittlere Alter 14,5 Jahre, das mediane Körpergewicht 59,4 kg, 41,0 % der Patienten waren weiblich, 62,5 % Weiße, 15,1 % Asiaten und 12,0 % Schwarze. Zu Studienbeginn hatten 46,2 % der Patienten einen Baseline-IGA-Wert von 3 (mittelschwere AD), 53,8 % einen Baseline-IGA-Wert von 4 (schwere AD), die mittlere BSA-Beteiligung betrug 56,5 % und 42,4 % der Patienten hatten in der Vergangenheit systemische Immunsuppressiva erhalten. Zu Baseline betrug der mittlere EASI-Wert 35,5, der wöchentliche Durchschnittswert gemäß Pruritus NRS (*Numerical Rating Scale*) 7,6, der mittlere POEM- (*Patient Oriented Eczema Measure*-)Wert 21,0 und der mittlere CDLQI- (*Children Dermatology Life Quality Index*-)Wert 13,6. Insgesamt lag bei 92,0 % der Patienten mindestens eine allergische Begleiterkrankung vor; 65,6 % hatten allergische Rhinitis, 53,6 % Asthma und 60,8 % Nahrungsmittelallergien.

Der koprimäre Endpunkt war der Anteil der Patienten mit IGA 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“) mit einer Verbesserung um ≥ 2 Punkte und der Anteil der Patienten mit EASI-75 (EASI-Verbesserung um mindestens 75 %) zwischen Baseline und Woche 16.

Klinisches Ansprechen

Die Wirksamkeitsergebnisse aus Woche 16 der Studie für atopische Dermatitis bei Jugendlichen sind in Tabelle 7 angegeben.

Siehe Tabelle 7.

Ein größerer Anteil der in die Placebo-Gruppe randomisierten Patienten benötigte eine Rescue-Therapie (topische Corticosteroide, systemische Corticosteroide oder systemische nichtsteroidale Immunsuppressiva) im Vergleich zur Dupilumab-Gruppe (58,8 % bzw. 20,7 %).

Im Vergleich zu Placebo erreichte ein signifikant höherer Anteil der in die Dupilumab-Gruppe randomisierten Patienten eine schnelle Verbesserung auf der Pruritus NRS (definiert als Verbesserung um ≥ 4 Punkte bereits in Woche 4; nominaler p-Wert $< 0,001$); im Laufe des Behandlungszeitraums stieg der Patientenanteil mit einem Ansprechen gemäß Pruritus NRS weiterhin an.

Im Vergleich zu Placebo wurde in der Dupilumab-Gruppe in Woche 16 eine signifikante Verbesserung der subjektiv von Patienten angegebenen Symptome verzeichnet. Dies galt auch für die Auswirkungen der AD auf die Schlafqualität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß den POEM- und CDLQI-Werten.

Die langfristige Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer AD, die an den vorherigen klinischen Studien mit Dupilumab teilgenommen hatten, wurde in einer unverblindeten Verlängerungsstudie (AD-1434) untersucht. Wirksamkeitsdaten aus dieser Studie weisen darauf hin, dass der in Woche 16 erzielte klinische Nutzen bis einschließlich Woche 52 anhält.

Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse der Dupilumab-Therapie aus Woche 16 der Studie für atopische Dermatitis bei Jugendlichen (FAS)

	AD-1526 (FAS) ^a	
	Placebo	Dupilumab 200 mg (< 60 kg) und 300 mg (≥ 60 kg) Q2W
Randomisierte Patienten	85^a	82^a
IGA 0 oder 1 ^b , % Responder ^c	2,4 %	24,4 % ^d
EASI-50, % Responder ^c	12,9 %	61,0 % ^d
EASI-75, % Responder ^c	8,2 %	41,5 % ^d
EASI-90, % Responder ^c	2,4 %	23,2 % ^d
EASI, mittlere LS-Veränderung in % gegenüber Baseline (+/-SE)	-23,6 % (5,49)	-65,9 % ^d (3,99)
Pruritus NRS, mittlere LS-Veränderung in % gegenüber Baseline (+/-SE)	-19,0 % (4,09)	-47,9 % ^d (3,43)
Pruritus NRS (≥ 4 Punkte Verbesserung), % Responder ^c	4,8 %	36,6 % ^d
CDLQI, mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline (+/-SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 ^d (0,50)
CDLQI (≥ 6 Punkte Verbesserung), % Responder	19,7 %	60,6 % ^e
POEM, mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline (+/-SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 ^d (0,76)
POEM (≥ 6 Punkte Verbesserung), % Responder	9,5 %	63,4 % ^e

^a Der FAS (*Full Analysis Set* [Gesamtanalyse-Datensatz]) umfasst alle randomisierten Patienten.
^b Responder wurde definiert als ein Patient mit IGA 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“) mit einer Verbesserung um ≥ 2 Punkte auf einer von 0 bis 4 reichenden IGA-Skala.
^c Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten oder bei denen Daten fehlten, wurden als Non-Responder eingestuft (58,8 % im Placebo-Arm und 20,7 % im Dupilumab-Arm).
^d p-Wert $< 0,0001$ (statistisch signifikant gegenüber Placebo nach Korrektur für multiples Testen)
^e nominaler p-Wert $< 0,0001$

Kinder (6 bis 11 Jahre)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab in Kombination mit TCS bei Kindern wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (AD-1652) mit 367 Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren untersucht. Schwere AD wurde dabei definiert als ein Wert von 4 gemäß IGA (Skala von 0 bis 4), ein Wert ≥ 21 gemäß EASI (Skala von 0 bis 72) und einer betroffenen Körperoberfläche (BSA) von mindestens $\geq 15\%$. Geeignete Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, hatten zuvor auf eine topische Behandlung nicht ausreichend angesprochen. Die Rekrutierung erfolgte stratifiziert nach Ausgangsgewicht (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Patienten in der Behandlungsgruppe Dupilumab Q2W + TCS mit einem Ausgangsgewicht von < 30 kg erhielten eine Anfangsdosis von 200 mg an Tag 1, gefolgt von 100 mg alle zwei Wochen (Q2W) von Woche 2 bis Woche 14; Patienten mit einem Ausgangsgewicht von ≥ 30 kg erhielten eine Anfangsdosis von 400 mg an Tag 1, gefolgt von 200 mg alle zwei Wochen (Q2W) von Woche 2 bis Woche 14. Patienten in der Behandlungsgruppe Dupilumab Q4W + TCS erhielten, unabhängig vom Gewicht, eine Anfangsdosis von 600 mg an Tag 1, gefolgt von 300 mg alle vier Wochen (Q4W) von Woche 4 bis Woche 12.

In dieser Studie betrug das mittlere Alter 8,5 Jahre, das mediane Körpergewicht 29,8 kg, 50,1 % der Patienten waren weiblich, 69,2 % Weiße, 16,9 % Schwarze und 7,6 % Asiaten. Zu Studienbeginn betrug die mittlere BSA-Beteiligung 57,6 % und 16,9 % hatten in der Vergangenheit systemische nichtsteroidale Immunsuppressiva erhalten. Zu Studienbeginn betrug der mittlere EASI-Wert 37,9, der wöchentliche Durchschnittswert des täglich stärksten Juckreizes 7,8 auf einer Skala von 0 bis 10, der mittlere SCORAD-Wert 73,6, der mittlere POEM-Wert 20,9 und der mittlere CDLQI 15,1. Insgesamt lag bei 91,7 % der Patienten mindestens eine allergische Begleiterkrankung vor; 64,4 % hatten Nahrungsmittelallergien, 62,7 % andere Allergien, 60,2 % allergische Rhinitis und 46,7 % Asthma.

Der koprimäre Endpunkt war der Anteil der Patienten mit IGA 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“) mit einer Verbesserung um ≥ 2 Punkte und der Anteil der Patienten mit EASI-75 (EASI-Verbesserung um mindestens 75 %) zwischen Baseline und Woche 16.

Klinisches Ansprechen

Tabelle 8 zeigt die nach Ausgangsgewicht stratifizierten Ergebnisse für die zugelassenen Dosierungsschemata.

Siehe Tabelle 8.

Im Vergleich zu Placebo + TCS erreichte ein größerer Anteil an Patienten, die auf Dupilumab + TCS randomisiert waren, eine Verbesserung des Peak Pruritus NRS (definiert als Verbesserung ≥ 4 Punkte in Woche 4).

Im Vergleich zu Placebo wurde in den Dupilumab-Gruppen in Woche 16 eine signifikante Verbesserung der subjektiv von Patienten angegebenen Symptome verzeichnet. Dies galt auch für die Auswirkungen der

Tabelle 8: Wirksamkeitsergebnisse der Studie AD-1652 bei Dupilumab-Therapie zusätzlich zu TCS in Woche 16 (FAS)^a

	Dupilumab 300 mg Q4W ^d + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab 200 mg Q2W ^e + TCS	Placebo + TCS
	(n = 122)	(n = 123)	(n = 59)	(n = 62)
	≥ 15 kg	≥ 15 kg	≥ 30 kg	≥ 30 kg
IGA 0 oder 1 ^b , % Responder ^c	32,8 % ^f	11,4 %	39,0 % ^h	9,7 %
EASI-50, % Responder ^c	91,0 % ^f	43,1 %	86,4 % ^g	43,5 %
EASI-75, % Responder ^c	69,7 % ^f	26,8 %	74,6 % ^g	25,8 %
EASI-90, % Responder ^c	41,8 % ^f	7,3 %	35,6 % ^h	8,1 %
EASI, mittlere LS-Veränderung in % gegenüber Baseline (+/-SE)	-82,1 % ^f (2,37)	-48,6 % (2,46)	-80,4 % ^g (3,61)	-48,3 % (3,63)
Pruritus NRS, mittlere LS-Veränderung in % gegenüber Baseline (+/-SE)	-54,6 % ^f (2,89)	-25,9 % (2,90)	-58,2 % ^g (4,01)	-25,0 % (3,95)
Pruritus NRS (≥ 4 Punkte Verbesserung), % Responder ^c	50,8 % ^f	12,3 %	61,4 % ^g	12,9 %
CDLQI, mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline (+/-SE)	-10,6 ^f (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 ^g (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI (≥ 6 Punkte Verbesserung), % Responder	77,3 % ^g	38,8 %	80,8 % ^g	35,8 %
POEM, mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline (+/-SE)	-13,6 ^f (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 ^g (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM (≥ 6 Punkte Verbesserung), % Responder	81,7 % ^g	32,0 %	79,3 % ^g	31,1 %

- ^a Der FAS (Full Analysis Set [Gesamtanalyse-Datensatz]) umfasst alle randomisierten Patienten.
- ^b Responder wurde definiert als ein Patient mit IGA 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“).
- ^c Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten oder bei denen Daten fehlten, wurden als Non-Responder eingestuft.
- ^d Patienten erhielten an Tag 1 600 mg Dupilumab (siehe Abschnitt 5.2).
- ^e Patienten erhielten an Tag 1 400 mg Dupilumab (Ausgangsgewicht ≥ 30 kg).
- ^f p-Wert $< 0,0001$ (statistisch signifikant gegenüber Placebo nach Korrektur für multiples Testen)
- ^g nominaler p-Wert $< 0,0001$
- ^h nominaler p-Wert = 0,0002

AD auf die Schlafqualität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß den POEM- und CDLQI-Werten.

Die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab + TCS bei pädiatrischen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die an den vorherigen klinischen Studien mit Dupilumab + TCS teilgenommen hatten, wurden in einer unverblindeten Verlängerungsstudie (AD-1434) untersucht. Wirksamkeitsdaten aus dieser Studie weisen darauf hin, dass der in Woche 16 erzielte klinische Nutzen bis einschließlich Woche 52 anhielt. Einige Patienten, die mit Dupilumab 300 mg Q4W + TCS behandelt wurden, zeigten bei Erhöhung der Dosis auf 200 mg Q2W + TCS eine zusätzliche klinische Verbesserung. Das Sicherheitsprofil von Dupilumab bis einschließlich Woche 52 war vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil, das in Woche 16 in den Studien AD-1526 und AD-1652 beobachtet wurde.

Kinder (6 Monate bis 5 Jahre)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab in Kombination mit TCS bei Kindern wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (AD-1539) mit 162 Patienten im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD (ITT-Population), definiert als ein Wert von ≥ 3 gemäß IGA (Skala von 0 bis 4), ein Wert ≥ 16 gemäß EASI (Skala von 0 bis 72) und einer betroffenen Körper-

oberfläche (BSA) von mindestens $\geq 10\%$, untersucht. Von diesen 162 Patienten hatten 125 Patienten eine schwere AD, definiert durch einen Wert von 4 gemäß IGA. Geeignete Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, hatten zuvor auf eine topische Behandlung nicht ausreichend angesprochen. Die Rekrutierung erfolgte stratifiziert nach Ausgangsgewicht (≥ 5 kg bis < 15 kg und ≥ 15 kg bis < 30 kg).

Patienten in der Behandlungsgruppe Dupilumab Q4W + TCS mit einem Ausgangsgewicht von ≥ 5 kg bis < 15 kg erhielten eine Anfangsdosis von 200 mg an Tag 1, gefolgt von 200 mg alle vier Wochen von Woche 4 bis Woche 12; Patienten mit einem Ausgangsgewicht von ≥ 15 kg bis < 30 kg erhielten eine Anfangsdosis von 300 mg an Tag 1, gefolgt von 300 mg alle vier Wochen von Woche 4 bis Woche 12. Die Patienten konnten nach Ermessen des Prüfarztes eine Rescue-Therapie erhalten. Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten, wurden als Non-Responder eingestuft.

In der Studie AD-1539 betrug das mittlere Alter 3,8 Jahre, das mediane Körpergewicht 16,5 kg, 38,9 % der Patienten waren weiblich, 68,5 % Weiße, 18,5 % Schwarze und 6,2 % Asiaten. Zu Studienbeginn betrug die mittlere BSA-Beteiligung 58,4 % und 15,5 % hatten in der Vergangenheit systemische nichtsteroidale Immunsuppressiva erhalten. Zu Studienbeginn betrug der mittlere

EASI-Wert 34,1 und der wöchentliche Durchschnittswert des täglich stärksten Juckreizes 7,6 auf einer Skala von 0 bis 10. Insgesamt lag bei 81,4 % der Patienten mindestens eine allergische Begleiterkrankung vor; 68,3 % hatten Nahrungsmittelallergien, 52,8 % andere Allergien, 44,1 % allergische Rhinitis und 25,5 % Asthma.

Diese Baseline-Charakteristika waren zwischen den Patientengruppen mit mittelschwerer bis schwerer AD und schwerer AD vergleichbar.

Der koprimäre Endpunkt war der Anteil der Patienten mit IGA 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“) mit einer Verbesserung um ≥ 2 Punkte und der Anteil der Patienten mit EASI-75 (EASI-Verbesserung um mindestens 75 %) zwischen Baseline und Woche 16. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten mit IGA 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“) in Woche 16.

Klinisches Ansprechen

Die Wirksamkeitsergebnisse aus Woche 16 der Studie AD-1539 sind in Tabelle 9 dargestellt.

Siehe Tabelle 9.

Im Vergleich zu Placebo + TCS erreichte ein signifikant größerer Anteil an Patienten, die auf Dupilumab + TCS randomisiert waren, eine schnelle Verbesserung (definiert als Verbesserung ≥ 4 Punkte bereits in Woche 3, nominaler p-Wert $< 0,005$) auf der NRS für schlimmstes Kratzen/Juckreiz (*Worst*

Scratch/Itch Numerical Rating Scale) und der Anteil an Patienten, die eine Verbesserung auf dieser NRS erreichten, nahm während des Behandlungszeitraums zu.

In dieser Studie verbesserte Dupilumab signifikant die mittels CDLQI (Fragebogen zur Lebensqualität, *Children's Dermatology Life Quality Index*) (bei 85 Patienten im Alter von 4 bis 5 Jahren) und IDQOL (Fragebogen zur Lebensqualität, *Infants' Dermatitis Quality of Life Index*) (bei 77 Patienten im Alter von 6 Monaten bis 3 Jahren) erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität. In der ITT-Population wurden bei CDLQI und IDQOL größere mittlere LS-Veränderungen in Woche 16 gegenüber den Ausgangswerten in der Gruppe mit Dupilumab + TCS (-10,0 bzw. -10,9) als in der Gruppe mit Placebo + TCS (-2,5 bzw. -2,0) beobachtet (p-Wert $< 0,0001$). Vergleichbare Verbesserungen sowohl bei CDLQI als auch bei IDQOL wurden in der Patientengruppe mit schwerer AD beobachtet.

Die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab + TCS bei pädiatrischen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die an den vorherigen klinischen Studien mit Dupilumab + TCS teilgenommen hatten, wurden in einer unverblindeten Verlängerungsstudie (AD-1434) untersucht. Wirksamkeitsdaten aus dieser Studie weisen darauf hin, dass der in Woche 16 erzielte klinische Nutzen bis einschließlich Woche 52 anhielt. Das Sicherheitsprofil von Dupilumab bis einschließlich Woche 52 war vergleichbar mit dem Sicher-

heitsprofil, das in Woche 16 in der Studie AD-1539 beobachtet wurde.

Atopische Hand- und Fußdermatitis (Erwachsene und Jugendliche)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab wurden in einer 16-wöchigen, multi-zentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie (AD-1924) mit 133 erwachsenen und jugendlichen Patienten, im Alter von 12 bis 17 Jahren, mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Hand- und Fußdermatitis, definiert durch einen IGA-Wert (Hand und Fuß) ≥ 3 (Skala von 0 bis 4) und einen Wert für Hand und Fuß auf der Peak Pruritus NRS (*Numerical Rating Scale*) mit einer maximalen Juckreizintensität ≥ 4 (Skala von 0 bis 10), untersucht. Geeignete Patienten hatten zuvor auf die Behandlung ihrer Hand- und Fußdermatitis nur unzureichend mit topischer AD-Medikation angesprochen oder diese nicht vertragen.

In der Studie AD-1924 waren 38 % der Patienten männlich, 80 % waren weiß, 72 % der Patienten hatten einen Baseline-IGA-Wert (Hand und Fuß) von 3 (mittelschwere atopische Hand- und Fußdermatitis) und 28 % der Patienten hatten einen Baseline-IGA-Wert (Hand und Fuß) von 4 (schwere atopische Hand- und Fußdermatitis). Der wöchentliche Durchschnittswert für Hand und Fuß betrug bei Baseline 7,1 auf der Peak Pruritus NRS.

Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten mit einem IGA-Wert für Hand und

Tabelle 9: Wirksamkeitsergebnisse der Studie AD-1539 bei Dupilumab-Therapie zusätzlich zu TCS in Woche 16 (FAS)^a

	Dupilumab 200 mg (5 bis < 15 kg) oder 300 mg (15 bis < 30 kg) Q4W ^d + TCS (ITT-Population) (n = 83) ^a	Placebo + TCS (ITT-Population) (n = 79)	Dupilumab 200 mg (5 bis < 15 kg) oder 300 mg (15 bis < 30 kg) Q4W ^d + TCS (Population mit schwerer AD) (n = 63)	Placebo + TCS (Population mit schwerer AD) (n = 62)
IGA 0 oder 1 ^{b,c}	27,7 % ^e	3,9 %	14,3 % ^f	1,7 %
EASI-50, % Responder ^c	68,7 % ^e	20,2 %	60,3 % ^g	19,2 %
EASI-75 ^c	53,0 % ^e	10,7 %	46,0 % ^g	7,2 %
EASI-90 ^c	25,3 % ^e	2,8 %	15,9 % ^h	0 %
EASI, mittlere LS-Veränderung in % gegenüber Baseline (+/-SE)	-70,0 % ^e (4,85)	-19,6 % (5,13)	-55,4 % ^g (5,01)	-10,3 % (5,16)
Schlimmstes Kratzen/Juckreiz NRS, mittlere LS-Veränderung in % gegenüber Baseline (+/-SE)	-49,4 % ^e (5,03)	-2,2 % (5,22)	-41,8 % ^g (5,35)	0,5 % (5,40)
Schlimmstes Kratzen/Juckreiz NRS (≥ 4 Punkte Verbesserung)	48,1 % ^e	8,9 %	42,3 % ⁱ	8,8 %
Schlafqualität des Patienten NRS, mittlere LS-Veränderung in % gegenüber Baseline (+/-SE)*	2,0 ^e (0,25)	0,3 (0,26)	1,7 ^g (0,25)	0,2 (0,25)
Hautschmerz des Patienten NRS, mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline (+/-SE)*	-3,9 ^e (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4 ^g (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline (+/-SE)*	-12,9 ^e (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6 ^g (0,93)	-2,5 (0,95)

^a Der FAS (*Full Analysis Set* [Gesamtanalyse-Datensatz]) umfasst alle randomisierten Patienten.

^b Responder wurde definiert als ein Patient mit IGA 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“).

^c Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten (62 % und 19 % im Placebo- bzw. Dupilumab-Arm) oder bei denen Daten fehlten, wurden als Non-Responder eingestuft.

^d Patienten erhielten an Tag 1 200 mg (5 bis < 15 kg) oder 300 mg (15 bis < 30 kg) Dupilumab.

^e p-Wert $< 0,0001$, ^f nominaler p-Wert $< 0,05$, ^g nominaler p-Wert $< 0,0001$, ^h nominaler p-Wert $< 0,005$, ⁱ nominaler p-Wert $< 0,001$

* von Betreuungsperson berichteter Endpunkt

Fuß von 0 (erscheinungsfrei) oder 1 (fast erscheinungsfrei) in Woche 16. Der sekundäre Hauptendpunkt war die Reduktion des Juckreizes, erhoben anhand der Peak Pruritus NRS für Hand und Fuß (≥ 4 Punkte Verbesserung). Weitere von Patienten berichtete Endpunkte umfassten die Erhebung des Hand- und Fuß-Hautschmerzes mittels NRS (0–10), der Schlafqualität mittels NRS (0–10), der Lebensqualität mittels QoLHEQ (*Quality of Life in Hand Eczema Questionnaire*, 0–117) sowie der Arbeitsproduktivität und -beeinträchtigung mittels WPAI (*Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*, 0–100 %).

Der Anteil an Patienten mit einem IGA-Wert (Hand und Fuß) von 0 bis 1 in Woche 16 betrug 40,3 % für Dupilumab und 16,7 % für Placebo (Behandlungsunterschied 23,6; 95 %-KI: 8,84, 38,42). Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung (Reduktion) des wöchentlichen Durchschnittswerts für Hand und Fuß auf der Peak Pruritus NRS ≥ 4 in Woche 16 betrug 52,2 % für Dupilumab und 13,6 % für Placebo (Behandlungsunterschied 38,6; 95 %-KI: 24,06, 53,15).

Die mittels NRS erhobenen Werte für Hand- und Fuß-Hautschmerz sowie für Schlafqualität ebenso wie die mittels QoLHEQ erhobenen Werte für Lebensqualität und mittels WPAI zur allgemeinen Arbeitsbeeinträchtigung und Beeinträchtigung von Routinetätigkeiten zeigten von Baseline bis Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe größere Verbesserungen im Vergleich zur Placebo-Gruppe (mittlere LS-Veränderung von Dupilumab vs. Placebo: -4,66 vs. -1,93 [p-Wert < 0,0001], 0,88 vs. 0,00 [p-Wert < 0,05], -40,28 vs. -16,18 [p-Wert < 0,0001], -38,57 % vs. -22,83 % [nominaler p-Wert < 0,001] bzw. -36,39 % vs. -21,26 % [nominaler p-Wert < 0,001]).

Erwachsene mit atopischer Dermatitis

Für klinische Daten zu Erwachsenen mit atopischer Dermatitis siehe Fachinformation zu Dupilumab 300 mg.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Asthma

Das Entwicklungsprogramm zu Asthma beinhaltet drei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudien (DRI12544, QUEST und VENTURE) mit 24- bis 52-wöchiger Behandlungsdauer, in die insgesamt 2 888 Patienten (ab 12 Jahren) eingeschlossen wurden. Für die Aufnahme der Patienten war kein Mindestausgangswert für Eosinophile im Blut oder andere Biomarker der Typ-2-Inflammation (z. B. FeNO oder IgE) erforderlich. In den Behandlungsleitlinien für Asthma ist eine Typ-2-Inflammation definiert als eine Eosinophilie mit ≥ 150 Zellen/ μ l und/oder FeNO-Werte ≥ 20 ppb. In den Studien DRI12544 und QUEST umfassten die präspezierten Subgruppenanalysen Eosinophilen-(EOS-) Werte im Blut von ≥ 150 und ≥ 300 Zellen/ μ l sowie FeNO-Werte von ≥ 25 und ≥ 50 ppb.

Bei DRI12544 handelte es sich um eine 24-wöchige Dosisfindungsstudie, in die 776 Patienten (ab 18 Jahren) eingeschlossen wurden. Dupilumab im Vergleich zu Placebo wurde bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma, die ein mittel- bis hochdosiertes inhalatives Corticosteroid und ein langwirksames Beta-2-Sym-

pathomimetikum anwendeten, beurteilt. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des FEV₁ (l) (Einsekundenkapazität, engl. *Forced Expiratory Volume in 1 Second*) zwischen dem Ausgangswert (Baseline) und Woche 12. Die jährliche Rate schwerer Asthmaexazerbationsereignisse während des 24-wöchigen placebokontrollierten Behandlungszeitraums wurde ebenfalls bestimmt. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte für die Gesamtpopulation (nicht durch einen Mindestausgangswert für Eosinophile oder andere Biomarker der Typ-2-Inflammation eingeschränkt) und Subgruppen, die auf dem Eosinophilen-Ausgangswert im Blut beruheten.

Bei QUEST handelte es sich um eine 52-wöchige konfirmatorische Studie, in die 1 902 Patienten (ab 12 Jahren) eingeschlossen wurden. Dupilumab im Vergleich zu Placebo wurde bei 107 jugendlichen und 1 795 erwachsenen Patienten mit persistierendem Asthma, die ein mittel- bis hochdosiertes inhalatives Corticosteroid (ICS) und ein zweites Arzneimittel zur Erhaltungstherapie anwendeten, beurteilt. Patienten, die ein drittes Arzneimittel zur Erhaltungstherapie benötigten, durften an dieser Studie teilnehmen. Die primären Endpunkte waren die jährliche Rate schwerer Exazerbationsereignisse während des 52-wöchigen placebokontrollierten Zeitraums und die Veränderung des FEV₁ vor Anwendung eines Bronchodilatators zwischen der Baseline und Woche 12 in der Gesamtpopulation (nicht durch einen Mindestausgangswert für Eosinophile

oder andere Biomarker der Typ-2-Inflammation eingeschränkt) und in Subgruppen, die auf dem Eosinophilen-Ausgangswert im Blut sowie FeNO beruheten.

Bei VENTURE handelte es sich um eine 24-wöchige Studie zur Reduktion von oralen Corticosteroiden (OCS) bei 210 Asthmapatienten ohne Einschränkung in den Ausgangswerten der Typ-2-Biomarkerspiegel, die täglich orale Corticosteroide zusätzlich zur regelmäßigen Anwendung hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus ein weiteres Arzneimittel zur Erhaltungstherapie benötigten. Während des Screeningzeitraums erfolgte eine Optimierung der OCS-Dosis. Während der Studie erhielten die Patienten weiter ihre bestehende Asthamedikation, die OCS-Dosis wurde jedoch während der OCS-Reduktionsphase (Woche 4–20) alle 4 Wochen verringert, solange die Asthmakontrolle aufrechterhalten werden konnte. Der primäre Endpunkt war die prozentuale Verringerung der oralen Corticosteroiddosis, beurteilt in der Gesamtpopulation, beruhend auf einem Vergleich der oralen Corticosteroiddosis in den Wochen 20 bis 24, bei der die Asthmakontrolle aufrechterhalten wurde, mit der zuvor (bei Studienbeginn) optimierten Dosis oraler Corticosteroide.

Die demografischen Angaben und Baseline-Charakteristika für diese 3 Studien sind in nachfolgender Tabelle 10 dargestellt.

Siehe Tabelle 10.

Tabelle 10: Demografische Angaben und Baseline-Charakteristika in den Asthma-Studien

Parameter	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1 902)	VENTURE (n = 210)
Mittleres Alter in Jahren (SD)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% Weiblich	63,1	62,9	60,5
% Weiß	78,2	82,9	93,8
Dauer des Asthmas (Jahre), Mittelwert \pm SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Nie geraucht (%)	77,4	80,7	80,5
Mittlere Anzahl der Exazerbationen im vorherigen Jahr \pm SD	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Anwendung hochdosierter ICS (%) ^a	49,5	51,5	88,6
FEV ₁ (l) vor Verabreichung bei der Baseline \pm SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Mittlerer Prozentsatz des vorhergesagten FEV ₁ bei der Baseline (\pm SD)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% Reversibilität (\pm SD)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Mittlerer ACQ-5-Score (\pm SD)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Mittlerer AQLQ-Score (\pm SD)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Atopische Krankheiten in der Anamnese			
% insgesamt (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)
Mittelwert FeNO in ppb (\pm SD)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% Patienten mit FeNO ppb			
≥ 25	49,9	49,6	54,3
≥ 50	21,6	20,5	25,2

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 11

Fortsetzung der Tabelle 10

Parameter	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1 902)	VENTURE (n = 210)
Mittelwert Gesamt-IgE, I.E./ml (± SD)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Mittlere Eosinophilenzahl bei der Baseline (± SD) in Zellen/µl	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% Patienten mit EOS ≥ 150 Zellen/µl	77,8	71,4	71,4
≥ 300 Zellen/µl	41,9	43,7	42,4

ICS = inhalatives Corticosteroid; FEV₁ = Einsekundenkapazität; ACQ-5 = Fragebogen zur Asthma-kontrolle (*Asthma Control Questionnaire-5*); AQLQ = Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (*Asthma Quality of Life Questionnaire*); AD = atopische Dermatitis; NP = Nasenpolypen; AR = allergische Rhinitis; FeNO = fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; EOS = Eosinophilenzahl im Blut
^a Die Population, die in Studien zur Therapie von Asthma mit Dupilumab behandelt wurde, umfasste Patienten mit mittel- und hochdosierten ICS. Die mittlere ICS-Dosis war definiert als gleichwertig zu 500 µg Fluticason oder Äquivalent pro Tag.

Exazerbationen

In der Gesamtpopulation der Studien DRI12544 und QUEST kam es bei den Teilnehmern, die entweder 200 mg oder 300 mg Dupilumab alle zwei Wochen erhielten, zu einem signifikanten Rückgang der Rate schwerer Asthmaexazerbationen im Vergleich zu Placebo. Es gab stärkere Verringerungen von Exazerbationen bei Teilnehmern mit höheren Ausgangswerten von Biomarkern der Typ-2-Infektion, wie Eosinophilenzahl im Blut oder FeNO (Tabelle 11 und Tabelle 12).

Siehe Tabelle 11 und Tabelle 12 auf Seite 12.

In der gepoolten Analyse von DRI12544 und QUEST war die Rate schwerer Exazerbati-

onen, die zu Krankenhauseinweisungen und/oder Besuchen in der Notaufnahme führten, unter der Behandlung mit Dupilumab 200 mg oder 300 mg alle zwei Wochen um 25,5 % bzw. 46,9 % vermindert.

Lungenfunktion

Klinisch signifikante Zunahmen des FEV₁ vor Anwendung eines Bronchodilatators wurden in Woche 12 der Studien DRI12544 und QUEST beobachtet. Es gab größere Verbesserungen des FEV₁ bei Teilnehmern mit höheren Ausgangswerten von Biomarkern der Typ-2-Infektion, wie Eosinophilenzahl im Blut oder FeNO (Tabelle 13 und Tabelle 14).

Signifikante Verbesserungen des FEV₁ wurden bereits in Woche 2 nach der ersten

Gabe von Dupilumab für beide Dosisstärken (200 mg und 300 mg) beobachtet und hielten bis Woche 24 (DRI12544) bzw. Woche 52 (QUEST) an (siehe Abbildung 1).

Siehe Abbildung 1 und Tabelle 13 auf Seite 12 und Tabelle 14 auf Seite 13.

Ergebnisse zur Lebensqualität/patientenberichtete Endpunkte bei Asthma

Präspezifizierte sekundäre Endpunkte bezüglich Response-Raten zu ACQ-5 (Fragebogen zur Asthmakontrolle, *Asthma Control Questionnaire-5*) und AQLQ(S) (Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma, *Asthma Quality of Life Questionnaire (standardised)*) wurden nach 24 Wochen (DRI12544 und VENTURE) bzw. nach 52 Wochen (QUEST, Tabelle 15) analysiert. Die Response-Rate war definiert als eine Verbesserung des Wertes um mindestens 0,5 Punkte (Skalenbereich 0–6 für ACQ-5 und 1–7 für AQLQ(S)). Verbesserungen bezüglich ACQ-5 und AQLQ(S) wurden bereits in Woche 2 beobachtet und hielten über 24 Wochen (DRI12544-Studie) bzw. 52 Wochen (QUEST-Studie) an. Ähnliche Ergebnisse wurden in der VENTURE-Studie festgestellt.

Siehe Tabelle 15 auf Seite 13.

Studie zur Reduktion oraler Corticosteroide (VENTURE)

In der VENTURE-Studie wurde die Wirkung von Dupilumab in Bezug auf die Reduktion der Anwendung oraler Corticosteroide für die Erhaltungstherapie untersucht. Die Baseline-Charakteristika werden in Tabelle 10 dargestellt. Alle Patienten wurden mindestens 6 Monate vor Studienbeginn mit oralen Corticosteroiden behandelt. Bei der Baseline lag die im Mittel angewendete

Tabelle 11: Rate schwerer Exazerbationen in den Studien DRI12544 und QUEST (Eosinophilen-Ausgangswert im Blut ≥ 150 und ≥ 300 Zellen/µl)

Behandlung	EOS-Ausgangswert im Blut							
	≥ 150 Zellen/µl				≥ 300 Zellen/µl			
	Exazerbationen pro Jahr			Prozentuale Reduktion	Exazerbationen pro Jahr			Prozentuale Reduktion
n	Rate (95%-KI)	Ratenverhältnis (95%-KI)	n		Rate (95%-KI)	Ratenverhältnis (95%-KI)		
Alle schweren Exazerbationen								
DRI12544-Studie								
Dupilumab 200 mg Q2W	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 Q2W	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 Q2W	437	0,45 (0,37, 0,54)	0,44 ^f (0,34, 0,58)	56 %	264	0,37 (0,29, 0,48)	0,34 ^f (0,24, 0,48)	66 %
Placebo	232	1,01 (0,81, 1,25)			148	1,08 (0,85, 1,38)		
Dupilumab 300 mg Q2W	452	0,43 (0,36, 0,53)	0,40 ^e (0,31, 0,53)	60 %	277	0,40 (0,32, 0,51)	0,33 ^e (0,23, 0,45)	67 %
Placebo	237	1,08 (0,88, 1,33)			142	1,24 (0,97, 1,57)		

^a p-Wert = 0,0003, ^b p-Wert = 0,0001, ^c p-Wert = 0,0116, ^d p-Wert = 0,0024, ^e p-Wert < 0,0001 (alle statistisch signifikant gegenüber Placebo nach Korrektur für multiples Testen); ^f nominaler p-Wert < 0,0001

Tabelle 12: Rate schwerer Exazerbationen in der QUEST-Studie anhand von Subgruppen, die durch den FeNO-Ausgangswert definiert sind

Behandlung	Exazerbationen pro Jahr			Prozentuale Reduktion
	n	Rate (95%-KI)	Ratenverhältnis (95%-KI)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Dupilumab 200 mg Q2W	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 Q2W	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 Q2W	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 Q2W	124	0,39 (0,27, 0,558)	0,31 (0,19, 0,49) ^a	69 %
Placebo	75	1,27 (0,90, 1,80)		

^a nominaler p-Wert < 0,0001

Dosis oraler Corticosteroide bei 11,75 mg in der Placebo-Gruppe und 10,75 mg in der Gruppe, die Dupilumab erhielt.

In dieser 24-wöchigen Studie traten bei Patienten, die mit Dupilumab behandelt wurden, 59 % weniger Asthmaexazerbationen (definiert als vorübergehende Erhöhung der Dosis oraler Corticosteroide über mindestens 3 Tage) auf als bei Patienten, die Placebo erhielten (annualisierte Rate 0,65 und 1,60 für die Dupilumab- bzw. Placebo-Gruppe; Ratenverhältnis 0,41 [95%-KI: 0,26, 0,63]), und die Verbesserung des FEV₁ vor Anwendung eines Bronchodilatators zwischen der Baseline und Woche 24 war bei Patienten, die Dupilumab erhielten, größer als unter Placebo (mittlerer LS-Unterschied für Dupilumab versus Placebo von 0,22 l [95%-KI: 0,09 bis 0,34 l]). Auswirkungen auf die Lungenfunktion, die Anwendung oraler Steroide und die Verringerung von Exazerbationen fielen, unabhängig von den Ausgangswerten von Biomarkern der Typ-2-Inflammation (z. B. Eosinophile im Blut, FeNO), ähnlich aus. Die Fragebögen ACQ-5

Abbildung 1: Mittlere Veränderung des FEV₁ (l) vor Anwendung eines Bronchodilatators gegenüber der Baseline im Zeitverlauf (Eosinophilen-Ausgangswert ≥ 150 und ≥ 300 Zellen/µl und FeNO ≥ 25 ppb) in der QUEST-Studie

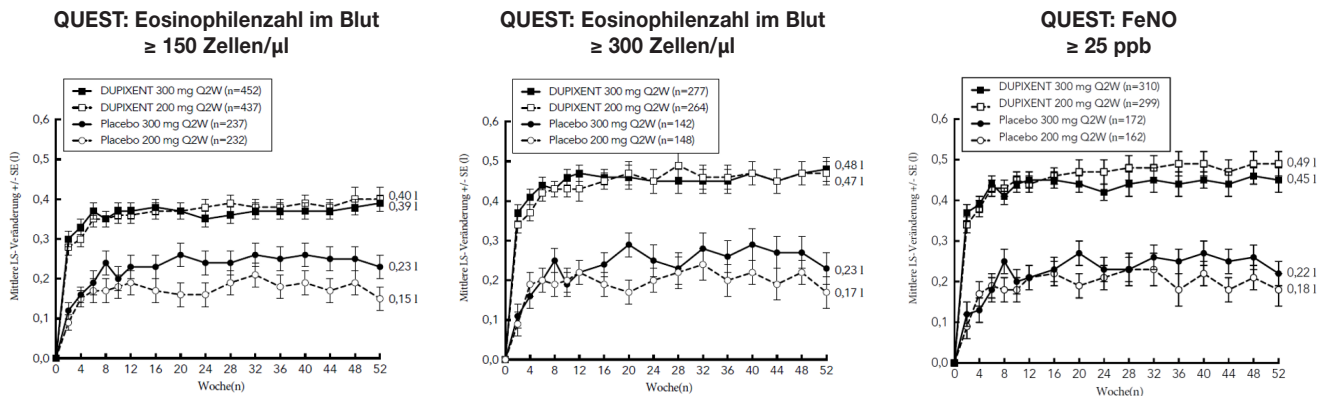


Tabelle 13: Mittlere Veränderung des FEV₁ vor Anwendung eines Bronchodilatators gegenüber der Baseline in Woche 12 in den Studien DRI12544 und QUEST (Eosinophilen-Ausgangswert im Blut ≥ 150 und ≥ 300 Zellen/µl)

Behandlung	EOS-Ausgangswert im Blut					
	≥ 150 Zellen/µl			≥ 300 Zellen/µl		
	n	Mittlere LS-Veränderung gegenüber der Baseline l (%)	Mittlerer LS-Unterschied vs. Placebo (95%-KI)	n	Mittlere LS-Veränderung gegenüber der Baseline l (%)	Mittlerer LS-Unterschied vs. Placebo (95%-KI)
DRI12544-Studie						
Dupilumab 200 mg Q2W	120	0,32 (18,25)	0,23 ^a (0,13, 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^c (0,11, 0,40)
Dupilumab 300 mg Q2W	129	0,26 (17,1)	0,18 ^b (0,08, 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06, 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
QUEST-Studie						
Dupilumab 200 mg Q2W	437	0,36 (23,6)	0,17 ^f (0,11, 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^f (0,13, 0,29)
Placebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumab 300 mg Q2W	452	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09, 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16, 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

^a p-Wert < 0,0001, ^b p-Wert = 0,0004, ^c p-Wert = 0,0008, ^d p-Wert = 0,0063, ^e p-Wert < 0,0001 (alle statistisch signifikant gegenüber Placebo nach Korrektur für multiples Testen); ^f nominaler p-Wert < 0,0001

Tabelle 14: Mittlere Veränderung des FEV₁ vor Anwendung eines Bronchodilatators gegenüber der Baseline in Woche 12 und Woche 52 der QUEST-Studie nach Subgruppen anhand des FeNO-Ausgangswerts

Behandlung	n	In Woche 12		In Woche 52	
		Mittlere LS-Veränderung gegenüber der Baseline I (%)	Mittlerer LS-Unterschied vs. Placebo (95%-KI)	Mittlere LS-Veränderung gegenüber der Baseline I (%)	Mittlerer LS-Unterschied vs. Placebo (95%-KI)
FeNO ≥ 25 ppb					
Dupilumab 200 mg Q2W	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 Q2W	295	0,45 (29,8%)	0,24 (0,16, 0,31) ^a	0,45 (30,5%)	0,23 (0,15, 0,31) ^a
Placebo	167	0,21 (13,7%)		0,22 (13,6%)	
FeNO ≥ 50 ppb					
Dupilumab 200 mg Q2W	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 Q2W	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 nominaler p-Wert < 0,0001

und AQLQ(S) wurden in der VENTURE-Studie ebenfalls beurteilt und ergaben ähnliche Verbesserungen, wie sie in der QUEST-Studie festgestellt wurden.

Die Ergebnisse der VENTURE-Studie anhand von Baseline-Biomarkern werden in Tabelle 16 dargestellt.

Siehe Tabelle 16.

Langzeit-Verlängerungsstudie (TRAVERSE)
Die Langzeitsicherheit von Dupilumab wurde in einer unverblindeten Verlängerungsstudie (TRAVERSE) untersucht, in die 2 193 Erwachsene und 89 Jugendliche mit mittelschwerem bis schwerem Asthma, einschließlich 185 Erwachsene mit OCS-abhängigem Asthma, die an vorangegangenen klinischen Studien mit Dupilumab (DRI12544, QUEST und VENTURE) teilgenommen hatten, eingeschlossen wurden (siehe Abschnitt 4.8). Die erhobenen sekundären Wirksamkeits-

Tabelle 15: ACQ-5- und AQLQ(S)-Responderraten in Woche 52 der QUEST-Studie

PRO*	Behandlung	EOS ≥ 150 Zellen/μl		EOS ≥ 300 Zellen/μl		FeNO ≥ 25 ppb	
		n	Responder-rate (%)	n	Responder-rate (%)	n	Responder-rate (%)
ACQ-5	Dupilumab 200 mg Q2W	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 300 mg Q2W	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg Q2W	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumab 300 mg Q2W	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

* patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcome)

Tabelle 16: Wirkung von Dupilumab auf die Reduktion der OCS-Dosis, VENTURE (Eosinophilen-Ausgangswert im Blut ≥ 150 Zellen/μl und ≥ 300 Zellen/μl sowie FeNO ≥ 25 ppb)

	EOS-Ausgangswert im Blut ≥ 150 Zellen/μl		EOS-Ausgangswert im Blut ≥ 300 Zellen/μl		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg Q2W n = 81	Placebo n = 69	Dupilumab 300 mg Q2W n = 48	Placebo n = 41	Dupilumab 300 mg Q2W n = 57	Placebo n = 57
Primärer Endpunkt (Woche 24)						
Prozentuale Reduktion der OCS gegenüber dem Ausgangswert						
Mittlere prozentuale Gesamtreduktion gegenüber dem Ausgangswert (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Unterschied (% [95%-KI]) (Dupilumab vs. Placebo)	29,39 ^b (15,67, 43,12)		36,83 ^b (18,94, 54,71)		34,53 ^b (19,08, 49,97)	
Mediane prozentuale Reduktion der täglichen OCS-Dosis gegenüber dem Ausgangswert	100	50	100	50	100	50
Prozentuale Reduktion gegenüber dem Ausgangswert						
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
Keine Reduktion oder jegliche Erhöhung der OCS-Dosis oder Studienabbruch	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3

Fortsetzung der Tabelle 16

	EOS-Ausgangswert im Blut ≥ 150 Zellen/μl		EOS-Ausgangswert im Blut ≥ 300 Zellen/μl		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg Q2W n = 81	Placebo n = 69	Dupilumab 300 mg Q2W n = 48	Placebo n = 41	Dupilumab 300 mg Q2W n = 57	Placebo n = 57
Sekundärer Endpunkt (Woche 24)^a						
Anteil der Patienten, die eine Reduktion der OCS-Dosis auf < 5 mg/Tag erreichen	77	44	84	40	79	34
Odds Ratio (95-%-KI)	4,29 ^c (2,04, 9,04)		8,04 ^d (2,71, 23,82)		7,21 ^b (2,69, 19,28)	

^a Modellschätzungen mittels logistischer Regression

^b nominaler p-Wert < 0,0001

^c nominaler p-Wert = 0,0001

^d nominaler p-Wert = 0,0002

endpunkte waren mit den Ergebnissen der pivotalen Studien vergleichbar und wurden bis zu 96 Wochen aufrechterhalten. Bei Erwachsenen mit OCS-abhängigem Asthma zeigten sich bis zu 96 Wochen eine anhaltende Verringerung der Exazerbationen und Verbesserung der Lungenfunktion, trotz Reduzierung oder Absetzen der oralen Corticosteroiddosis.

Kinderstudie (6 bis 11 Jahre, VOYAGE)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Kindern wurde in einer 52-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (VOYAGE) mit 408 Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem Asthma untersucht, die ein mittel- oder hochdosiertes inhalatives Corticosteroid (ICS) und ein weiteres Arzneimittel zur Erhaltungstherapie oder hochdosiertes ICS allein erhielten. Die Patienten erhielten randomisiert Dupilumab (n = 273) oder ein entsprechendes Placebo (n = 135) alle 2 Wochen auf Grundlage ihres Körpergewichts von ≤ 30 kg bzw. > 30 kg. Die Wirksamkeit wurde in Populationen mit Typ-2-Inflammation anhand der Eosinophilenzahl im Blut ≥ 150 Zellen/μl oder FeNO ≥ 20 ppb beurteilt.

Der primäre Endpunkt war die jährliche Rate schwerer Exazerbationsereignisse während des 52-wöchigen placebokontrollierten Zeitraums, der sekundäre Hauptendpunkt war die prozentuale Veränderung des vorhergesagten FEV₁ in Woche 12 vor Anwendung eines Bronchodilatators im Vergleich zur Baseline. Zusätzliche sekundäre Endpunkte waren die mittleren Veränderungen gegenüber Baseline und Responderraten zu ACQ-7-IA (*Asthma Control Questionnaire-7-Interviewer Administered*) und PAQLQ(S)-IA (*Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities-Interviewer Administered*).

Die demografischen Angaben und Baseline-Charakteristika für VOYAGE sind in der nachfolgenden Tabelle 17 dargestellt.

Siehe Tabelle 17.

In der Population mit Typ-2-Inflammation und in der Population mit einer Eosinophilenzahl im Blut ≥ 300 Zellen/μl bei der Baseline oder mit FeNO ≥ 20 ppb bei der Baseline führte Dupilumab zu einer signifikanten Verringerung der jährlichen Rate schwerer Asth-

Tabelle 17: Demografische Angaben und Baseline-Charakteristika in der VOYAGE-Studie

Parameter	EOS ≥ 150 Zellen/μl oder FeNO ≥ 20 ppb (n = 350)	EOS ≥ 300 Zellen/μl (n = 259)
Mittleres Alter (Jahre) (SD)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% weiblich	34,3	32,8
% weiß	88,6	87,3
Mittleres Körpergewicht (kg)	36,09	35,94
Mittlere Anzahl der Exazerbationen im vorherigen Jahr (± SD)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
ICS-Dosis (%)		
Mittel	55,7	54,4
Hoch	43,4	44,4
FEV ₁ (l) vor Verabreichung bei der Baseline (± SD)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Mittlerer Prozentsatz des vorhergesagten FEV ₁ (%) (± SD)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
Mittlere % Reversibilität (± SD)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Mittlerer ACQ-7-IA-Score (± SD)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Mittlerer PAQLQ(S)-IA-Score (± SD)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Atopische Krankheiten in der Anamnese % insgesamt (AD %, AR %)	94 (38,9, 82,6)	96,5 (44,4, 85,7)
Median Gesamt-IgE, I.E./ml (± SD)	905,52 (1 140,41)	1 077,00 (1 230,83)
Mittelwert FeNO in ppb (± SD)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% Patienten mit FeNO ≥ 20 ppb	58	64,1
Mittlere Eosinophilenzahl bei der Baseline (± SD) in Zellen/μl	570 (380)	710 (360)
% Patienten mit EOS ≥ 150 Zellen/μl ≥ 300 Zellen/μl	94,6 74	0 100

ICS = inhalatives Corticosteroid; FEV₁ = Einsekundenkapazität; ACQ-7-IA = Fragebogen zur Asthma-kontrolle im Interview (*Asthma Control Questionnaire-7-Interviewer Administered*); PAQLQ(S)-IA = Fragebogen zur Lebensqualität im Interview für Kinder mit Asthma bei Standardaktivitäten (*Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities-Interviewer Administered*); AD = atopische Dermatitis; AR = allergische Rhinitis; EOS = Eosinophilenzahl im Blut; FeNO = fraktionierte exhalierendes Stickstoffmonoxid

maexazerbationsereignisse während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums im Vergleich zu Placebo. Klinisch signifikante prozentuale Verbesserungen des vorhergesagten FEV₁ vor Anwendung eines Bronchodilatators wurden in Woche 12 beobachtet. Verbesserungen wurden ebenfalls für ACQ-7-IA und PAQLQ(S)-IA in Woche 24 beobachtet, die bis Woche 52 anhielten. Höhere Responderraten wurden für

ACQ-7-IA und PAQLQ(S)-IA in Woche 24 im Vergleich zu Placebo beobachtet. Die Wirksamkeitsergebnisse der VOYAGE-Studie sind in Tabelle 18 dargestellt.

In der Population mit Typ-2-Inflammation lag die mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline bei dem FEV₁ vor Anwendung eines Bronchodilatators in Woche 12 bei 0,22 l in der Dupilumab-Gruppe und 0,12 l in der Pla-

cebo-Gruppe, mit einem mittleren LS-Unterschied gegenüber Placebo von 0,10 l (95-%-KI: 0,04, 0,16). Der Behandlungseffekt hielt während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums an, mit einem mittleren LS-Unterschied gegenüber Placebo von 0,17 l (95-%-KI: 0,09, 0,24) in Woche 52.

In der Population mit einer Eosinophilenzahl im Blut ≥ 300 Zellen/ μ l bei der Baseline lag die mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline bei dem FEV₁ vor Anwendung eines Bronchodilatators in Woche 12 bei 0,22 l in der Dupilumab-Gruppe und 0,12 l in der Placebo-Gruppe, mit einem mittleren LS-Unterschied gegenüber Placebo von 0,10 l (95-%-KI: 0,03, 0,17). Der Behandlungseffekt hielt während des 52-wöchigen Behand-

lungszeitraums an, mit einem mittleren LS-Unterschied gegenüber Placebo von 0,17 l (95-%-KI: 0,09, 0,26) in Woche 52.

Bei beiden Populationen kam es zu einer schnellen Verbesserung bei den FEF 25–75 %- und FEV₁/FVC-Werten (Veränderung setzte bereits in Woche 2 ein), die während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums anhielt (siehe Tabelle 18).

Siehe Tabelle 18.

In der VOYAGE-Studie wurden signifikante prozentuale Verbesserungen des vorhergesagten FEV₁ bereits in Woche 2 beobachtet und hielten bis Woche 52 an.

Prozentuale Verbesserungen des vorhergesagten FEV₁ im Zeitverlauf in der VOYAGE-Studie sind in Abbildung 2 dargestellt.

Siehe Abbildung 2 auf Seite 16.

In der VOYAGE-Studie wurde in der Population mit Typ-2-Inflammation die mittlere jährliche Gesamtzahl der systemischen Corticosteroidbehandlungen aufgrund von Asthma im Vergleich zu Placebo um 59,3 % verringert (0,350 [95-%-KI: 0,256, 0,477] vs. 0,860 [95-%-KI: 0,616, 1,200]). In der Population mit einer Eosinophilenzahl im Blut ≥ 300 Zellen/ μ l bei der Baseline wurde die mittlere jährliche Gesamtzahl der systemischen Corticosteroidbehandlungen aufgrund von Asthma im Vergleich zu Placebo um

Tabelle 18: Rate schwerer Exazerbationen, mittlere Veränderung des FEV₁ gegenüber Baseline und Responderraten von ACQ-7-IA und PAQLQ(S)-IA in der VOYAGE-Studie

Behandlung	EOS ≥ 150 Zellen/ μ l oder FeNO ≥ 20 ppb			EOS ≥ 300 Zellen/ μ l			FeNO ≥ 20 ppb		
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen innerhalb von 52 Wochen									
	n	Rate (95-%-KI)	Raten- verhältnis (95-%-KI)	n	Rate (95-%-KI)	Raten- verhältnis (95-%-KI)	n	Rate (95-%-KI)	Raten- verhältnis (95-%-KI)
Dupilumab 100 mg Q2W (< 30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg)	236	0,305 (0,223, 0,416)	0,407 ^b (0,274, 0,605)	175	0,235 (0,160, 0,345)	0,353 ^b (0,222, 0,562)	141	0,271 (0,170, 0,432)	0,384 ^c (0,227, 0,649)
Placebo	114	0,748 (0,542, 1,034)		84	0,665 (0,467, 0,949)		62	0,705 (0,421, 1,180)	
Mittlere prozentuale Veränderung des vorhergesagten FEV ₁ in Woche 12 gegenüber der Baseline									
	n	Mittlere LS- Veränderung gegenüber der Baseline	Mittlerer LS- Unterschied vs. Placebo (95-%-KI)	n	Mittlere LS- Veränderung gegenüber der Baseline	Mittlerer LS- Unterschied vs. Placebo (95-%-KI)	n	Mittlere LS- Veränderung gegenüber der Baseline	Mittlerer LS- Unterschied vs. Placebo (95-%-KI)
Dupilumab 100 mg Q2W (< 30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg)	229	10,53	5,21 ^c (2,14, 8,27)	168	10,15	5,32 ^d (1,76, 8,88)	141	11,36	6,74 ^d (2,54, 10,93)
Placebo	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
Mittlere prozentuale Veränderung des vorhergesagten FEF 25–75 % in Woche 12 gegenüber der Baseline									
	n	Mittlere LS- Veränderung gegenüber der Baseline	Mittlerer LS- Unterschied vs. Placebo (95-%-KI)	n	Mittlere LS- Veränderung gegenüber der Baseline	Mittlerer LS- Unterschied vs. Placebo (95-%-KI)	n	Mittlere LS- Veränderung gegenüber der Baseline	Mittlerer LS- Unterschied vs. Placebo (95-%-KI)
Dupilumab 100 mg Q2W (< 30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg)	229	16,70	11,93 ^e (7,44, 16,43)	168	16,91	13,92 ^e (8,89, 18,95)	141	17,96	13,97 ^e (8,30, 19,65)
Placebo	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
Mittlere prozentuale Veränderung des FEV ₁ /FVC-Werts in Woche 12 gegenüber der Baseline									
	n	Mittlere LS- Veränderung gegenüber der Baseline	Mittlerer LS- Unterschied vs. Placebo (95-%-KI)	n	Mittlere LS- Veränderung gegenüber der Baseline	Mittlerer LS- Unterschied vs. Placebo (95-%-KI)	n	Mittlere LS- Veränderung gegenüber der Baseline	Mittlerer LS- Unterschied vs. Placebo (95-%-KI)
Dupilumab 100 mg Q2W (< 30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg)	229	5,67	3,73 ^e (2,25, 5,21)	168	6,10	4,63 ^e (2,97, 6,29)	141	6,84	4,95 ^e (3,08, 6,81)
Placebo	110	1,94		80	1,47		62	1,89	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 16

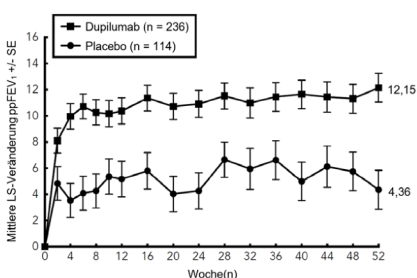
Fortsetzung der Tabelle 18

Behandlung	EOS \geq 150 Zellen/ μ l oder FeNO \geq 20 ppb			EOS \geq 300 Zellen/ μ l			FeNO \geq 20 ppb		
ACQ-7-IA in Woche 24^a									
	n	Responder-rate %	OR vs. Placebo (95%-KI)	n	Responder-rate %	OR vs. Placebo (95%-KI)	n	Responder-rate %	OR vs. Placebo (95%-KI)
Dupilumab 100 mg Q2W (< 30 kg)/ 200 mg Q2W (\geq 30 kg)	236	79,2	1,82 ^g (1,02, 3,24)	175	80,6	2,79 ^f (1,43, 5,44)	141	80,9	2,60 ^g (1,21, 5,59)
Placebo	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
PAQLQ(S)-IA in Woche 24^a									
	n	Responder-rate %	OR vs. Placebo (95%-KI)	n	Responder-rate %	OR vs. Placebo (95%-KI)	n	Responder-rate %	OR vs. Placebo (95%-KI)
Dupilumab 100 mg Q2W (< 30 kg)/ 200 mg Q2W (\geq 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	

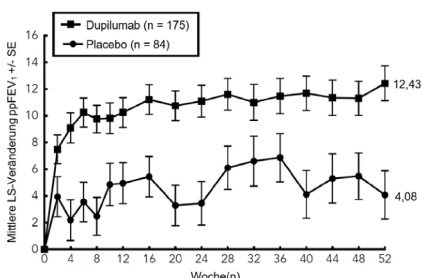
^a Die Responder-rate war definiert als eine Verbesserung des Wertes um mindestens 0,5 (Skalenbereich: 0–6 beim ACQ-7-IA und 1–7 beim PAQLQ(S)).
^b p-Wert < 0,0001, ^c p-Wert < 0,001, ^d p-Wert < 0,01 (alle statistisch signifikant gegenüber Placebo nach Korrektur für multiples Testen)
^e nominaler p-Wert < 0,0001, ^f nominaler p-Wert < 0,01, ^g nominaler p-Wert < 0,05

Abbildung 2: Mittlere prozentuale Veränderung des vorhergesagten FEV₁ (l) vor Anwendung eines Bronchodilatators gegenüber der Baseline im Zeitverlauf in der VOYAGE-Studie (Ausgangswert Eosinophilenzahl im Blut \geq 150 Zellen/ μ l oder FeNO \geq 20 ppb, Eosinophilen-Ausgangswert \geq 300 Zellen/ μ l und FeNO-Ausgangswert \geq 20 ppb)

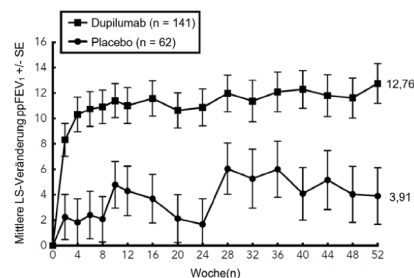
Ausgangswert Eosinophilenzahl im Blut \geq 150 Zellen/ μ l oder FeNO \geq 20 ppb



Ausgangswert Eosinophilenzahl im Blut \geq 300 Zellen/ μ l



FeNO-Ausgangswert \geq 20 ppb



66,0 % verringert (0,274 [95%-KI: 0,188, 0,399] vs. 0,806 [95%-KI: 0,563, 1,154]).

Dupilumab verbesserte den Gesamtgesundheitsstatus, gemessen anhand der EQ-VAS (European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale), in Woche 52 sowohl in der Population mit Typ-2-Inflammation als auch der Population mit einer Eosinophilenzahl im Blut \geq 300 Zellen/ μ l bei der Baseline. Der mittlere LS-Unterschied gegenüber Placebo betrug 4,73 (95%-KI: 1,18, 8,28) bzw. 3,38 (95%-KI: -0,66, 7,43).

Dupilumab verringerte den Einfluss der Asthmaerkrankung von Kindern auf die Lebensqualität der Betreuungspersonen, gemessen anhand des PACQLQ-(Paediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaire-) Fragebogens, in Woche 52 sowohl in der Population mit Typ-2-Inflammation als auch in der Population mit einer Eosinophilenzahl im Blut \geq 300 Zellen/ μ l bei der Baseline. Der mittlere LS-Unterschied gegenüber Placebo

betrug 0,47 (95%-KI: 0,22, 0,72) bzw. 0,50 (95%-KI: 0,21, 0,79).

Langzeit-Verlängerungsstudie (EXCURSION)
 Die als sekundärer Endpunkt erhobene Wirksamkeit von Dupilumab wurde bei 365 Kindern (6 bis 11 Jahre) mit Asthma in einer Langzeit-Verlängerungsstudie (EXCURSION) untersucht. Es gab einen anhaltenden Rückgang der Rate an Exazerbationen, die zu Krankenhauseinweisungen und/oder Besuchen in der Notaufnahme führten, sowie eine geringere Exposition gegenüber systemischen oralen Corticosteroiden. Anhaltende Verbesserungen der Lungenfunktion wurden für mehrere Parameter beobachtet, einschließlich prozentualer Veränderung des vorhergesagten FEV₁, prozentualer Veränderung des vorhergesagten FVC, des FEV₁/FVC-Werts und prozentualer Veränderung des vorhergesagten FEF 25–75 %. Des Weiteren erreichten und/oder bewahrten 75 % der Patienten bis zum Studienende von EXCURSION eine normale Lungenfunktion mit einem Prozentsatz des vorhergesagten

FEV₁ vor Anwendung eines Bronchodilatators > 80 %. Die Wirksamkeit wurde über eine kumulierte Behandlungsdauer von bis zu 104 Wochen (VOYAGE und EXCURSION) aufrechterhalten.

Klinische Wirksamkeit bei eosinophiler Ösophagitis (EoE)

Kinder von 1 bis 11 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab wurden bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 11 Jahren mit EoE in einer zweiteiligen Studie über bis zu 52 Wochen (EoE KIDS Teil A und Teil B) untersucht. Bei allen eingeschlossenen Patienten musste zuvor eine konventionelle medikamentöse Therapie (Protonenpumpenhemmer) versagt haben, 77,5 % waren vor Studienaufnahme mit einer anderen konventionellen medikamentösen Therapie (orale topische Corticosteroide) behandelt worden und 53,5 % der Patienten waren unzureichend therapiert, haben orale topische Corticosteroide nicht vertragen oder diese waren kontraindiziert.

Geeignete Patienten hatten trotz Behandlung mit einem Protonenpumpeninhibitor vor oder während des Screeningzeitraums mindestens 15 intraepitheliale Eosinophile pro hochauflösendem Gesichtsfeld (eos/hpf) und eine Vorgeschichte mit EoE-Anzeichen und -Symptomen. KIDS Teil A war eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte 16-wöchige Parallelgruppenstudie. KIDS Teil B war eine aktive Verlängerungsstudie zur Untersuchung der Dupilumab-Behandlungsschemata über weitere 36 Wochen.

In KIDS Teil A wurde Dupilumab bei auf dem Körpergewicht basierenden Dosierungsschemata gegen ein entsprechendes Placebo untersucht [≥ 5 bis < 15 kg (100 mg Q2W), ≥ 15 bis < 30 kg (200 mg Q2W) und ≥ 30 bis < 60 kg (300 mg Q2W)]. Die empfohlene Dosierung für Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg (300 mg QW) wurde, basierend auf einem populationsbezogenen pharmakokinetischen Modell, entsprechend der Exposition bei Erwachsenen und Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit EoE ausgewählt, die 300 mg wöchentlich (QW) erhalten hatten und bei denen eine histologische und symptomatische Wirksamkeit beobachtet wurde (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Insgesamt wurden 71 Patienten in Teil A eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug 7 Jahre (Spanne von 1 bis 11 Jahren), das mediane Gewicht betrug 24,8 kg, 74,6 % der Patienten waren männlich, 87,3 % waren weiß, 9,9 % schwarz und 1,4 % asiatisch. Insgesamt 55 Patienten aus Teil A haben an Teil B teilgenommen.

Der primäre Wirksamkeitseindpunkt in Teil A war der Anteil der Patienten mit erreichter histologischer Remission, definiert als maximaler ösophagealer, intraepithelialer Eosinophilen-Wert von ≤ 6 eos/hpf in Woche 16. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem der Anteil der Patienten, die einen maximalen ösophagealen, intraepithelialen Eosinophilen-Wert von < 15 eos/hpf erreichten sowie die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der folgenden Parameter: maximaler ösophagealer, intraepithelialer Eosinophilen-Wert (eos/hps), absolute Veränderung des mittleren Schweregrades (Grade) EoE-typischer histologischer Merkmale gemäß EoEHSS (Eosinophilic Esophagitis Histology Scoring System), absolute Veränderung des mittleren Ausmaßes (Stage) gemäß EoEHSS, absolute Veränderung des endoskopischen Referenzwerts bei EoE (Endoscopic Reference Score, EoE-EREFs). Die Wirkung auf die Anzeichen von EoE wurde anhand von durch Beobachter berichteten Endpunkten (Observer Reported Outcomes, ObsRO) erhoben; das Pediatric Eosinophilic Esophagitis Sign/Symptom Questionnaire – Caregiver (PESQ-C) bewertete den Anteil der Tage mit einem oder mehreren EoE-Anzeichen und der Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score (PEESS) bewertete die Häufigkeit und Schwere der EoE-Anzeichen.

Die Wirksamkeitsergebnisse für KIDS Teil A sind in Tabelle 19 dargestellt und nachfolgend beschrieben.

Siehe Tabelle 19.

Tabelle 19: Wirksamkeitsergebnisse von Dupilumab in Woche 16 bei Patienten von 1 bis 11 Jahren mit EoE (Studie EoE KIDS Teil A)

	Dupilumab ^a N = 37	Placebo N = 34	Unterschied vs. Placebo (95-%-KI)
Primärer Endpunkt			
Anteil Patienten mit erreichter histologischer Remission (maximaler ösophagealer, intraepithelialer Eosinophilen-Wert ≤ 6 eos/hpf), n (%) ^b	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19, 80,85)
Sekundäre Endpunkte			
Anteil Patienten mit maximalem ösophagealem, intraepithelialem Eosinophilen-Wert < 15 eos/hpf, n (%) ^b	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07, 94,10)
Prozentuale Veränderung des maximalen ösophagealen, intraepithelialen Eosinophilen-Werts (eos/hpf) gegenüber Baseline, LS-Mittelwert (SE) ^c	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25, -74,90)
Absolute Veränderung des mittleren Schweregrades (Grade Score) (0–3 ^d) des Histology Scoring System (EoEHSS) gegenüber Baseline, LS-Mittelwert (SE)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03, -0,77)
Absolute Veränderung des mittleren Ausmaßes (Stage Score) (0–3 ^e) des EoEHSS gegenüber Baseline, LS-Mittelwert (SE)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,05)	-0,883 (-1,01, -0,76)
Absolute Veränderung des EoE Endoscopic Reference Score (EoE EREFS) (0–18 ^e) gegenüber Baseline, LS-Mittelwert (SE)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94, -2,63)

SE = Standard Error [Standardfehler]

- ^a Dupixent wurde in nach dem Körpergewicht abgestuften Dosierungen untersucht: ≥ 5 bis < 15 kg (100 mg Q2W), ≥ 15 bis < 30 kg (200 mg Q2W) und ≥ 30 bis < 60 kg (300 mg Q2W).
- ^b Für die histologische Remission wurde die prozentuale Differenz mittels der Mantel-Haenszel-Methode berechnet, adjustiert nach der Gewichtsgruppe zu Baseline (≥ 5 bis < 15 kg, ≥ 15 bis < 30 kg und ≥ 30 bis < 60 kg).
- ^c Der Unterschied in der absoluten oder prozentualen Veränderung wurde berechnet anhand eines ANCOVA-Modells mit der Veränderung gegenüber Baseline als Kovariate und der Behandlung sowie der Strata Gewichtsgruppe zu Baseline (≥ 5 bis < 15 kg, ≥ 15 bis < 30 kg und ≥ 30 bis < 60 kg) als fixe Faktoren.
- ^d EoEHSS-Scores reichen von 0 bis 3; höhere Scores weisen auf größere Schwere und größeres Ausmaß von histologischen Anomalien hin.
- ^e EoE-EREFs-Gesamtscores reichen von 0 bis 18; höhere Scores weisen auf schwerwiegendere endoskopische Befunde hinsichtlich Entzündungs- und Umbauvorgängen hin.

In der Studie EoE KIDS Teil A erreichte im Vergleich zu Placebo ein größerer Anteil der auf Dupilumab randomisierten Patienten eine histologische Remission (maximaler ösophagealer, intraepithelialer Eosinophilen-Wert ≤ 6 eos/hpf). Der Anteil an Patienten mit histologischer Remission, der nach 16 Wochen Behandlung in Teil A beobachtet wurde, blieb in Teil B über 52 Wochen erhalten.

Eine numerische Verbesserung des Anteils der Tage mit einem oder mehreren EoE-Anzeichen (PESQ-C) wurde nach 16-wöchiger Behandlung mit Dupilumab in Teil A beobachtet und blieb in Teil B über 52 Wochen hinweg erhalten.

Eine nominal signifikante Verbesserung der Häufigkeit und Schwere der EoE-Anzeichen (PEESS, Caregiver Version) wurde nach 16-wöchiger Behandlung in Teil A beobachtet. In Teil B wurde PEESS (Caregiver Version) nicht gemessen.

Erwachsene und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit eosinophiler Ösophagitis
Für klinische Daten zu Erwachsenen und Jugendlichen mit eosinophiler Ösophagitis siehe Fachinformation zu Dupilumab 300 mg.

Kinder und Jugendliche

Atopische Dermatitis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab wurden bei Patienten ab einem Alter von 6 Monaten mit atopischer Dermatitis nachgewiesen. Die Anwendung von Dupilumab in dieser Altersgruppe stützt sich auf Studie AD-1526, an der 251 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis teilnahmen, Studie AD-1652, an der 367 Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis teilnahmen, und Studie AD-1539, an der 162 Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis teilnahmen (davon 125 Kinder mit schwerer atopischer Dermatitis). Daten zur Langzeitbehandlung wurden in Studie AD-1434 erhoben, in die 823 Kinder und Jugendliche im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren eingeschlossen

wurden, darunter 275 Jugendliche, 368 Kinder von 6 bis 11 Jahre und 180 Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre, 6 bis 11 Jahre, Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) und Erwachsenen mit atopischer Dermatitis waren im Wesentlichen konsistent (siehe Abschnitt 4.8). Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern mit atopischer Dermatitis unter 6 Monaten sind nicht erwiesen.

Asthma

Insgesamt 107 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem Asthma wurden in die QUEST-Studie eingeschlossen und erhielten alle zwei Wochen entweder 200 mg (n = 21) oder 300 mg (n = 18) Dupilumab (oder entsprechendes Placebo für entweder 200 mg [n = 34] oder 300 mg [n = 34]). Eine Wirksamkeit hinsichtlich schwerer Asthmaexazerbationen und Lungenfunktion wurde sowohl bei Jugendlichen als auch bei Erwachsenen beobachtet. Für beide Dosierungen (200 mg und 300 mg alle 2 Wochen) wurden signifikante Verbesserungen des FEV₁ (mittlere LS-Veränderung gegenüber der Baseline in Woche 12) beobachtet (0,36 l bzw. 0,27 l). Für die Dosis von 200 mg alle 2 Wochen war die Reduktion der Rate von schweren Exazerbationen bei den Patienten mit der bei Erwachsenen vergleichbar. Im Allgemeinen war das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen mit dem von Erwachsenen vergleichbar.

Insgesamt 89 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem Asthma wurden in die unverblindete Langzeitstudie (TRAVERSE) eingeschlossen. Die in dieser Studie erhobenen sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren mit den Ergebnissen der pivotalen Studien vergleichbar und wurden bis zu 96 Wochen aufrechterhalten.

Insgesamt 408 Kinder von 6 bis 11 Jahre mit mittelschwerem bis schwerem Asthma wurden in die VOYAGE-Studie eingeschlossen, in der Dosierungen von 100 mg alle 2 Wochen (Q2W) und 200 mg alle 2 Wochen (Q2W) untersucht wurden. Die Wirksamkeit von Dupilumab 300 mg alle 4 Wochen (Q4W) bei Kindern von 6 bis 11 Jahre wurde anhand der VOYAGE-Daten zur Wirksamkeit von 100 mg und 200 mg Q2W sowie der Daten von 200 mg und 300 mg Q2W bei Erwachsenen und Jugendlichen (QUEST) extrapoliert. Vollendeten Patienten die Behandlungsphase der VOYAGE-Studie, konnten sie an der unverblindeten Verlängerungsstudie (EXCURSION) teilnehmen. In dieser Studie erhielten 18 Patienten (≥ 15 kg bis < 30 kg) von 365 Patienten 300 mg Q4W, wobei das beobachtete Sicherheitsprofil mit dem der VOYAGE-Studie vergleichbar war. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern < 6 Jahre mit Asthma wurden nicht untersucht.

Eosinophile Ösophagitis (EoE)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab zur Behandlung von EoE wurden bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren nachgewiesen. Die Anwendung von Dupilumab in dieser Population stützt sich auf adäquate und gut kontrollierte Studien sowie zusätzliche pharmakokinetische

Daten. Insgesamt 72 Jugendliche von 12 bis 17 Jahren erhielten über 24 Wochen Dupilumab 300 mg wöchentlich oder Placebo (Studien TREET Teile A und B). Von diesen Patienten wurden in den Teilen A und B 37 mit Dupilumab behandelt, 34 haben die Behandlung mit 300 mg wöchentlich für weitere 28 Wochen fortgesetzt (TREET Teil C). Insgesamt 71 Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren erhielten über 16 Wochen Dupilumab 100 mg alle 2 Wochen (Q2W), 200 mg Q2W, 300 mg Q2W oder Placebo (Studie EoE KIDS Teil A). Alle in EoE KIDS Teil A mit Dupilumab behandelten 37 Patienten haben die Behandlung mit dem entsprechenden Dupilumab-Dosierungsschema für weitere 36 Wochen fortgesetzt (EoE KIDS Teil B). Die Anwendung von Dupilumab 300 mg wöchentlich bei EoE-Patienten von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg stützt sich auch auf eine populationsbezogene pharmakokinetische Analyse (siehe Abschnitt 5.1). Das Sicherheitsprofil bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern war vergleichbar (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Dupilumab bei Asthma eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bez. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen). Die Verpflichtungen im Zusammenhang mit dem pädiatrischen Prüfkonzept für atopische Dermatitis und eosinophile Ösophagitis wurden erfüllt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Dupilumab ist bei Patienten mit atopischer Dermatitis, Asthma und eosinophiler Ösophagitis vergleichbar.

Resorption

Nach einer subkutan (s. c.) verabreichten Dupilumab-Einzeldosis von 75–600 mg bei Erwachsenen betrug die mediane Dauer bis zur maximalen Serumkonzentration (t_{max}) 3–7 Tage. Basierend auf einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse (PK-Analyse) ist die absolute Bioverfügbarkeit von Dupilumab bei Patienten mit atopischer Dermatitis und Asthma vergleichbar und liegt nach einer s. c. Dosis im Bereich von 61 % bis 64 %.

Nach der Anwendung einer Anfangsdosis von 600 mg und einer Dosis von 300 mg alle zwei Wochen wurden die Steady-State-Konzentrationen bis Woche 16 erreicht. In den klinischen Studien reichten bei Erwachsenen, denen alle zwei Wochen eine Dosis von 300 mg bzw. 200 mg verabreicht wurde, die mittleren (± SD) minimalen Serumkonzentrationen im Steady State von 69,2 ± 36,9 µg/ml bis 80,2 ± 35,3 µg/ml bzw. von 29,2 ± 18,7 bis 36,5 ± 22,2 µg/ml.

Verteilung

Basierend auf der populationsbezogenen PK-Analyse wurde das Verteilungsvolumen von Dupilumab auf etwa 4,6 l geschätzt. Dies weist darauf hin, dass die Verteilung von Dupilumab primär über das Gefäßsystem erfolgt.

Biotransformation

Es wurden keine spezifischen Metabolismustudien durchgeführt, da Dupilumab ein Protein ist. Es wird erwartet, dass Dupilumab zu kleinen Peptiden und einzelnen Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Die Elimination von Dupilumab wird über parallele lineare und nichtlineare Wege vermittelt. Bei höheren Konzentrationen erfolgt die Elimination primär über eine nicht sättigbare Proteolyse, während bei geringeren Konzentrationen die nichtlineare sättigbare zielvermittelte IL-4Rα-Elimination überwiegt. Gemäß den Schätzungen der populationsbezogenen PK-Analyse betrug die mittlere Dauer der Abnahme bis unter die untere Nachweisgrenze ab der letzten Steady-State-Dosis von 300 mg QW, 300 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q4W oder 200 mg Q4W Dupilumab bei Erwachsenen und Jugendlichen zwischen 9 und 13 Wochen sowie bei Kindern von 6 bis 11 Jahre und Kindern unter 6 Jahren ungefähr 1,5-mal bzw. 2,5-mal länger.

Linearität/Nichtlinearität

Es wurde gezeigt, dass sich die Dupilumab-Exposition, die mittels der AUC (Area Under the concentration-time Curve [Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve]) gemessen wurde, nach s. c. Einzeldosen von 75–600 mg aufgrund der nichtlinearen Clearance mit steigender Dosis überproportional erhöht.

Besondere Patientengruppen

Geschlecht

Im Rahmen der populationsbezogenen PK-Analyse wurden keine klinisch bedeutenden Auswirkungen des Geschlechts auf die systemische Exposition von Dupilumab festgestellt.

Ältere Patienten

Von den 1 539 Patienten mit einer atopischen Dermatitis, einschließlich Patienten mit einer atopischen Hand- und Fußdermatitis, die Dupilumab in einer Phase-II-Dosisfindungsstudie oder in placebokontrollierten Phase-III-Studien erhielten, waren insgesamt 71 Patienten mindestens 65 Jahre alt. Obwohl keine Unterschiede hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis beobachtet wurden, ist die Anzahl der Patienten im Alter von 65 Jahren und älter nicht ausreichend, um zu bestimmen, ob sich das Ansprechen im Vergleich zu jüngeren Patienten unterscheidet.

Im Rahmen der populationsbezogenen PK-Analyse wurden keine klinisch bedeutenden Auswirkungen des Alters auf die systemische Exposition von Dupilumab festgestellt. Allerdings umfasste diese Analyse nur 61 Patienten ab 65 Jahren.

Von den 1 977 Asthmapatienten, die Dupilumab erhielten, waren insgesamt 240 Patienten mindestens 65 Jahre alt und 39 Patienten mindestens 75 Jahre alt. Die Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Altersgruppe waren ähnlich wie in der Gesamtstudienpopulation.

Ethnische Herkunft

Im Rahmen der populationsbezogenen PK-Analyse wurden keine klinisch bedeutenden Auswirkungen der ethnischen Herkunft auf die systemische Exposition von Dupilumab festgestellt.

Leberfunktionsstörung

Es wird nicht erwartet, dass Dupilumab als monoklonaler Antikörper eine signifikante hepatische Elimination durchläuft. Es wurden keine klinischen Studien dazu durchgeführt, inwieweit sich eine Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Dupilumab auswirkt.

Nierenfunktionsstörung

Es wird nicht erwartet, dass Dupilumab als monoklonaler Antikörper eine signifikante renale Elimination durchläuft. Es wurden keine klinischen Studien dazu durchgeführt, inwieweit sich eine Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Dupilumab auswirkt. Die populationsbezogene PK-Analyse ergab keinen Fall von leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung, die einen klinisch bedeutenden Einfluss auf die systemische Exposition von Dupilumab aufwies. Es liegen nur sehr begrenzte Daten für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung vor.

Körpergewicht

Die minimalen Konzentrationen von Dupilumab waren bei Patienten mit einem höheren Körpergewicht niedriger. Dabei wurde keine bedeutende Auswirkung auf die Wirksamkeit von Dupilumab festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Atopische Dermatitis

Basierend auf einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse hatte das Alter keinen Einfluss auf die Clearance von Dupilumab bei Erwachsenen und Kindern von 6 bis 17 Jahre. Bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre erhöhte sich die Clearance mit zunehmendem Alter, was aber im empfohlenen Dosierungsschema Berücksichtigung findet.

Die Pharmakokinetik von Dupilumab bei Kindern (< 6 Monaten) oder einem Körpergewicht < 5 kg mit atopischer Dermatitis wurde nicht untersucht.

Bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahre mit atopischer Dermatitis, die alle zwei Wochen (Q2W) 200 mg (< 60 kg) oder 300 mg (≥ 60 kg) erhielten, betrug die mittlere Steady-State-Minimalkonzentration (± SD) von Dupilumab 54,5 ± 27,0 µg/ml.

Bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit atopischer Dermatitis, die in der Studie AD-1652 alle vier Wochen (Q4W) 300 mg (≥ 15 kg) erhielten, betrug die mittlere Steady-State-Minimalkonzentration (± SD) 76,3 ± 37,2 µg/ml. In Woche 16 betrug in der Studie AD-1434 bei Kindern von 6 bis 11 Jahre, die zunächst alle vier Wochen (Q4W) 300 mg (≥ 15 kg) erhielten und deren Dosis auf alle zwei Wochen (Q2W) 200 mg (≥ 15 bis < 60 kg) oder 300 mg (≥ 60 kg) erhöht wurde, die mittlere Steady-State-Minimalkonzentration (± SD) 108 ± 53,8 µg/ml. Basierend auf PK-Simulationen führt bei Kindern von 6 bis 11 Jahre, die 300 mg alle vier Wochen (Q4W) erhalten, eine Anfangsdosis von jeweils 300 mg an Tag 1 und Tag 15 zu einer vergleichbaren Steady-State-Exposition wie bei einmaliger

Gabe einer Anfangsdosis von 600 mg an Tag 1.

Bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre mit atopischer Dermatitis, die alle vier Wochen (Q4W) 300 mg (≥ 15 bis < 30 kg) oder 200 mg (≥ 5 bis < 15 kg) erhielten, betrug die mittlere Steady-State-Minimalkonzentration (± SD) 110 ± 42,8 µg/ml bzw. 109 ± 50,8 µg/ml.

Asthma

Die Pharmakokinetik von Dupilumab bei Kindern (< 6 Jahren) mit Asthma wurde nicht untersucht.

Insgesamt 107 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Asthma wurden in die QUEST-Studie eingeschlossen. Die mittleren Steady-State-Minimalkonzentrationen (± SD) von Dupilumab betragen 107 ± 51,6 µg/ml bzw. 46,7 ± 26,9 µg/ml für die Behandlungsschemata mit 300 mg oder 200 mg alle zwei Wochen. Nach einer Anpassung an das Körpergewicht wurde bei jugendlichen Patienten kein altersbedingter Unterschied bezüglich der Pharmakokinetik festgestellt.

In der VOYAGE-Studie wurde die Pharmakokinetik von Dupilumab bei 270 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma nach der subkutanen Anwendung von entweder 100 mg alle 2 Wochen (Q2W) (91 Kinder mit einem Gewicht von < 30 kg) bzw. 200 mg Q2W (179 Kinder mit einem Gewicht von ≥ 30 kg) untersucht. Das Verteilungsvolumen von Dupilumab von ungefähr 3,7 l wurde anhand einer populationsbezogenen PK-Analyse geschätzt. Steady-State-Konzentrationen wurden in Woche 12 erreicht. Die mittlere Steady-State-Minimalkonzentration (± SD) betrug 58,4 ± 28,0 µg/ml bzw. 85,1 ± 44,9 µg/ml. Die Simulation einer subkutan verabreichten Dosis von 300 mg alle 4 Wochen (Q4W) bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit einem Körpergewicht von ≥ 15 kg bis < 30 kg und ≥ 30 kg bis < 60 kg führte zu vorhergesagten Steady-State-Minimalkonzentrationen, die vergleichbar waren mit den beobachteten Minimalkonzentrationen bei 200 mg Q2W (≥ 30 kg) bzw. 100 mg Q2W (< 30 kg). Darüber hinaus führte die Simulation einer subkutan verabreichten Dosis von 300 mg Q4W bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit einem Körpergewicht von ≥ 15 kg bis < 60 kg zu vorhergesagten Steady-State-Minimalkonzentrationen, die vergleichbar waren mit denen, die sich bei Erwachsenen und Jugendlichen als wirksam erwiesen haben. Nach der letzten Dosis im Steady State betrug die mediane Zeit bis zum Absinken der Konzentrationen von Dupilumab unter die untere Nachweisgrenze, geschätzt anhand einer populationsbezogenen PK-Analyse, 14 bis 18 Wochen bei 100 mg Q2W, 200 mg Q2W oder 300 mg Q4W.

Eosinophile Ösophagitis

In einer klinischen Studie (EoE KIDS Teil A) wurde die Pharmakokinetik von Dupilumab bei 36 Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren mit EoE untersucht, die Dupilumab erhielten [≥ 5 bis < 15 kg (100 mg Q2W), ≥ 15 bis < 30 kg (200 mg Q2W) und ≥ 30 bis < 60 kg (300 mg Q2W)]. Die mittlere (± SD) minimale Serumkonzentration von Dupilumab im Steady State betrug 163 ± 60,8 µg/ml.

Für Kinder von 1 bis 11 Jahren wurden Simulationen mit einem populationsbezogenen pharmakokinetischen Modell durchgeführt, um die minimalen Serumkonzentrationen von Dupilumab im Steady State wie folgt vorherzusagen: ≥ 15 bis < 30 kg bei Gabe von 200 mg Q2W (170 ± 78 µg/ml); ≥ 30 bis < 40 kg bei Gabe von 300 mg Q2W (158 ± 63 µg/ml); ≥ 40 kg bei Gabe von 300 mg QW (276 ± 99 µg/ml). Die minimalen Serumkonzentrationen im Steady State wurde auch für Erwachsene und Jugendliche von 12 bis 17 Jahren und Patienten mit ≥ 30 bis < 40 kg Körpergewicht bei Gabe von 300 mg Q2W simuliert (159 ± 61 µg/ml).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe (einschließlich der Endpunkte hinsichtlich der Sicherheitspharmakologie) und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Das mutagene Potenzial von Dupilumab wurde noch nicht bewertet, es wird jedoch keine Veränderung der DNA oder Chromosomen durch monoklonale Antikörper erwartet.

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Dupilumab durchgeführt. Sowohl die Bewertung der vorliegenden Nachweise der IL-4Rα-Inhibition als auch die tierexperimentellen Toxikologiedaten mit Surrogat-Antikörpern lieferten keine Hinweise auf ein erhöhtes Karzinogenitätspotenzial von Dupilumab.

Während der Reproduktionstoxizitätsstudie, die an Affen durchgeführt wurde, wurde ein affenspezifischer IL-4Rα-Surrogat-Antikörper verwendet. Bei Dosierungen, die den IL-4Rα saturieren, wurden hierbei keine fetalen Fehlbildungen beobachtet.

Eine erweiterte prä- und postnatale Entwicklungsstudie ergab keine Nebenwirkungen bei Muttertieren oder deren Jungen bis sechs Monate nach der Geburt.

Fertilitätsstudien, die bei männlichen und weiblichen Mäusen unter Verwendung eines Surrogat-Antikörpers gegen IL-4Rα durchgeführt wurden, zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Argininhydrochlorid
- Histidin
- Histidinhydrochlorid-Monohydrat
- Polysorbat 80 (E 433)
- Natriumacetat-Trihydrat
- Essigsäure 99 % (E 260)
- Saccharose
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Wenn erforderlich, kann die Fertigspritze bzw. der Fertigpen aus dem Kühlschrank entnommen und bis zu 14 Tage bei Raumtemperatur bis 25 °C vor Licht geschützt in der Packung aufbewahrt werden. Das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank ist in dem dafür vorgesehenen Bereich auf dem Umkarton zu vermerken. Die Packung muss verworfen werden, wenn sie länger als 14 Tage außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt wurde oder das Verfalldatum überschritten ist.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

1,14 ml Lösung in einer silikonisierten Fertigspritze, bestehend aus klarem Typ-1-Glas mit automatischem Sicherheitssystem und mit einer festen 27G 12,7 mm (½-Zoll), dünnwandigen, aufgesetzten Edelstahlkanüle.

Packungsgröße:

- 1 Fertigspritze
- 2 Fertigspritzen
- Bündelpackung mit 6 Fertigspritzen (3 Packungen mit je 2 Spritzen)

Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigpen

1,14 ml Lösung in einer silikonisierten Spritze, bestehend aus klarem Typ-1-Glas, in einem Fertigpen und mit einer festen 27G 12,7 mm (½-Zoll), dünnwandigen, aufgesetzten Edelstahlkanüle.

Der Fertigpen ist entweder mit einer runden Schutzkappe und einem ovalen, von einem Pfeil umrandeten Sichtfenster erhältlich oder mit einer geriffelten, quadratischen Schutzkappe und einem ovalen Sichtfenster ohne Pfeil.

Packungsgröße:

- 1 Fertigpen
- 2 Fertigpens
- 6 Fertigpens
- Bündelpackung mit 6 Fertigpens (2 Packungen mit je 3 Pens)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine ausführliche Anleitung zur Anwendung von Dupixent in einer Fertigspritze oder einem Fertigpen befindet sich am Ende der Packungsbeilage.

Die Lösung sollte klar bis leicht opaleszierend, farblos bis blassgelb sein. Wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält, sollte sie nicht verwendet werden.

Nach der Entnahme der 200-mg-Fertigspritze oder des -Fertigpens aus dem Kühlschrank ist Dupixent erst nach 30 Minuten

zu injizieren, wenn es Raumtemperatur (bis zu 25 °C) angenommen hat.

Die Fertigspritze oder den Fertigpen weder Hitze noch direktem Sonnenlicht aussetzen und nicht schütteln.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Nach Gebrauch ist die Fertigspritze bzw. der Fertigpen in ein durchstichsicheres Behältnis zu geben und entsprechend den nationalen Bestimmungen zu entsorgen. Das Behältnis nicht recyceln.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/17/1229/009
EU/1/17/1229/010
EU/1/17/1229/012
EU/1/17/1229/013
EU/1/17/1229/014
EU/1/17/1229/016
EU/1/17/1229/023
EU/1/17/1229/024
EU/1/17/1229/025

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. September 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. September 2022

10. STAND DER INFORMATION

November 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland

Verschreibungspflichtig.

Österreich

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

12. KONTAKTDATEN

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:

Postfach 80 08 60
D-65908 Frankfurt am Main

Tel.: 0800 04 36 996
medinfo.de@sanofi.com

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Turm A, 29. OG
Wienerbergstraße 11
A-1100 Wien
Telefon: +43 1 80 185-0

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

