

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dupilumab 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze zur einmaligen Anwendung enthält 300 mg Dupilumab in 2 ml Lösung (150 mg/ml).

Dupilumab 300 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 300 mg Dupilumab in 2 ml Lösung (150 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.

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-Inflammation, 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-Inflammation, 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.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
(Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, CRSwNP)

Dupixent ist angezeigt als Add-on-Therapie mit intranasalen Corticosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Prurigo nodularis (PN)

Dupixent ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis (PN) bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Eosinophile Ösophagitis (EoE)

Dupixent ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 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).

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)

Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneter chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die trotz einer Kombinationstherapie aus einem inhalativen Corticosteroid (ICS), einem lang-

wirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) und einem langwirksamen Muskarin antagonistischen (LAMA) oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist (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.

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)

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.

Asthma

Erwachsene und Jugendliche

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

- 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.
- 400 mg (zwei Injektionen zu je 200 mg) als Anfangsdosis, gefolgt von 200 mg alle zwei Wochen, als subkutane Injektion bei allen anderen Patienten.

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.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, CRSwNP)

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei erwachsenen Patienten ist eine Anfangsdosis von 300 mg, gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen.

Dupilumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Bei Patienten, die nach 24 Wo-

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)

chen nicht auf die Behandlung der CRSwNP ansprechen, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen. Einige Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 24 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung profitieren.

Prurigo nodularis (PN)

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei erwachsenen Patienten ist eine Anfangsdosis von 600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg), gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen.

Dupilumab kann mit oder ohne topische Corticosteroide angewendet werden.

Aus klinischen Studien zu Prurigo nodularis liegen Daten von Patienten vor, die bis zu 24 Wochen behandelt wurden. Bei Patienten, die nach 24 Wochen nicht auf die Behandlung der PN ansprechen, sollte eine Beendigung der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Eosinophile Ösophagitis (EoE)

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei Patienten ab 12 Jahren beträgt 300 mg wöchentlich.

Bei EoE-Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg wurde die wöchentliche Gabe von Dupilumab 300 mg nicht untersucht.

Dupilumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Die Gabe von Dupilumab 300 mg wöchentlich wurde bis zu 52 Wochen untersucht. Eine Gabe über 52 Wochen hinaus wurde nicht untersucht.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei erwachsenen Patienten beträgt 300 mg alle zwei Wochen.

Dupilumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Eine Gabe über 52 Wochen hinaus wurde nicht untersucht. Bei Patienten, die nach 52 Wochen nicht auf die Behandlung der COPD ansprechen, sollte eine Beendigung der Behandlung in Betracht gezogen werden.

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 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 Patienten mit Asthma und eosinophiler Ösophagitis ab 12 Jahren oder Erwachsene mit atopischer Dermatitis, CRSwNP, Prurigo nodularis oder COPD wird keine körpergewichtsbezogene 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 bei Kindern unter 18 Jahren mit CRSwNP sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern unter 18 Jahren mit Prurigo nodularis sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern unter 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis sind nicht erwiesen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 18 Jahren mit COPD sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Der Dupilumab-Fertipen 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-Fertipen 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 600 mg benötigen (siehe Dosierung in Abschnitt 4.2), sind zwei Injektionen zu je 300 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 Bezeichnung 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-Entzündung 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 Helminthose 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 Asthmaperbehandlung 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 300-mg-Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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 wur-

den 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 verabreichter 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 5 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 5 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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10);

gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 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 5.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

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

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 Derma-

Tabelle 5: 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.

titis. 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 Eosinophilen Spiegel 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 (Studien TREET Teile A und B) 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 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%). Im 24-wöchigen Sicherheitsdatenpool wurden schwerwiegende Infektionen bei 0,5% der mit Dupilumab behandelten Patienten und 0% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

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) oder 300 mg Dupilumab 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 mit eosinophiler Ösophagitis, die Dupilumab 300 mg wöchentlich (QW) oder 300 mg alle 2 Wochen (Q2W) über 24 Wochen erhielten, entwickelten Antikörper gegen Dupilumab; 0% zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 0,5% wiesen neutralisierende Antikörper auf.

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 Anthelmintika, 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/ μl 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

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.

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 entsprach im Allgemeinen dem in Woche 24 beobachteten Sicherheitsprofil.

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: <http://www.pei.de>

Österreich
 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 A-1200 Wien
 Fax: +43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://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-Entzündung zugrunde liegt, wie atopische Dermatitis, Asthma, CRSwNP, Prurigo nodularis, eosinophile Ösophagitis und COPD. Durch Hemmung des IL-4-/IL-13-Signalwegs mit Dupilumab bei diesen Patienten kommt es zu einer Verringerung vieler Mediatoren der Typ-2-Entzündung.

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-Entzündung 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.

Bei Patienten mit COPD kam es unter der Behandlung mit Dupilumab im Vergleich zu Placebo zu einer Reduktion von Typ-2-Biomarkern, einschließlich der Werte von FeNO und Gesamt-IgE. Eine Reduktion der FeNO-Werte wurde in Woche 4 beobachtet. Diese Wirkungen auf Typ-2-Biomarker hielten über die gesamte Behandlungsdauer an.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei atopischer Dermatitis

Erwachsene mit atopischer Dermatitis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab als Monotherapie sowie mit begleitenden TCS wurden in drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien (SOLO1, SOLO2 und CHRONOS) mit 2 119 Patienten ab 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD beurteilt. Diese wurde definiert als ein Wert ≥ 3 gemäß IGA (*Investigator's Global Assessment*), ein Wert ≥ 16 gemäß EASI (*Eczema Area and Severity Index*) und einer betroffenen Körperoberfläche (*Body Surface Area*, BSA) von mindestens $\geq 10\%$. Patienten, die für die drei Studien geeignet waren und in diese eingeschlossen wurden, hatten zuvor nur unzureichend auf eine topische Medikation angesprochen.

In allen drei Studien erhielten die Patienten Dupilumab als subkutane (s. c.) Injektionen mit

- 1) einer Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab (zwei Injektionen zu je 300 mg) an Tag 1, gefolgt von 300 mg einmal alle zwei Wochen (Q2W) oder
- 2) einer Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab an Tag 1, gefolgt von 300 mg einmal wöchentlich (QW) oder
- 3) ein entsprechendes Placebo.

Um als unerträglich empfundene Symptome der atopischen Dermatitis zu lindern, konnten die Patienten nach Ermessen des Prüfarztes eine Rescue-Therapie erhalten (u. a. topische Steroide mit höherer Wirksamkeit oder systemische Immunsuppressiva). Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten, wurden als Non-Responder eingestuft.

Endpunkte

In allen drei Studien bestanden die koprimären Endpunkte aus dem Anteil der Patienten mit einem IGA-Wert von 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“), bei denen sich der Wert auf einer IGA-Skala von 0 bis 4 um ≥ 2 Punkte verbesserte, sowie dem Anteil der Patienten, deren EASI-Wert sich um mindestens 75 % (EASI-75) verbesserte. Die wichtigsten sekundären und andere klinisch relevante sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 6 dargestellt.

Patientencharakteristika bei Baseline

In den Monotherapie-Studien (SOLO1 und SOLO2) lag das mittlere Alter behandlungsgruppenübergreifend bei 38,3 Jahren und das mittlere Gewicht bei 76,9 kg. 42,1 % der Studienteilnehmer waren Frauen, 68,1 % Weiße, 21,8 % Asiaten und 6,8 % Schwarze. In diesen Studien hatten 51,6 % der Patienten einen Baseline-IGA-Wert von 3 (mittelschwere AD), 48,3 % einen Baseline-IGA-Wert von 4 (schwere AD) und 32,4 % der Patienten hatten in der Vergangenheit systemische Immunsuppressiva erhalten. Zur Baseline betrug der mittlere EASI-Wert 33,0, der wöchentliche Durchschnittswert gemäß Pruritus NRS (*Numerical Rating Scale*) 7,4, der mittlere POEM-Wert 20,5, der mittlere DLQI-Wert 15,0 und der mittlere HADS-Gesamtwert 13,3.

In der Studie mit Dupilumab + TCS (CHRONOS) lag das mittlere Alter behandlungsgruppenübergreifend bei 37,1 Jahren und das mittlere Gewicht bei 74,5 kg. 39,7 % der Studienteilnehmer waren Frauen, 66,2 % Weiße, 27,2 % Asiaten und 4,6 % Schwarze. In dieser Studie hatten 53,1 % der Patienten einen Baseline-IGA-Wert von 3, 46,9 % einen Baseline-IGA-Wert von 4 und 33,6 % der Patienten hatten in der Vergangenheit systemische Immunsuppressiva erhalten. Zur Baseline betrug der mittlere EASI-Wert 32,5, der wöchentliche Durchschnittswert gemäß Pruritus NRS 7,3, der mittlere POEM-Wert 20,1, der mittlere DLQI-Wert 14,5 und der mittlere HADS-Gesamtwert 12,7.

Klinisches Ansprechen

16-wöchige Monotherapie-Studien (SOLO1 und SOLO2) und 52-wöchige Studie mit begleitenden TCS (CHRONOS)

In den Studien SOLO1, SOLO2 und CHRONOS erreichte im Vergleich zu Placebo von der Baseline bis Woche 16 ein signi-

fikant höherer Anteil an Patienten, denen randomisiert Dupilumab zugewiesen worden war, ein IGA-Ansprechen von 0 oder 1, den EASI-75 und/oder eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte auf der Pruritus NRS (wichtiger sekundärer Endpunkt) (siehe Tabelle 6).

Im Vergleich zu Placebo oder Placebo + TCS erreichte ein signifikant höherer Anteil an Patienten, die Dupilumab allein oder in Kombination mit TCS erhielten, eine schnelle Verbesserung auf der Pruritus NRS (definiert als Verbesserung um ≥ 4 Punkte bereits in Woche 2, $p < 0,01$ bzw. $p < 0,05$).

In der CHRONOS-Studie wurde ein anhaltender Behandlungseffekt bis Woche 52 beobachtet (siehe Tabelle 6).

Für alle drei Studien sind die Wirksamkeitsergebnisse für koprimäre, wichtige sekundäre und andere klinisch relevante sekundäre Endpunkte in Tabelle 6 dargestellt.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 8.

In den Studien SOLO1, SOLO2 und CHRONOS wurden bei Patienten, die Dupilumab 300 mg einmal wöchentlich (QW) erhielten, vergleichbare Ergebnisse beobachtet.

Abbildung 1a und Abbildung 1b zeigen die mittlere prozentuale Veränderung der EASI- bzw. Pruritus-NRS-Werte von der Baseline bis Woche 16 in den Studien SOLO1 und SOLO2.

Abbildung 2a und Abbildung 2b zeigen die mittlere prozentuale Veränderung der EASI- bzw. Pruritus-NRS-Werte von der Baseline bis Woche 52 in der CHRONOS-Studie.

Siehe Abbildung 1 auf Seite 8 und Abbildung 2 auf Seite 9.

In den Studien SOLO1, SOLO2 und CHRONOS stimmten die Behandlungseffekte in den Untergruppen (Gewicht, Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft sowie Hintergrundbehandlung einschließlich Immunsuppressiva) mit den Ergebnissen in der jeweiligen Gesamtstudienpopulation überein.

Klinisches Ansprechen bei Patienten, die unter einer Ciclosporin-Behandlung unzureichend eingestellt waren, eine Unverträglichkeit gegenüber Ciclosporin aufwiesen oder für die diese Behandlung medizinisch nicht ratsam war (CAFE-Studie)

Im Rahmen eines 16-wöchigen Behandlungszeitraums wurde in der CAFE-Studie die Wirksamkeit von Dupilumab gegenüber Placebo mit begleitender TCS-Gabe bewertet. Bei den Studienteilnehmern handelte es sich um erwachsene Patienten mit AD, die unter oralem Ciclosporin unzureichend eingestellt waren, dieses nicht vertrugen oder für die diese Behandlung medizinisch nicht ratsam oder kontraindiziert war.

Insgesamt wurden 325 Patienten eingeschlossen, von denen 210 bereits in der Vergangenheit Ciclosporin erhalten hatten, und 115 Patienten, die noch nie Ciclosporin erhalten hatten, da für sie eine Ciclosporin-Behandlung medizinisch nicht ratsam war. Das mittlere Alter lag bei 38,4 Jahren, 38,8 % der Patienten waren Frauen, der mittlere EASI-Wert betrug bei der Baseline 33,1, die mittlere betroffene BSA 55,7 %, der wöchentliche Durchschnittswert gemäß

Tabelle 6: Wirksamkeitsergebnisse der Dupilumab-Monotherapie in Woche 16 (FAS) und mit begleitenden TCS^a in Woche 16 und Woche 52

	SOLO1 Woche 16 (FAS) ^b		SOLO2 Woche 16 (FAS) ^b		CHRONOS Woche 16 (FAS) ^h		CHRONOS Woche 52 (FAS Woche 52) ^h	
	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS
Randomisierte Patienten	224	224	236	233	315	106	264	89
IGA 0 oder 1 ^c , % Responder ^d	10,3 %	37,9 % ^g	8,5 %	36,1 % ^g	12,4 %	38,7 % ^g	12,5 %	36,0 % ^g
EASI-50, % Responder ^d	24,6 %	68,8 % ^g	22,0 %	65,2 % ^g	37,5 %	80,2 % ^l	29,9 %	78,7 % ^j
EASI-75, % Responder ^d	14,7 %	51,3 % ^g	11,9 %	44,2 % ^g	23,2 %	68,9 % ^g	21,6 %	65,2 % ^g
EASI-90, % Responder ^d	7,6 %	35,7 % ^g	7,2 %	30,0 % ^g	11,1 %	39,6 % ^l	15,5 %	50,6 % ^j
Pruritus NRS, mittlere LS-Veränderung in % gegenüber der Baseline (+/- SE)	-26,1 % (3,02)	-51,0 % ^g (2,50)	-15,4 % (2,98)	-44,3 % ^g (2,28)	-30,3 % (2,36)	-56,6 % ^g (3,95)	-31,7 % (3,95)	-57,0 % ⁱ (6,17)
Pruritus NRS (≥ 4 Punkte Verbesserung), % Responder ^{d, e, f}	12,3 % (26/212)	40,8 % ^g (87/213)	9,5 % (21/221)	36,0 % ^g (81/225)	19,7 % (59/299)	58,8 % ^g (60/102)	12,9 % (32/249)	51,2 % ^g (44/86)

LS = *Least Squares* [Methode der kleinsten Quadrate]; SE = *Standard Error* [Standardfehler]

^a Alle Patienten erhielten eine Hintergrundbehandlung mit TCS (*Topical Corticosteroids*) und durften TCI (*Topical Calcineurin Inhibitors*) anwenden.

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

^c 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.

^d Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten oder bei denen Daten fehlten, wurden als Non-Responder eingestuft.

^e Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung auf der Pruritus NRS um ≥ 4 Punkte gegenüber der Baseline

^f In Woche 2 zeigten im Vergleich zum Placebo signifikant mehr mit Dupilumab behandelte Patienten eine Verbesserung auf der Pruritus NRS um ≥ 4 Punkte ($p < 0,01$).

^g p-Wert < 0,0001, statistisch signifikant gegenüber Placebo nach Korrektur für multiples Testen

^h Der FAS (*Full Analysis Set* [Gesamtanalyse-Datensatz]) umfasst alle randomisierten Patienten. Der FAS in Woche 52 umfasst alle Patienten, die mindestens ein Jahr vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts der primären Analyse randomisiert wurden.

ⁱ nominaler p-Wert = 0,0005

^j nominaler p-Wert = 0,0001

Abbildung 1: Mittlere prozentuale Veränderung von EASI (Abb. 1a) und Pruritus NRS (Abb. 1b) in den Studien SOLO1^a und SOLO2^a (FAS)^b

Abbildung 1a: SOLO1 und SOLO2 EASI

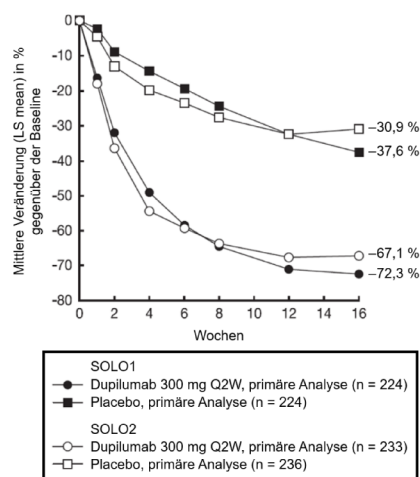
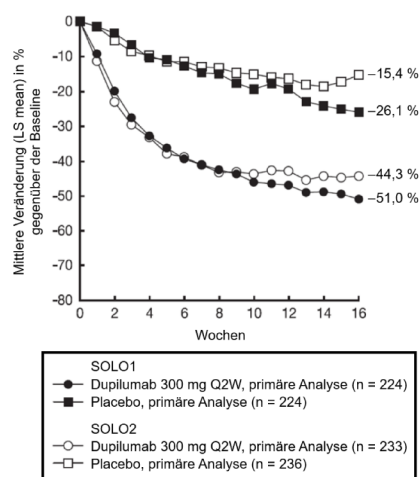


Abbildung 1b: SOLO1 und SOLO2 Pruritus NRS



LS = *Least Squares* [Methode der kleinsten Quadrate]

^a In den primären Analysen der Wirksamkeitseindpunkte wurden Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten oder bei denen Daten fehlten, als Non-Responder eingestuft.

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

Pruritus NRS 6,4 und der mittlere DLQI-Wert 13,8.

Sowohl der primäre Endpunkt (Anteil an Patienten mit EASI-75-Ansprechen) als auch die sekundären Endpunkte der 16-wöchigen CAFE-Studie sind in Tabelle 7 zusammenfassend dargestellt.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 9.

In der Patientenuntergruppe der 52-wöchigen CHRONOS-Studie, die der Studienpopulation der CAFE-Studie ähnelte, erreichten bis Woche 16 69,6 % der mit Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen (Q2W) behandelten Patienten ein EASI-75-Ansprechen, während es bei den mit Placebo behandelten Patienten 18,0 % waren. Bis Woche 52 erreichten 52,4 % der mit Dupilumab 300 mg Q2W be-

handelten Patienten ein EASI-75-Ansprechen gegenüber der Placebo-Gruppe mit 18,6 %. In dieser Untergruppe lag die prozentuale Veränderung des Pruritus-NRS-Werts von der Baseline bis Woche 16 bei -51,4 % unter Dupilumab 300 mg Q2W und bei -30,2 % unter Placebo beziehungsweise bis Woche 52 bei -54,8 % in der Gruppe mit Dupilumab 300 mg Q2W und bei -30,9 % in der Placebo-Gruppe.

Aufrechterhaltung und Dauer des Ansprechens (SOLO-CONTINUE-Studie)

Um Aufrechterhaltung und Dauer des Ansprechens zu bewerten, wurden die Studienteilnehmer, die in den Vorläufer-Studien SOLO1 und SOLO2 16 Wochen lang mit Dupilumab behandelt wurden und einen IGA-Wert von 0 oder 1 oder ein EASI-75-Ansprechen erreichten, in die Studie SOLO CONTINUE randomisiert. Diese umfasste zusätzliche 36 Wochen Behandlung mit Dupilumab oder Placebo, womit die Gesamtdauer der Studienbehandlung 52 Wochen betrug. Die Beurteilung der Endpunkte erfolgte in Woche 51 oder 52.

Die koprimären Endpunkte waren

- der Unterschied zwischen der Baseline (Woche 0) und Woche 36 in prozentalem EASI-Ansprechen (jeweils gemessen in Relation zur Baseline der Vorläufer-Studie) und
- der prozentuale Anteil an Patienten mit einem EASI-75-Ansprechen in Woche 36 bei Patienten, die bereits bei der Baseline (Woche 0) ein EASI-75-Ansprechen hatten.

Bei Patienten, die dasselbe Behandlungsschema beibehielten, das sie in den Studien

SOLO1 und SOLO2 erhielten (300 mg alle 2 Wochen [Q2W] oder 300 mg einmal wöchentlich [QW]), konnte ein optimaler Erhaltungseffekt des klinischen Ansprechens nachgewiesen werden, während die Wirksamkeit bei anderen Dosierungsschemata dosisabhängig abnahm.

Primäre und sekundäre Endpunkte für die 52-wöchige SOLO-CONTINUE-Studie sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 8.

In der SOLO-CONTINUE-Studie wurde eine Tendenz zu behandlungsbedingten positiven ADA-Reaktionen mit verlängerten Dosierungsintervallen beobachtet. Behandlungsbedingte ADA-Reaktionen: QW: 1,2 %; Q2W: 4,3 %; Q4W: 6,0 %; Q8W: 11,7 %. ADA-Reaktionen, die länger als 12 Wochen andauerten: QW: 0,0 %; Q2W: 1,4 %; Q4W: 0,0 %; Q8W: 2,6 %.

Ergebnisse zur Lebensqualität/patientenberichtete Endpunkte bei atopischer Dermatitis

Im Vergleich zu Placebo wurden in beiden Monotherapie-Studien (SOLO1 und SOLO2) bis Woche 16 sowohl in der Gruppe mit Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen (Q2W) als auch in der Gruppe mit Dupilumab 300 mg einmal wöchentlich (QW) signifikante Verbesserungen hinsichtlich der subjektiv von Patienten angegebenen Symptome verzeichnet. Dies galt auch für die Auswirkungen der AD auf die Schlafqualität, Angst- und Depressionssymptome gemäß HADS-Gesamtbewertung und die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß den POEM- und DLQI-Gesamtwerten (siehe Tabelle 9).

Ebenso verbesserten in der Studie mit begleitenden TCS (CHRONOS) Dupilumab 300 mg Q2W + TCS und Dupilumab 300 mg QW + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS die subjektiv von Patienten angegebenen Symptome sowie die Auswirkungen der AD auf die Schlafqualität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß POEM- und DLQI-Gesamtbewertung in Woche 52 (siehe Tabelle 9).

Siehe Tabelle 9 auf Seite 10.

In den Studien SOLO1, SOLO2 und CHRONOS wurden bei Patienten, die Dupilumab 300 mg einmal wöchentlich (QW) erhielten, vergleichbare Ergebnisse beobachtet.

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

Abbildung 2: Mittlere prozentuale Veränderung von EASI und Pruritus NRS in der CHRONOS-Studie^a (FAS Woche 52)^b

Abbildung 2a: CHRONOS EASI

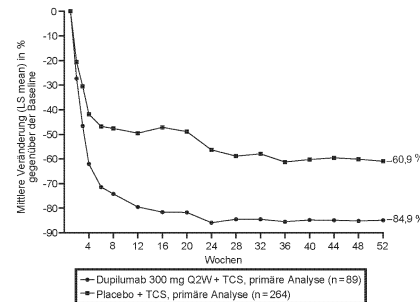
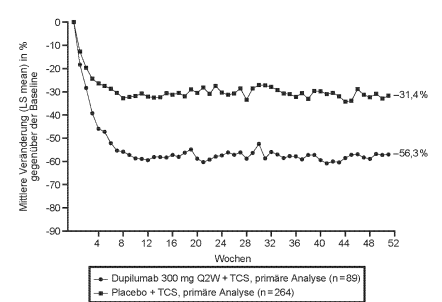


Abbildung 2b: CHRONOS Pruritus NRS



LS = *Least Squares* [Methode der kleinsten Quadrate]

- ^a In den primären Analysen der Wirksamkeitsendpunkte wurden Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten oder bei denen Daten fehlten, als Non-Responder eingestuft.
- ^b Der FAS (*Full Analysis Set* [Gesamtanalyse-Datensatz]) umfasst alle Patienten, die mindestens ein Jahr vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts der primären Analyse randomisiert wurden.

Tabelle 7: Ergebnisse der primären und sekundären Endpunkte der CAFE-Studie

	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW + TCS
Randomisierte Patienten	108	107	110
EASI-75, % Responder	29,6 %	62,6 %	59,1 %
EASI, mittlere LS-Veränderung in % gegenüber der Baseline (+/- SE)	-46,6 (2,76)	-79,8 (2,59)	-78,2 (2,55)
Pruritus NRS, mittlere LS-Veränderung in % gegenüber der Baseline (+/- SE)	-25,4 % (3,39)	-53,9 % (3,14)	-51,7 % (3,09)
DLQI, mittlere LS-Veränderung gegenüber der Baseline (SE)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

(sämtliche p-Werte < 0,0001, statistisch signifikant gegenüber Placebo nach Korrektur für multiples Testen)

Tabelle 8: Ergebnisse der primären und sekundären Endpunkte der SOLO-CONTINUE-Studie

	Placebo	Dupilumab 300 mg		
	n = 83	Q8W n = 84	Q4W n = 86	Q2W/QW n = 169
Koprimäre Endpunkte				
Mittlere LS-Veränderung (SE) zwischen der Baseline und Woche 36 in prozentualer EASI-Veränderung gegenüber der Baseline der Vorläufer-Studie	21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)
Prozentualer Anteil an Patienten mit EASI-75-Ansprechen in Woche 36 bei Patienten mit EASI-75-Ansprechen bei der Baseline (n [%])	24/79 (30,4 %)	45/82* (54,9 %)	49/84** (58,3 %)	116/162*** (71,6 %)
Wichtige sekundäre Endpunkte				
Prozentualer Anteil an Patienten, deren IGA-Wert in Woche 36 um 1 Punkt im Vergleich zum Baseline-Wert aufrechterhalten wurde, innerhalb der Patientengruppe mit IGA 0 oder 1 bei der Baseline (n [%])	18/63 (28,6)	32/64† (50,0)	41/66** (62,1)	89/126*** (70,6)
Prozentualer Anteil an Patienten mit IGA 0 oder 1 in Woche 36 innerhalb der Patientengruppe mit IGA 0 oder 1 bei der Baseline (n [%])	9/63 (14,3)	21/64† (32,8)	29/66** (43,9)	68/126*** (54,0)
Prozentualer Anteil an Patienten, deren Peak-Pruritus-NRS-Wert von der Baseline bis Woche 35 um ≥ 3 Punkte anstieg, innerhalb der Patientengruppe mit einem Peak-Pruritus-NRS-Wert bei der Baseline ≤ 7 (n [%])	56/80 (70,0)	45/81 (55,6)	41/83† (49,4)	57/168*** (33,9)

† p-Wert < 0,05; * p-Wert < 0,01; ** p-Wert < 0,001; *** p-Wert $\leq 0,0001$ (alle statistisch signifikant gegenüber Placebo nach Korrektur für multiples Testen)

Tabelle 9: Zusätzliche Ergebnisse der sekundären Endpunkte unter Dupilumab als Monotherapie und mit begleitenden TCS in Woche 16 und Woche 52

	SOLO1 Woche 16 (FAS)		SOLO2 Woche 16 (FAS)		CHRONOS Woche 16 (FAS)		CHRONOS Woche 52 (FAS Woche 52)	
	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS
Randomisierte Patienten	224	224	236	233	315	106	264	89
DLQI, mittlere LS-Veränderung gegenüber der Baseline (SE)	-5,3 (0,50)	-9,3 ^a (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3 ^a (0,38)	-5,8 (0,34)	-10,0 ^f (0,50)	-7,2 (0,40)	-11,4 ^f (0,57)
POEM, mittlere LS-Veränderung gegenüber der Baseline (SE)	-5,1 (0,67)	-11,6 ^a (0,49)	-3,3 (0,55)	-10,2 ^a (0,49)	-5,3 (0,41)	-12,7 ^f (0,64)	-7,0 (0,57)	-14,2 ^f (0,78)
HADS, mittlere LS-Veränderung gegenüber der Baseline (SE)	-3,0 (0,65)	-5,2 ^b (0,54)	-0,8 (0,44)	-5,1 ^a (0,39)	-4,0 (0,37)	-4,9 ^c (0,58)	-3,8 (0,47)	-5,5 ^e (0,71)
DLQI (≥ 4 Punkte Verbesserung), % Responder ^d	30,5 % (65/213)	64,1 % ^f (134/209)	27,6 % (62/225)	73,1 % ^f (163/223)	43,0 % (129/300)	74,3 % ^f (231/311)	30,3 % (77/254)	80,0 % ^f (68/85)
POEM (≥ 4 Punkte Verbesserung), % Responder ^d	26,9 % (60/223)	67,6 % ^f (150/222)	24,4 % (57/234)	71,7 % ^f (167/233)	36,9 % (115/312)	77,4 % ^f (246/318)	26,1 % (68/261)	76,4 % ^f (68/89)
Patienten, die einen HADS-Angst- und HADS-Depressionswert < 8 erreichten, % ^d	12,4 % (12/97)	41,0 % ^f (41/100)	6,1 % (7/115)	39,5 % ^f (51/129)	26,4 % (39/148)	47,4 % ^g (73/154)	18,0 % (24/133)	43,4 % ^g (23/53)

LS = Least Squares [Methode der kleinsten Quadrate]; SE = Standard Error [Standardfehler]

^a p-Wert < 0,0001, ^b p-Wert < 0,001, ^c p-Wert < 0,05 (alle statistisch signifikant gegenüber Placebo nach Korrektur für multiples Testen)

^d Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung von Pruritus DLQI, POEM und HADS gegenüber der Baseline

^e nominaler p-Wert < 0,05, ^f nominaler p-Wert < 0,0001, ^g nominaler p-Wert < 0,001

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 10 angegeben.

Siehe Tabelle 10 auf Seite 11.

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 anhielt.

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 ≥ 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 11 zeigt die nach Ausgangsgewicht stratifizierten Ergebnisse für die zugelassenen Dosierungsschemata.

Siehe Tabelle 11.

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 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 Sicher-

Tabelle 10: 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

Tabelle 11: 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“).

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 12

Fortsetzung der Tabelle 11

- 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

heitsprofil, 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 Körperoberfläche (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 Ausgangs-

gewicht 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 12 dargestellt.

Siehe Tabelle 12.

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.

Tabelle 12: 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

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 Sicherheitsprofil, 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, multizentrischen, 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 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]).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Asthma

Das Entwicklungsprogramm zu Asthma beinhaltete 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/ μl und/oder FeNO-Werte ≥ 20 ppb. In den Studien DRI12544 und QUEST umfassten die präspezifizierten Subgruppenanalysen Eosinophilen-(EOS-)Werte im Blut von ≥ 150 und ≥ 300 Zellen/ μl 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-Sympathomimetikum 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 Asthmaexazerbationereignisse 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 beruhten.

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 Exazerbationereignisse 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 beruhten.

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 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 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 13 dargestellt.

Siehe Tabelle 13 auf Seite 14.

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-Inflammation, wie Eosinophilenzahl im Blut oder FeNO (Tabelle 14 und Tabelle 15).

Siehe Tabelle 14 auf Seite 14 und Tabelle 15 auf Seite 15.

Tabelle 13: 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 ± 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 ± 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 ± SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Mittlerer Prozentsatz des vorhergesagten FEV ₁ bei der Baseline (%) (± SD)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% Reversibilität (± SD)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Mittlerer ACQ-5-Score (± SD)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Mittlerer AQLQ-Score (± 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 (± SD)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% Patienten mit FeNO ppb ≥ 25 ≥ 50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
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 ≥ 300 Zellen/μl	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

ICS = inhalatives Corticosteroid; FEV₁ = Einsekundenkapazität; ACQ-5 = Fragebogen zur Asthmakontrolle (*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.

Tabelle 14: 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 15: 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

In der gepoolten Analyse von DRI12544 und QUEST war die Rate schwerer Exazerbationen, 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-Entzündung, wie Eosinophilenzahl im Blut oder FeNO (Tabelle 16 und Tabelle 17).

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 3).

Siehe Abbildung 3 und Tabelle 16 und Tabelle 17 auf Seite 16.

Abbildung 3: 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

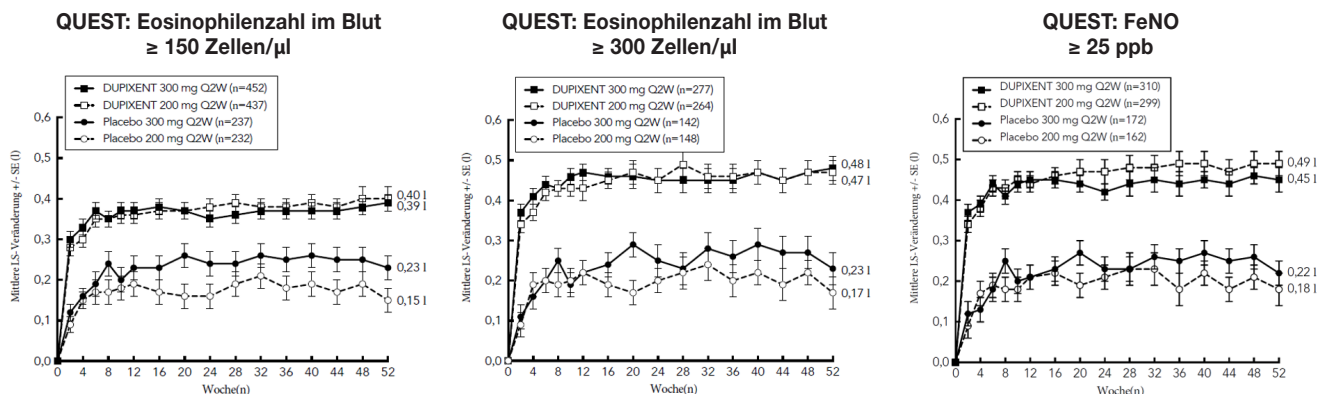


Tabelle 16: Mittlere Veränderung des FEV₁ vor Anwendung eines Bronchodilatators gegenüber der Baseline in Woche 12 in den Studien DRI12544 und QUEST (Eosinophilen-Ausgangswert im Blut ≥ 150 und ≥ 300 Zellen/μl)

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 17: 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 l (%)	Mittlerer LS-Unterschied vs. Placebo (95%-KI)	Mittlere LS-Veränderung gegenüber der Baseline l (%)	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

Ergebnisse zur Lebensqualität/patientenberichtete Endpunkte bei Asthma

Präspezifizierte sekundäre Endpunkte bezüglich Responderraten 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 18) analysiert. Die Responderrate 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 18.

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 13 dargestellt. Alle Patienten wurden mindestens 6 Monate vor Studienbeginn mit oralen Corticosteroiden behandelt. Bei der Baseline lag die im Mittel angewendete 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

Tabelle 18: 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*)

[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 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 19 dargestellt.

Siehe Tabelle 19 auf Seite 17.

Langzeit-Verlängerungsstudie (TRAVVERSE)

Die Langzeitsicherheit von Dupilumab wurde in einer unverblindeten Verlängerungsstudie (TRAVVERSE) 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, ein-

geschlossen wurden (siehe Abschnitt 4.8). Die erhobenen sekundären Wirksamkeitsendpunkte 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

Tabelle 19: Wirkung von Dupilumab auf die Reduktion der OCS-Dosis, VENTURE (Eosinophilen-Ausgangswert im Blut ≥ 150 Zellen/ μ l und ≥ 300 Zellen/ μ l sowie FeNO ≥ 25 ppb)

	EOS-Ausgangswert im Blut ≥ 150 Zellen/ μ l		EOS-Ausgangswert im Blut ≥ 300 Zellen/ μ l		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
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

von ≤ 30 kg bzw. > 30 kg. Die Wirksamkeit wurde in Populationen mit Typ-2-Inflammation anhand der Eosinophilenzahl im Blut ≥ 150 Zellen/ μ l 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 Responderaten 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 20 dargestellt.

Siehe Tabelle 20.

In der Population mit Typ-2-Inflammation und in der Population mit einer Eosinophilenzahl im Blut ≥ 300 Zellen/ μ l bei der Baseline oder mit FeNO ≥ 20 ppb bei der Baseline führte Dupilumab zu einer signifikanten Verringerung der jährlichen Rate schwerer Asthmaexazerbationsereignisse während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums im Vergleich zu Placebo. Klinisch signifikante prozentuale Verbesserungen des vorhergesagten FEV₁ vor Anwendung eines Broncho-

Tabelle 20: Demografische Angaben und Baseline-Charakteristika in der VOYAGE-Studie

Parameter	EOS ≥ 150 Zellen/ μ l oder FeNO ≥ 20 ppb (n = 350)	EOS ≥ 300 Zellen/ μ l (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 (\pm 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 (\pm SD)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Mittlerer Prozentsatz des vorhergesagten FEV ₁ (%) (\pm SD)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
Mittlere % Reversibilität (\pm SD)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Mittlerer ACQ-7-IA-Score (\pm SD)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Mittlerer PAQLQ(S)-IA-Score (\pm SD)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Atopische Krankheiten in der Anamnese		
% insgesamt	94	96,5
(AD %, AR %)	(38,9, 82,6)	(44,4, 85,7)
Median Gesamt-IgE, I.E./ml (\pm SD)	905,52 (1 140,41)	1 077,00 (1 230,83)
Mittelwert FeNO in ppb (\pm SD)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% Patienten mit FeNO ≥ 20 ppb	58	64,1

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 18

Fortsetzung der Tabelle 20

Parameter	EOS \geq 150 Zellen/ μ l oder FeNO \geq 20 ppb (n = 350)	EOS \geq 300 Zellen/ μ l (n = 259)
Mittlere Eosinophilenzahl bei der Baseline (\pm SD) in Zellen/ μ l	570 (380)	710 (360)
% Patienten mit EOS \geq 150 Zellen/ μ l	94,6	0
\geq 300 Zellen/ μ l	74	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 = fraktioniertes exhaliertes Stickstoffmonoxid

dilatators 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 21 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 Placebo-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 \geq 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 Behandlungszeitraums 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 FEF₂₅₋₇₅%- und FEV₁/FVC-Werten (Veränderung setzte bereits in Woche 2 ein), die während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums anhielt (siehe Tabelle 21).

Siehe Tabelle 21.

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 4 dargestellt.

Siehe Abbildung 4 auf Seite 19.

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 \geq 300 Zellen/ μ l bei der Baseline wurde die mittlere jährliche Gesamtzahl der systemischen Corticosteroidbehandlungen aufgrund von Asthma im Vergleich zu Placebo um 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).

Tabelle 21: 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 \geq 150 Zellen/ μ l oder FeNO \geq 20 ppb			EOS \geq 300 Zellen/ μ l			FeNO \geq 20 ppb		
	n	Rate (95%-KI)	Raten- verhältnis (95%-KI)	n	Rate (95%-KI)	Raten- verhältnis (95%-KI)	n	Rate (95%-KI)	Raten- verhältnis (95%-KI)
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen innerhalb von 52 Wochen									
Dupilumab 100 mg Q2W ($<$ 30 kg)/ 200 mg Q2W (\geq 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 FEV₁ 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 (\geq 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	

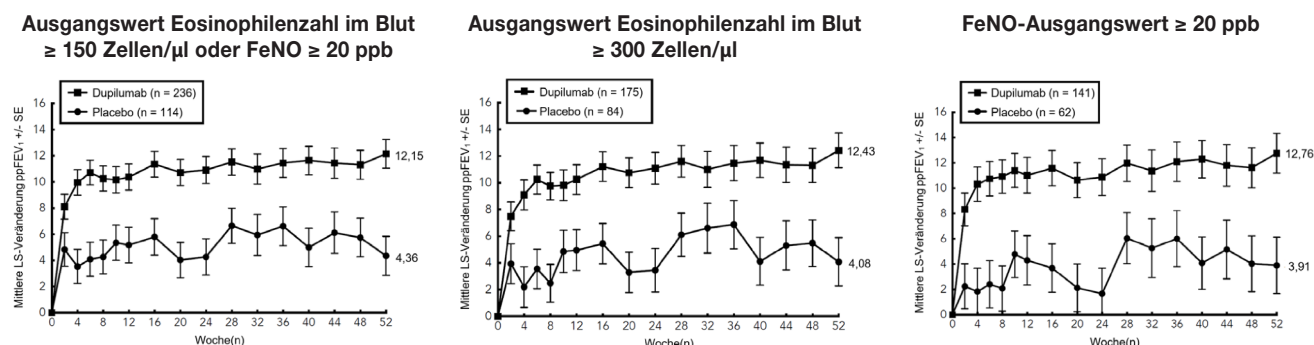
Fortsetzung der Tabelle auf Seite 19

Fortsetzung der Tabelle 21

Behandlung	EOS \geq 150 Zellen/ μ l oder FeNO \geq 20 ppb			EOS \geq 300 Zellen/ μ l			FeNO \geq 20 ppb		
Mittlere prozentuale Veränderung des vorhergesagten FEV₁-75 % 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 (\geq 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 FEV₁/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 (\geq 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	
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 4: 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)



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 Bronchodilators > 80%. Die Wirksamkeit wurde über eine kumulierte Behandlungsdauer von bis zu 104 Wochen (VOYAGE und EXCURSION) aufrechterhalten.

Klinische Wirksamkeit bei chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

Das Entwicklungsprogramm zur chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) beinhaltet zwei randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Parallelgruppenstudien (SINUS-24 und SINUS-52) mit 724 Patienten ab 18 Jahren, eingestellt auf intranasale Corticosteroide (INCS) als Hintergrundbehandlung. Diese Studien schlossen Patienten ein, die trotz vorherigem chirurgischem Eingriff an den Nasennebenhöhlen oder Behandlung mit systemischen Corticosteroiden in den vergangenen 2 Jahren unter einer schweren CRSwNP litten bzw. die für eine Therapie mit systemischen Corticosteroiden in den vergangenen 2 Jahren nicht in Frage kamen. Es lag im Ermessen des Prüfarztes, Notfallmedikation mit systemischen Corticosteroiden oder einen chirurgischen Eingriff während der Studien zu veranlassen. Alle Patienten zeigten eine Verschattung der Nasennebenhöhlen im Lund-MacKay-Gesamt-CT-Score (LMK), und 73% bis 90% der Patienten wiesen eine Verschattung aller Nasennebenhöhlen auf. Patienten wurden stratifiziert anhand ihrer vorherigen chirurgischen Eingriffe und ihres komorbiden Asthmas/Analgetika-Intoleranz-Syndroms (*nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease*, NSAID-ERD).

Die koprimären Wirksamkeitseindpunkte waren die Veränderung des bilateralen endoskopischen Nasenpolypenscores (NPS), bewertet von zentral verblindeten Prüfern, zwischen dem Ausgangswert und dem Wert in Woche 24 sowie die Veränderung des über 28 Tage gemittelten Scores der nasalen Kongestion/Obstruktion (NC), ermittelt durch Patienten anhand von Tagebüchern, zwischen dem Ausgangswert und dem Wert in Woche 24. Bei dem NPS wurden Polypen auf jeder Seite der Nase auf einer kategorialen Skala beurteilt (0 = keine Polypen; 1 = kleine Polypen im mittleren Nasengang, die nicht weiter als bis zur unteren Grenze der mittleren Nasenmuschel reichen; 2 = Po-

lypen, die weiter als bis zur unteren Grenze der mittleren Nasenmuschel reichen; 3 = große Polypen, die bis zur unteren Grenze der unteren Nasenmuschel reichen oder Polypen medial der mittleren Nasenmuschel; 4 = große Polypen, die die untere Nasenhöhle komplett blockieren). Der Gesamtscore war die Summe der rechten und linken Scores. Die nasale Kongestion wurde von den Teilnehmern täglich anhand einer kategorialen Schweregrad-Skala von 0 bis 3 beurteilt (0 = keine Symptome; 1 = leichte Symptome; 2 = mittelschwere Symptome; 3 = schwere Symptome).

Die demografischen Angaben und Baseline-Charakteristika für diese 2 Studien sind in nachfolgender Tabelle 22 dargestellt.

Siehe Tabelle 22.

Klinisches Ansprechen (SINUS-24 und SINUS-52)

Die Ergebnisse der primären und sekundären Endpunkte der CRSwNP-Studien werden in Tabelle 23 dargestellt.

Siehe Tabelle 23 auf Seite 21.

Die Ergebnisse der SINUS-52-Studie in Woche 52 werden in Tabelle 24 dargestellt.

Siehe Tabelle 24 auf Seite 21.

Eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Wirksamkeit wurde in der SINUS-24-Studie hinsichtlich der Verbesserung bei dem bilateralen endoskopischen NPS in Woche 24 beobachtet. Im Zeitraum nach der Behandlung, als Patienten kein Dupilumab erhielten, nahm der Behandlungseffekt mit der Zeit ab (siehe Abbildung 5a). Ähnliche Ergebnisse bei dem bilateralen endoskopischen NPS wurden ebenfalls in der SINUS-52-Studie sowohl in Woche 24 als auch in Woche 52 mit einer progressiven Verbesserung im Laufe der Zeit gesehen (siehe Abbildung 5b).

Siehe Abbildung 5 auf Seite 22.

In beiden Studien wurden bereits bei der ersten Beurteilung in Woche 4 signifikante Verbesserungen bei der NC und bei dem Schweregrad des täglichen Verlusts des Geruchssinns beobachtet. Der mittlere LS-Unterschied bei der NC in Woche 4 lag in

Tabelle 22: Demografische Angaben und Baseline-Charakteristika in den CRSwNP-Studien

Parameter	SINUS-24 (n = 276)	SINUS-52 (n = 448)
Mittleres Alter in Jahren (SD)	50,49 (13,39)	51,95 (12,45)
% Männlich	57,2	62,3
Mittlere Dauer der CRSwNP (Jahre) (SD)	11,11 (9,16)	10,94 (9,63)
Patienten mit ≥ 1 vorherigen chirurgischen Eingriff (%)	71,7	58,3
Patienten mit Anwendung systemischer Corticosteroide in den vergangenen 2 Jahren (%)	64,9	80,1
Mittlerer bilateraler endoskopischer NPS ^a (SD), Bereich: 0–8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Mittlerer nasaler Kongestion (NC)-Score ^a (SD), Bereich: 0–3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Mittlerer Lund-MacKay-Gesamt-CT-Score ^a (SD), Bereich: 0–24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Mittlerer Riechtest UPSIT-Score ^a (SD), Bereich: 0–40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Mittlerer Verlust des Geruchssinn-Score ^a (AM), (SD), Bereich: 0–3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Mittlerer SNOT-22-Gesamtscore ^a (SD), Bereich: 0–110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Mittelwert Rhinosinusitis-Schweregrad-Skala ^a (VAS), (SD) 0–10 cm	7,68 (2,05)	8,00 (2,08)
Mittlere Eosinophilenzahl im Blut (Zellen/μl) (SD)	437 (333)	431 (353)
Mittleres Gesamt-IgE, I.E./ml (SD)	211,97 (275,73)	239,84 (341,53)
Atopische Krankheiten in der Anamnese (mit Typ-2-Inflammation)		
% insgesamt	75,4 %	82,4 %
Asthma (%)	58,3	59,6
Mittleres FEV ₁ (l) (SD)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
Mittlerer Prozentsatz des vorhergesagten FEV ₁ (%) (SD)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Mittlerer ACQ-6-Score ^a (SD)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
NSAID-ERD (%)	30,4	26,8

^a Höhere Scores weisen auf eine stärkere Ausprägung der Erkrankung hin, außer bei UPSIT, bei dem höhere Scores auf eine geringere Ausprägung der Erkrankung hinweisen; SD = Standardabweichung; AM = morgens; NPS = Nasenpolypenscore; UPSIT = Riechtest (*University of Pennsylvania smell identification test*); SNOT-22 = Sino-Nasal-Outcome-Test mit 22 Fragen (*22-item Sino-Nasal Outcome Test*); VAS = visuelle Analogskala (*visual analogue scale*); FEV₁ = Einsekundenkapazität; ACQ-6 = Fragebogen zur Asthmakontrolle (*Asthma Control Questionnaire-6*); NSAID-ERD = Aspirin/Analgetika-Intoleranz-Syndrom (*nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease*).

Tabelle 23: Ergebnisse der primären und sekundären Endpunkte in den CRSwNP-Studien

		SINUS-24				SINUS-52							
		Placebo (n = 133)		Dupilumab 300 mg Q2W (n = 143)		Mittlerer LS- Unterschied vs. Placebo (95%-KI)		Placebo (n = 153)		Dupilumab 300 mg Q2W (n = 295)		Mittlerer LS- Unterschied vs. Placebo (95%-KI)	
Primäre Endpunkte in Woche 24													
Scores	Mittlere Baseline	Mittlere LS-Verän- derung	Mittlere Baseline	Mittlere LS-Verän- derung		Mittlere Baseline	Mittlere LS-Verän- derung	Mittlere Baseline	Mittlere LS-Verän- derung				
NPS	5,86	0,17	5,64	-1,89	-2,06 (-2,43; -1,69)	5,96	0,10	6,18	-1,71	-1,80 (-2,10; -1,51)			
NC	2,45	-0,45	2,26	-1,34	-0,89 (-1,07; -0,71)	2,38	-0,38	2,46	-1,25	-0,87 (-1,03; -0,71)			
Sekundäre Hauptendpunkte in Woche 24													
Scores	Mittlere Baseline	Mittlere LS-Verän- derung	Mittlere Baseline	Mittlere LS-Verän- derung		Mittlere Baseline	Mittlere LS-Verän- derung	Mittlere Baseline	Mittlere LS-Verän- derung				
LMK-Score	19,55	-0,74	18,55	-8,18	-7,44 (-8,35; -6,53)	17,65	-0,09	18,12	-5,21	-5,13 (-5,80; -4,46)			
Gesamt- symptom- Score (TSS)	7,28	-1,17	6,82	-3,77	-2,61 (-3,04; -2,17)	7,08	-1,00	7,30	-3,45	-2,44 (-2,87; -2,02)			
UPSIT	14,44	0,70	14,68	11,26	10,56 (8,79; 12,34)	13,78	-0,81	13,53	9,71	10,52 (8,98; 12,07)			
Verlust des Geruchs- sinns	2,73	-0,29	2,70	-1,41	-1,12 (-1,31; -0,93)	2,72	-0,23	2,77	-1,21	-0,98 (-1,15; -0,81)			
SNOT-22	50,87	-9,31	48,0	-30,43	-21,12 (-25,17; -17,06)	53,48	-10,40	51,02	-27,77	-17,36 (-20,87; -13,85)			
VAS	7,96	-1,34	7,42	-4,54	-3,20 (-3,79; -2,60)	7,98	-1,39	8,01	-4,32	-2,93 (-3,45; -2,40)			

Eine Verringerung des Scores bedeutet eine Verbesserung, außer bei UPSIT, bei dem ein Anstieg eine Verbesserung bedeutet. Der Gesamtsymptom-Score (TSS) ist ein zusammengesetzter Schweregrad-Score, bestehend aus der Summe der täglichen Symptome von NC, Verlust des Geruchssinns und anteriorer/posteriorer Rhinorrhö.

NC = nasale Kongestion; NPS = Nasenpolypenscore; LMK = Lund-MacKay-Gesamt-CT-Score; UPSIT = Riechtest (*University of Pennsylvania smell identification test*); SNOT-22 = Sino-Nasal-Outcome-Test mit 22 Fragen (*22-item Sino-Nasal Outcome Test*); TSS = Gesamtsymptom-Score (*total symptom score*); VAS = visuelle Analogskala für Rhinosinusitis (*visual analogue scale*)

(alle p-Werte < 0,0001 [alle statistisch signifikant gegenüber Placebo nach Korrektur für multiples Testen], nominal für VAS)

Tabelle 24: Ergebnisse zur Wirksamkeit in Woche 52 der SINUS-52-Studie

	Placebo (n = 153)		Dupilumab 300 mg Q2W (n = 150)		Mittlerer LS- Unterschied vs. Placebo (95%-KI)	Dupilumab 300 mg Q2W-Q4W (n = 145)		Mittlerer LS- Unterschied vs. Placebo (95%-KI)
	Mittlere Baseline	Mittlere LS-Veränderung	Mittlere Baseline	Mittlere LS-Veränderung		Mittlere Baseline	Mittlere LS-Veränderung	
NPS	5,96	0,15	6,07	-2,24	-2,40 ^a (-2,77; -2,02)	6,29	-2,06	-2,21 ^b (-2,59; -1,83)
NC	2,38	-0,37	2,48	-1,35	-0,98 ^a (-1,17; -0,79)	2,44	-1,48	-1,10 ^b (-1,29; -0,91)
LMK-Score	17,65	0,11	18,42	-6,83	-6,94 ^b (-7,87; -6,01)	17,81	-5,60	-5,71 ^b (-6,64; -4,77)
Gesamt- symptom- Score (TSS)	7,08	-0,94	7,31	-3,79	-2,85 ^b (-3,35; -2,35)	7,28	-4,16	-3,22 ^b (-3,73; -2,72)
UPSIT	13,78	-0,77	13,46	9,53	10,30 ^b (8,50; 12,10)	13,60	9,99	10,76 ^b (8,95; 12,57)
Verlust des Geruchs- sinns	2,72	-0,19	2,81	-1,29	-1,10 ^b (-1,31; -0,89)	2,73	-1,49	-1,30 ^b (-1,51; -1,09)
SNOT-22	53,48	-8,88	50,16	-29,84	-20,96 ^a (-25,03; -16,89)	51,89	-30,52	-21,65 ^b (-25,71; -17,58)
VAS	7,98	-0,93	8,24	-4,74	-3,81 ^b (-4,46; -3,17)	7,78	-4,39	-3,46 ^b (-4,10; -2,81)

Eine Verringerung des Scores bedeutet eine Verbesserung, außer bei UPSIT, bei dem ein Anstieg eine Verbesserung bedeutet.

Fortsetzung der Tabelle 24

Der Gesamtsymptom-Score (TSS) ist ein zusammengesetzter Schweregrad-Score, bestehend aus der Summe der täglichen Symptome von NC, Verlust des Geruchssinns und anteriorer/posteriorer Rhinorrhö.

NC = nasale Kongestion; NPS = Nasenpolypenscore; LMK = Lund-MacKay-Gesamt-CT-Score; UPSIT = Riechtest (University of Pennsylvania smell identification test); SNOT-22 = Sino-Nasal-Outcome-Test mit 22 Fragen (22-item Sino-Nasal Outcome Test); TSS = Gesamtsymptom-Score (total symptom score); VAS = visuelle Analogskala für Rhinosinusitis (visual analogue scale).

(^a p-Werte < 0,0001 [alle statistisch signifikant gegenüber Placebo nach Korrektur für multiples Testen]; ^b nominale p-Wert < 0,0001)

der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe bei -0,41 (95%-KI: -0,52; -0,30) in SINUS-24 und -0,37 (95%-KI: -0,46; -0,27) in SINUS-52. Der mittlere LS-Unterschied bei dem Verlust des Geruchssinns in Woche 4 lag in der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe bei -0,34 (95%-KI: -0,44; -0,25) in SINUS-24 und -0,31 (95%-KI: -0,41; -0,22) in SINUS-52.

Eine Verringerung im Anteil der Patienten mit Anosmie wurde in den SINUS-24- und SINUS-52-Studien beobachtet. Zu Beginn litten 74 % bis 79 % der Patienten an Anosmie, was sich in Woche 24 auf 24 % in der SINUS-24-Studie und 30 % in der SINUS-52-Studie verringerte, während es unter Placebo keine Veränderung gab. Eine Verbesserung im nasalen maximalen inspiratorischen Atemstrom (nasal peak inspiratory flow, NPIF) wurde in SINUS-24 und SINUS-52 in Woche 24 beobachtet. Der mittlere LS-Unterschied in der Dupilumab-Gruppe betrug 40,4 l/min (95%-KI: 30,4; 50,4), während er in der Placebo-Gruppe 36,6 l/min (95%-KI: 28,0; 45,3) betrug.

Bei den Patienten mit einem Rhinosinusitis-VAS-Score > 7 zu Studienbeginn erreichte in Woche 24 ein größerer Anteil der Patienten in der Dupilumab-Gruppe einen VAS-Score ≤ 7 als in der Placebo-Gruppe (83,3 % versus 39,4 % in SINUS-24 und 75,0 % versus 39,3 % in SINUS-52).

In der präspezifizierten, für Multiplizität adjustierten gepoolten Analyse der zwei Studien führte die Behandlung mit Dupilumab im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verringerung bei der Anwendung von systemischen Corticosteroiden und der Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs an den Nasennebenhöhlen (HR von 0,24; 95%-KI: 0,17; 0,35) (siehe Abbildung 6). Der Anteil der Patienten, die systemische Corticosteroide benötigten, wurde um 74 % verringert (HR von 0,26; 95%-KI: 0,18; 0,38). Die Gesamtzahl der jährlichen Anwendungen systemischer Corticosteroide wurde um 75 % verringert (RR von 0,25; 95%-KI: 0,17; 0,37). Die mittlere individuelle jährlich verschriebene Gesamtdosis von systemischen Corticosteroiden (in mg) während des Behandlungszeitraums war 71 % geringer in der gepoolten Dupilumab-Gruppe als in der gepoolten Placebo-Gruppe (60,5 [531,3] mg versus 209,5 [497,2] mg). Der Anteil der Patienten, die einen chirurgischen Eingriff benötigten, verringerte sich um 83 % (HR von 0,17; 95%-KI: 0,07; 0,46).

Siehe Abbildung 6.

Die Auswirkungen von Dupilumab auf die primären Endpunkte NPS und nasale Kongestion sowie den sekundären Hauptendpunkt Lund-MacKay-Gesamt-CT-Score

Abbildung 5: Mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline bei dem bilateralen Nasenpolypenscore (NPS) in SINUS-24 und SINUS-52 (ITT-Population)

Abbildung 5a: SINUS-24

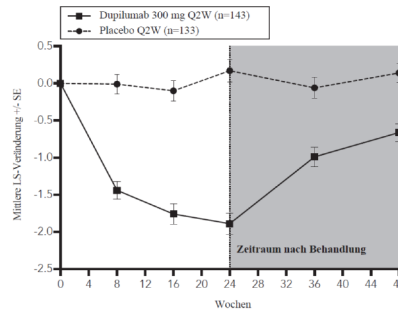


Abbildung 5b: SINUS-52

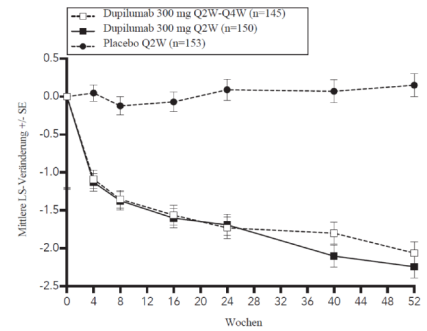
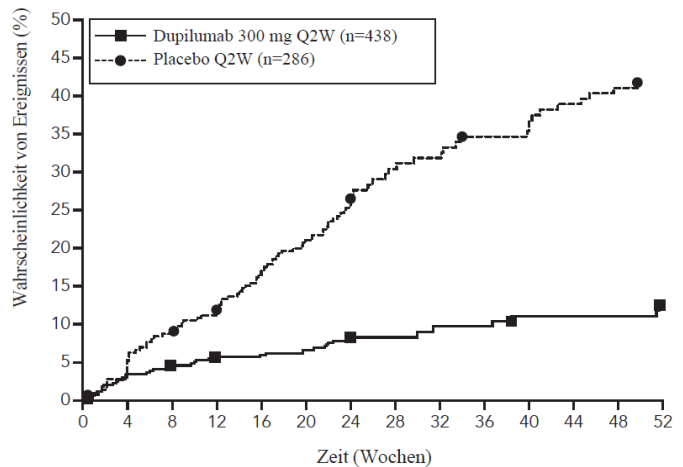


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten Anwendung systemischer Corticosteroide und/oder eines chirurgischen Eingriffs an den Nasennebenhöhlen während des Behandlungszeitraums (ITT-Population) [SINUS-24 und SINUS-52 gepoolt]



	Anzahl Patienten mit Risiko					
Dupilumab 300 mg Q2W	438	416	411	376	129	100
Placebo Q2W	286	260	253	187	93	61

(LMK) waren vergleichbar bei Patienten mit und ohne vorherigen chirurgischen Eingriff.

Bei Patienten mit komorbidem Asthma wurden in Woche 24, unabhängig vom Eosinophilen-Ausgangswert im Blut, signifikante Verbesserungen bei dem FEV₁ und ACQ-6 beobachtet. Die gepoolte mittlere LS-Veränderung bei dem FEV₁ im Vergleich zum Ausgangswert lag in Woche 24 für Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen (Q2W) bei 0,14 l, während sie bei Placebo bei -0,07 l lag, was einem Unterschied von 0,21 l entspricht (95%-KI: 0,13; 0,29). Darüber hinaus wurden im Vergleich zu den Ausgangswerten Verbesserungen bei dem FEV₁ ab der ersten Beurteilung nach Studienbeginn in Woche 8 in SINUS-24 und in Woche 4 in SINUS-52 beobachtet. Verbesserungen im ACQ-6 bei Patienten mit komorbidem Asthma wurden

in beiden Studien beobachtet. Ein Ansprechen war definiert als eine Verbesserung des Scores um 0,5 oder mehr. Der mittlere LS-Unterschied in Woche 24 betrug in der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zu Placebo -0,76 (95%-KI: -1,00 bis -0,51) in SINUS-24 und -0,94 (95%-KI: -1,19; -0,69) in SINUS-52.

Die Responderrate bei ACQ-6 betrug in Woche 24 bei Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen (Q2W) in der SINUS-24-Studie 56 %, bei Placebo 28 % (Odds Ratio 3,17; 95%-KI: 1,65; 6,09). Die Ansprechrate bei ACQ-6 betrug in Woche 52 bei Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen (Q2W) in der SINUS-52-Studie 46 %, bei Placebo 14 % (Odds Ratio 7,02; 95%-KI: 3,10; 15,90).

Bei Patienten mit NSAID-ERD stimmten die Auswirkungen von Dupilumab auf die primären Endpunkte NPS und NC sowie den sekundären Hauptendpunkt Lund-MacKay-Gesamt-CT-Score (LMK) mit denen überein, die in der CRSwNP-Gesamtpopulation beobachtet wurden.

Klinische Wirksamkeit bei Prurigo nodularis (PN)

Das Entwicklungsprogramm zu Prurigo nodularis (PN) beinhaltete zwei 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudien (PRIME und PRIME2) mit 311 Patienten ab 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer PN, definiert als schwerer Pruritus (WI-NRS ≥ 7 auf einer Skala von 0 bis 10) und mindestens 20 noduläre Läsionen, deren Erkrankung mit verschreibungspflichtigen topischen Therapien nicht ausreichend kontrolliert werden konnte oder wenn derartige Therapien nicht angeraten waren. PRIME und PRIME2 untersuchten neben der Wirkung von Dupilumab auf die Verbesserung des Juckreizes auch dessen Wirkung auf PN-Läsionen, den Dermatologischer-Lebensqualitäts-Index (*Dermatology Life Quality Index, DLQI*), die Skala zur Erfassung von Angst und Depression (*Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS*) sowie auf Hautschmerzen.

In diesen beiden Studien erhielten Patienten entweder subkutan 600 mg Dupilumab (zwei Injektionen zu je 300 mg) an Tag 1, gefolgt

von 300 mg alle 2 Wochen (Q2W) für 24 Wochen oder ein entsprechendes Placebo.

In diesen Studien lag das mittlere Alter bei 49,5 Jahren und das mediane Gewicht bei 71,3 kg. 65,3 % der Patienten waren Frauen, 56,6 % Weiße, 6,1 % Schwarze und 34,1 % Asiaten. Zu Studienbeginn lag der mittlere WI-NRS-Wert bei 8,5, 66,3 % hatten 20 bis 100 Knoten (mittelschwer), 33,7 % hatten mehr als 100 Knoten (schwer), 99,7 % waren zuvor topisch behandelt worden, 12,5 % hatten zuvor systemische Corticosteroide erhalten, 20,6 % hatten zuvor systemische nichtsteroidale Immunsuppressiva erhalten und 4,5 % hatten zuvor Gabapentinoide erhalten. Zu Studienbeginn nahmen 11 % der Patienten stabile Dosen von Antidepressiva ein und wurden angewiesen, diese Arzneimittel während der Studie weiter einzunehmen. 43,4 % wiesen in ihrer Anamnese Atopie auf (definiert als atopische Dermatitis in der Anamnese, allergische Rhinitis/Rhinoconjunktivitis, Asthma oder Nahrungsmittelallergie).

Der WI-NRS-Wert besteht aus einem Einzelwert, bewertet anhand einer Skala von 0 („kein Jucken“) bis 10 („schlimmstes vorstellbares Jucken“). Teilnehmer wurden gebeten, die Intensität ihres schlimmsten Pruritus-Ereignisses (Jucken) innerhalb der letzten 24 Stunden anhand dieser Skala zu bewerten. Der IGA PN-S ist ein Instrument zur Erfassung der ungefähren Anzahl an Knoten, das eine Einteilung in fünf Schweregrade von 0 (frei) bis 4 (schwer) vornimmt.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil an Patienten mit Verbesserung (Reduktion) auf der WI-NRS um ≥ 4 . Wichtige sekundäre Endpunkte waren unter anderem der Anteil an Teilnehmern mit einem IGA PN-S von 0 oder 1 (entspricht 0 bis 5 Knoten).

Die Wirksamkeitsergebnisse für PRIME und PRIME2 sind in Tabelle 25 und den Abbildungen 7 und 8 dargestellt.

Siehe Tabelle 25.

Eine einsetzende Wirkung in Form einer Veränderung gegenüber der Baseline auf der WI-NRS, definiert als erster Zeitpunkt, an dem der Unterschied im wöchentlichen Mittelwert des täglich bestimmten WI-NRS-Werts im Vergleich zu Placebo signifikant wurde und blieb (nominaler p-Wert $< 0,05$), wurde bereits in Woche 3 in PRIME (Abbildung 7a) und in Woche 4 in PRIME2 (Abbildung 7b) beobachtet.

Siehe Abbildung 7 auf Seite 24.

Bei einem größeren Anteil der Patienten in der Dupilumab-Gruppe kam es im Vergleich zur Placebo-Gruppe auf der WI-NRS zu Verbesserungen um ≥ 4 Punkte gegenüber der Baseline in den Wochen 4 und 11 in PRIME (Abbildung 8a, nominaler p-Wert $< 0,007$) bzw. PRIME2 (Abbildung 8b, nominaler p-Wert $< 0,013$), und dieser Unterschied blieb während des Behandlungszeitraums signifikant.

Siehe Abbildung 8 auf Seite 24.

Tabelle 25: Ergebnisse der primären und sekundären Endpunkte in den Studien PRIME und PRIME2

	PRIME			PRIME2		
	Placebo (n = 76)	Dupilumab 300 mg Q2W (n = 75)	Unterschied (95%-KI) Dupilumab vs. Placebo	Placebo (n = 82)	Dupilumab 300 mg Q2W (n = 78)	Unterschied (95%-KI) Dupilumab vs. Placebo
Anteil Patienten mit Verbesserung (Reduktion) auf WI-NRS um ≥ 4 Punkte gegenüber der Baseline in Woche 24 (primärer Endpunkt in PRIME) ^b	18,4 %	60,0 %	42,7 % (27,76; 57,72)	19,5 %	57,7 %	42,6 % (29,06; 56,08)
Anteil Patienten mit Verbesserung (Reduktion) auf WI-NRS um ≥ 4 Punkte gegenüber der Baseline in Woche 12 (primärer Endpunkt in PRIME2) ^b	15,8 % ^a	44,0 % ^a	29,2 % (14,49; 43,81) ^a	22,0 %	37,2 %	16,8 % (2,34; 31,16)
Anteil Patienten mit IGA PN-S von 0 oder 1 in Woche 24 ^b	18,4 %	48,0 %	28,3 % (13,41; 43,16)	15,9 %	44,9 %	30,8 % (16,37; 45,22)
Anteil Patienten mit Verbesserung (Reduktion) sowohl auf WI-NRS um ≥ 4 Punkte gegenüber der Baseline in Woche 24 als auch im IGA PN-S von 0 oder 1 in Woche 24 ^b	9,2 %	38,7 %	29,6 % (16,42; 42,81)	8,5 %	32,1 %	25,5 % (13,09; 37,86)
Veränderung in % gegenüber der Baseline auf WI-NRS in Woche 24 (SE)	-22,22 (5,74)	-48,89 (5,61)	-26,67 (-38,44; -14,90)	-36,18 (6,21)	-59,34 (6,39)	-23,16 (-33,81; -12,51)
Veränderung gegenüber der Baseline im DLQI in Woche 24 (SE)	-5,77 (1,05)	-11,97 (1,02)	-6,19 (-8,34; -4,05)	-6,77 (1,18)	-13,16 (1,21)	-6,39 (-8,42; -4,36)
Veränderung gegenüber der Baseline auf Hautschmerz-NRS in Woche 24 (SE) ^c	-2,16 (0,44)	-4,33 (0,43)	-2,17 (-3,07; -1,28)	-2,74 (0,51)	-4,35 (0,53)	-1,61 (-2,49; -0,73)
Veränderung gegenüber der Baseline auf HADS in Woche 24 (SE) ^c	-2,02 (0,94)	-4,62 (0,93)	-2,60 (-4,52; -0,67)	-2,59 (1,03)	-5,55 (1,06)	-2,96 (-4,73; -1,19)

^a Nicht für multiples Testen in PRIME korrigiert.

^b Patienten, die zuvor eine Rescue-Therapie erhalten hatten oder bei denen Daten fehlten, wurden als Non-Responder eingestuft.

^c Daten von Patienten, die zuvor eine Rescue-Therapie erhalten hatten oder die Studie aufgrund fehlender Wirksamkeit abbrachen, wurden vervollständigt, indem der schlechteste Wert als Ersatzwert verwendet wurde (*worst observation carried forward*); andere fehlende Daten wurden mittels multipler Imputation vervollständigt.

SE = sekundärer Endpunkt

Abbildung 7: Mittlere prozentuale LS-Veränderung gegenüber der Baseline auf der WI-NRS in PRIME und PRIME2 bis Woche 24

Abb. 7a: PRIME

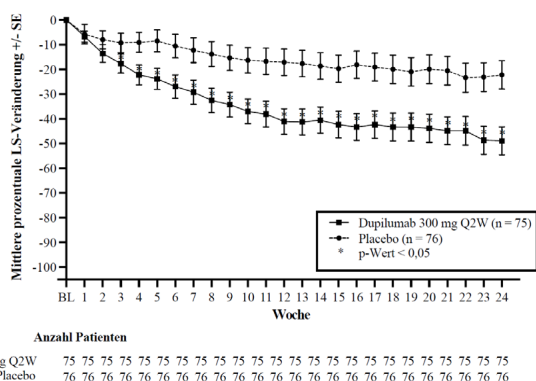


Abb. 7b: PRIME2

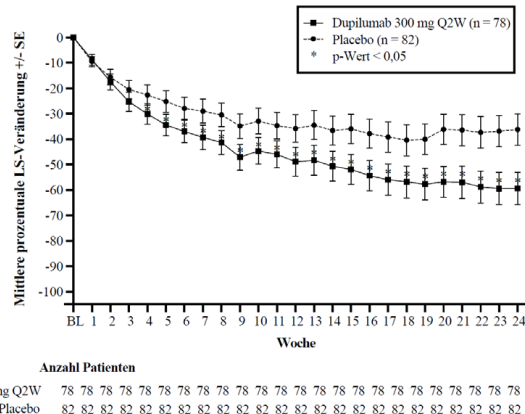


Abbildung 8: Anteil der Patienten mit Verbesserungen um ≥ 4 auf der WI-NRS im Zeitverlauf in PRIME and PRIME2

Abb. 8a: PRIME

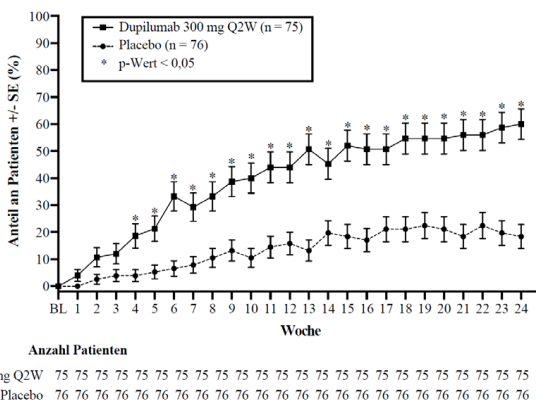
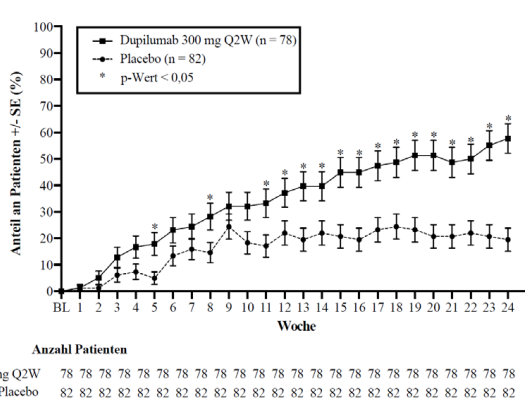


Abb. 8b: PRIME2



In PRIME und PRIME2 stimmten die Behandlungseffekte in den Untergruppen (Alter, Geschlecht, mit oder ohne Atopie in der Anamnese sowie Hintergrundbehandlung, einschließlich Immunsuppressiva) mit den Ergebnissen in der Gesamtstudienpopulation überein.

Nach Beendigung der 24-wöchigen Behandlung gab es innerhalb des 12-wöchigen Nachbeobachtungszeitraums Hinweise auf ein Wiederauftreten von Anzeichen und Symptomen.

Klinische Wirksamkeit bei eosinophiler Ösophagitis (EoE)

Das Entwicklungsprogramm zu eosinophiler Ösophagitis (EoE) beinhaltete einen dreiteiligen Prüfplan (TREET), der aus zwei separat randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, placebokontrollierten 24-wöchigen Parallelgruppen-Behandlungsstudien (TREET Teil A und TREET Teil B) mit erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren bestand, wobei Patienten < 40 kg ausgeschlossen waren. In den TREET Teilen A und B musste bei allen eingeschlossenen Patienten zuvor eine konventionelle medikamentöse Therapie (Protonenpumpenhemmer) versagt haben. 74 % waren vor Studienaufnahme mit einer anderen konventionellen medikamentösen Therapie (orale topische Corticosteroide) behandelt worden. In TREET Teil B waren 49 % der mit

oralen topischen Corticosteroiden behandelten Patienten unzureichend therapiert, haben diese nicht vertragen oder diese waren kontraindiziert. In beiden Teilen mussten Patienten nach einer mindestens 8-wöchigen Behandlung mit einem hochdosierten Protonenpumpenhemmer (PPI) entweder vor oder während des Screeningzeitraums mindestens 15 intraepitheliale Eosinophile pro hochauflösendem Gesichtsfeld (eos/hpf) und einen Score im Dysphagie-Symptom-Fragebogen (*Dysphagia Symptom Questionnaire*, DSQ) von ≥ 10 auf einer Skala von 0 bis 84 aufweisen. Patienten wurden stratifiziert anhand ihres Alters zum Zeitpunkt des Screenings (12 bis 17 Jahre oder 18 Jahre und älter) und der Anwendung von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung. TREET Teil A wurde zuerst durchgeführt. Mit TREET Teil B wurde begonnen, nachdem die Aufnahme in TREET Teil A abgeschlossen war. Patienten, welche den 24-wöchigen, doppelblinden Behandlungszeitraum in Teil A oder B durchlaufen hatten, erhielten die Möglichkeit, an einer 28-wöchigen Verlängerungsstudie (TREET Teil C) mit aktiver Behandlung teilzunehmen.

In Teil A wurden insgesamt 81 Patienten, 61 Erwachsene und 20 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren, randomisiert und erhielten entweder 300 mg Dupilumab wöchentlich (n = 42) oder Placebo (n = 39). In Teil B wurden insgesamt 240 Patienten, 161 Erwachsene und 79 Jugendliche im

Alter von 12 bis 17 Jahren, randomisiert und erhielten entweder 300 mg Dupilumab wöchentlich (n = 80), 300 mg Dupilumab jede zweite Woche (n = 81; das Dosierungsschema mit 300 mg alle zwei Wochen ist nicht für EoE zugelassen) oder Placebo (n = 79). In Teil C erhielten alle Patienten, die zuvor an Teil A teilgenommen hatten, 300 mg Dupilumab (n = 77) wöchentlich. In Teil C erhielten 111 Patienten, die zuvor an Teil B teilgenommen hatten, 300 mg Dupilumab wöchentlich. Es lag im Ermessen des Prüfärztes, Notfallmedikation mit systemischen und/oder oralen topischen Corticosteroiden oder eine Notfall-Ösophagusdilatation während der Studie zu veranlassen.

In Teil A hatten insgesamt 74,1 % der Patienten vor Studieneinschluss zur Behandlung der EoE orale topische Corticosteroide angewendet und bei 43,2 % war vor Studieneinschluss eine Ösophagusdilatation durchgeführt worden. In Teil B hatten insgesamt 73,3 % der Patienten vor Studieneinschluss zur Behandlung der EoE orale topische Corticosteroide angewendet und bei 35,4 % war vor Studieneinschluss eine Ösophagusdilatation durchgeführt worden.

Die koprimären Wirksamkeitseindpunkte in beiden Studien waren der Anteil der Patienten mit erreichter histologischer Remission, definiert als maximaler ösophagealer, intraepithelialer Eosinophilen-Wert von ≤ 6 eos/hpf in Woche 24, sowie die absolute Ver-

änderung des patientenberichteten DSQ-Scores zwischen Baseline und Woche 24. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der folgenden Parameter: prozentuale Veränderung des maximalen ösophagealen, intraepithelialen Eosinophilen-Werts (eos/hpf), 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) sowie Anteil der Patienten, die einen maximalen ösophagealen, intraepithelialen Eosinophilen-Wert von < 15 eos/hpf erreichen.

Die demografischen Angaben und Baseline-Charakteristika für TREET Teile A und B sind in Tabelle 26 dargestellt.

Siehe Tabelle 26.

Die Ergebnisse von TREET Teile A und B werden in Tabelle 27 dargestellt.

Siehe Tabelle 27 auf Seite 26.

Die Wirksamkeitsergebnisse der koprimären und wichtigsten sekundären Endpunkte in der Subgruppe, die zuvor orale topische Corticosteroide eingenommen hatte, und bei Patienten, bei denen orale topische Corticosteroide zu einer unzureichenden Kontrolle oder Unverträglichkeit führten oder kontraindiziert waren, waren in der Gesamtpopulation konsistent.

In den Teilen A und B erreichte im Vergleich zu Placebo ein größerer Anteil an Patienten, denen randomisiert Dupilumab zugewiesen worden war, eine histologische Remission (maximaler ösophagealer, intraepithelialer Eosinophilen-Wert von < 6 eos/hpf). Der Anteil an Patienten mit histologischer Remission nach 24-wöchiger Behandlung in Teil A und B blieb in Teil C über 52 Wochen erhalten. Ebenso blieben andere histologische und endoskopische Verbesserungen über 52 Wochen hinweg erhalten.

Die Behandlung mit Dupilumab führte im Vergleich zu Placebo bereits nach 4 Wochen auch zu einer signifikanten Verbesserung der mittleren LS-Veränderung des DSQ-Scores und blieb bis Woche 24 erhalten. Die Wirksamkeit in Teil C war vergleichbar mit den in den Teilen A und B beobachteten Ergebnissen, mit einer kontinuierlichen Verbesserung im DSQ bis Woche 52 (TREET Teile A und C, Abbildung 9, und TREET Teile B und C, Abbildung 10).

Siehe Abbildungen 9 und 10 auf Seite 27.

In Übereinstimmung mit der Verbesserung des DSQ-Gesamtscores in TREET Teile A und B wurden im Vergleich zu Placebo in Woche 24 nominal signifikante Verbesserungen bei mit Dysphagie in Zusammenhang stehendem Schmerz (DSQ-Schmerzscore), bei gesundheitsbezogener Lebensqualität (QoL) (EoE-IQ) sowie der Häufigkeit anderer, nicht mit Dysphagie im Zusammenhang stehenden Symptome (EoE-SQ) beobachtet.

Tabelle 26: Demografische Angaben und Baseline-Charakteristika (TREET Teile A und B)

Parameter	TREET Teil A (n = 81)	TREET Teil B (n = 240)
Alter (Jahre), Mittelwert (SD)	31,5 (14,3)	28,1 (13,1)
% Männlich	60,5	63,8
% Weiß	96,3	90,4
Gewicht (kg), Mittelwert (SD)	77,8 (21,0)	76,2 (20,6)
BMI (kg/m ²), Mittelwert (SD)	26,1 (6,3)	25,7 (6,2)
Dauer der EoE (Jahre), Mittelwert (SD)	5,01 (4,3)	5,57 (4,8)
Vorherige Einnahme orale topische Corticosteroide (%)	74,1	73,3
Vorherige Ösophagusdilatation (%)	43,2	35,4
PPI-Anwendung bei Randomisierung (%)	67,9	72,5
Eliminationsdiät bei Screening (%)	40,7	37,1
DSQ (0–84 ^a), Mittelwert (SD)	33,6 (12,4)	36,7 (11,2)
Maximaler ösophagealer, intraepithelialer EOS-Wert aus 3 Bereichen, Mittelwert (SD)	89,3 (48,3)	87,1 (45,8)
Mittlerer ösophagealer, intraepithelialer EOS-Wert aus 3 Bereichen, Mittelwert (SD)	64,3 (37,6)	60,5 (32,9)
EoEHSS-Schweregrad (Grade Score) [0–3 ^a], Mittelwert (SD)	1,3 (0,4)	1,3 (0,4)
EoEHSS-Ausmaß (Stage Score) [0–3 ^a], Mittelwert (SD)	1,3 (0,4)	1,3 (0,3)
EREFs-Gesamtscore [0–18 ^a], Mittelwert (SD)	6,3 (2,8)	7,2 (3,2)

^a Höhere Scores weisen auf eine stärkere Ausprägung der Erkrankung hin.
SD = Standardabweichung

Klinische Wirksamkeit bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)

Das Entwicklungsprogramm zu COPD beinhaltete zwei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudien (BOREAS und NOTUS) mit 52-wöchiger Behandlungsdauer, in die insgesamt 1 874 erwachsene Patienten mit COPD eingeschlossen wurden, um Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie zu untersuchen.

In beide Studien wurden Patienten mit einer Diagnose von COPD mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Lungenfunktion (FEV₁/FVC-Quotient nach Gabe eines Bronchodilatators < 0,7 und FEV₁ nach Gabe eines Bronchodilatators von 30 % bis 70 % des vorhergesagten Wertes), chronischem produktivem Husten über mindestens 3 Monate im vorherigen Jahr und einer minimalen Eosinophilenzahl im Blut von 300 Zellen/µl bei Screening eingeschlossen. Die Patienten waren nicht ausreichend therapiert bei einem Dyspnoe-Score des Medical Research Council (MRC) ≥ 2 (Skala 0–4) und mindestens zwei mittelschweren Exazerbationen oder einer schweren Exazerbation im vorherigen Jahr trotz Behandlung mit einer Dreifach-Erhaltungstherapie, bestehend aus einem langwirksamen Muskarin antagonist (LAMA), einem langwirksamen Beta-Agonisten (LABA) und einem inhalativen Corticosteroid (ICS). War ICS nicht angebracht, durften die Patienten eine Erhaltungstherapie mit einem LAMA und LABA erhalten. Exazerbationen wurden als mittelschwer definiert, wenn eine Behandlung mit systemischen Corticosteroiden und/oder Antibiotika erforderlich war, oder als schwer, wenn sie zu einer Krankenhauseinweisung oder einer Beobachtung für mehr als 24 Stunden in einer Notaufnahme oder Notfallambulanz führten.

In beiden Studien wurden die Patienten randomisiert und erhielten über 52 Wochen Dupilumab 300 mg alle zwei Wochen (Q2W) oder Placebo zusätzlich zu ihrer Hintergrund-Erhaltungstherapie.

In beiden Studien war der primäre Endpunkt die annualisierte Rate von mittelschweren oder schweren COPD-Exazerbationen während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums. Die sekundären Endpunkte umfassten die Veränderung des FEV₁ vor Bronchodilatation gegenüber Baseline in der Gesamtpopulation und in der Untergruppe der Patienten mit FeNO ≥ 20 ppb bei Baseline in Woche 12 und Woche 52, die Veränderung gegenüber Baseline im St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)-Gesamtscore in Woche 52 und die annualisierte Rate mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen in der Untergruppe der Patienten mit FeNO ≥ 20 ppb bei Baseline während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums.

Die demografischen Angaben und Baseline-Charakteristika von BOREAS und NOTUS sind in Tabelle 28 dargestellt.

Siehe Tabelle 28 auf Seite 28.

Exazerbationen

In beiden Studien zeigte Dupilumab im Vergleich zu Placebo bei zusätzlicher Gabe zur Hintergrund-Erhaltungstherapie eine statistisch signifikante Senkung der annualisierten Rate mittelschwerer und schwerer COPD-Exazerbationen (siehe Tabelle 29).

Siehe Tabelle 29 auf Seite 28.

In beiden Studien war die über 52 Wochen beobachtete kumulierte mittlere Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen bei mit Dupilumab behandelten Patienten geringer als bei Patienten unter Placebo (siehe Abbildungen 11a und 11b).

Siehe Abbildung 11 auf Seite 29.

Tabelle 27: Wirksamkeitsergebnisse von Dupilumab in Woche 24 bei Patienten ab 12 Jahren mit EoE (TREET Teile A und B)

	TREET Teil A			TREET Teil B		
	Dupilumab 300 mg QW n = 42	Placebo n = 39	Unterschied vs. Placebo (95%-KI) ^d	Dupilumab 300 mg QW n = 80	Placebo n = 79	Unterschied vs. Placebo (95%-KI) ^d
Koprimäre Endpunkte						
Anteil Patienten mit erreichter histologischer Remission (maximaler ösophagealer, intraepithelialer Eosinophilen-Wert ≤ 6 eos/hpf), n (%)	25 (59,5)	2 (5,1)	55,3 (39,58; 71,04)	47 (58,8)	5 (6,3)	53,5 (41,20; 65,79)
Absolute Veränderung gegenüber Ausgangswert im DSQ-Score (0–84 ^a), mittlerer LS-Unterschied (SE)	-21,92 (2,53)	-9,60 (2,79)	-12,32 (-19,11; -5,54)	-23,78 (1,86)	-13,86 (1,91)	-9,92 (-14,81; -5,02)
Sekundäre Endpunkte						
Prozentuale Veränderung des maximalen ösophagealen, intraepithelialen Eosinophilen-Werts gegenüber Ausgangswert, mittlerer LS-Unterschied (SE)	-71,24 (6,95)	-2,98 (7,60)	-68,26 (-86,90; -49,62)	-80,24 (8,34)	8,38 (10,09)	-88,62 (-112,19; 65,05)
Absolute Veränderung des mittleren Schweregrades (<i>Grade Score</i>) des EoEHSS (0–3 ^b) gegenüber Ausgangswert, mittlerer LS-Unterschied (SE)	-0,76 (0,06)	-0,00 (0,06)	-0,76 (-0,91; -0,61)	-0,83 (0,04)	-0,15 (0,05)	-0,682 (-0,79; -0,57)
Absolute Veränderung des mittleren Ausmaßes (<i>Stage Score</i>) des EoEHSS (0–3 ^b) gegenüber Ausgangswert, mittlerer LS-Unterschied (SE)	-0,75 (0,06)	-0,01 (0,06)	-0,74 (-0,88; -0,60)	-0,80 (0,04)	-0,13 (0,04)	-0,672 (-0,78; -0,57)
Absolute Veränderung des EoE-EREFS (0–18 ^c) gegenüber Ausgangswert, mittlerer LS-Unterschied (SE)	-3,2 (0,41)	-0,3 (0,41)	-2,9 (-3,91; -1,84)	-4,5 (0,36)	-0,6 (0,38)	-3,8 (-4,77; -2,93)
Anteil der Patienten, die einen maximalen ösophagealen, intraepithelialen Eosinophilen-Wert von < 15 eos/hpf erreichen, n (%)	27 (64,3)	3 (7,7)	57 (41,69; 73,33)	66 (82,5)	6 (7,6)	74,9 (64,25; 85,5)

SE = Standard Error [Standardfehler]

^a Über 2 Wochen erhobene DSQ-Gesamtscores reichen von 0 bis 84; höhere Scores weisen auf erhöhte Häufigkeit und Schwere von Dysphagie hin.

^b EoEHSS-Scores reichen von 0 bis 3; höhere Scores weisen auf größere Schwere und größeres Ausmaß von histologischen Anomalien hin.

^c EoE-EREFS-Gesamtscores reichen von 0 bis 18; höhere Scores weisen auf schwerwiegendere endoskopische Befunde hinsichtlich Entzündungs- und Umbauvorgängen hin.

^d Mittlerer LS-Unterschied für kontinuierliche Endpunkte und absoluter Unterschied im Ausmaß der kategoriespezifischen Endpunkte

Bei Patienten, die Dupilumab erhielten, war im Vergleich zu Placebo der Zeitraum bis zur ersten mittelschweren oder schweren COPD-Exazerbation in den Studien BOREAS (HR: 0,803; 95%-KI: 0,658, 0,980) und NOTUS (HR: 0,71; 95%-KI: 0,57, 0,889) länger.

In der Subgruppenanalyse von Patienten mit einem höheren FeNO (≥ 20 ppb) bei Baseline reduzierte die Behandlung mit Dupilumab die annualisierte Rate mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen über 52 Wochen im Vergleich zu Placebo in der BOREAS-Studie (n = 383) statistisch signifikant (RR: 0,625; 95%-KI: 0,45, 0,869; p = 0,005). In der NOTUS-Studie zeigte die Behandlung mit Dupilumab eine nominal signifikante Reduktion der annualisierten Rate mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen in der Subgruppe der Patienten mit einem höheren FeNO (≥ 20 ppb) bei Baseline (n = 355) im Vergleich zu Placebo (RR: 0,471; 95%-KI: 0,328, 0,675; p < 0,0001).

In allen vordefinierten Untergruppen, einschließlich Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Raucherstatus, Eosinophilenzahl im Blut, Anzahl der Exazerbationen im vorherigen Jahr (≤ 2, 3 und ≥ 4), hochdosiertes ICS bei Baseline und prozentualer Anteil des vorhergesagten FEV₁ nach Bronchodilatation bei Baseline (< 50 %, ≥ 50 %), wurde eine Reduktion der annualisierten Rate mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen beobachtet. Bei Patienten mit Emphysem stimmte die Reduktion der Rate mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen mit der Gesamtpopulation überein.

Lungenfunktion

In beiden Studien zeigte Dupilumab bei zusätzlicher Gabe zur Hintergrund-Erhaltungstherapie eine statistisch signifikante Verbesserung des FEV₁ vor Bronchodilatation in Woche 12 und 52 im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 30). Bei mit Dupilumab behandelten Patienten wurden im Vergleich zu Placebo bereits in Woche 2 (BOREAS) (erste Beurteilung) und Woche 4 (NOTUS)

größere Verbesserungen der Lungenfunktion (mittlere LS-Veränderung des FEV₁ vor Bronchodilatation gegenüber Baseline) beobachtet und blieben bis Woche 52 erhalten (siehe Abbildungen 12a und 12b).

In der BOREAS-Studie wurden bei Behandlung mit Dupilumab im Vergleich zu Placebo schnelle Verbesserungen des FEV₁ nach Bronchodilatation, des FEV₁/FVC-Quotienten nach Bronchodilatation und der FVC vor Bronchodilatation bereits in Woche 2 (erste Beurteilung) beobachtet und bis Woche 52 beibehalten. In der NOTUS-Studie wurden bei Behandlung mit Dupilumab im Vergleich zu Placebo schnelle Verbesserungen des FEV₁ nach Bronchodilatation und des FEV₁/FVC-Quotienten nach Bronchodilatation bereits in Woche 8 bzw. Woche 2 beobachtet und blieben bis Woche 52 erhalten.

Siehe Tabelle 30 auf Seite 29 und Abbildung 12 auf Seite 30.

In der Subgruppenanalyse der Patienten mit einem höheren FeNO (≥ 20 ppb) bei Baseline

Abbildung 9: Mittlere LS-Veränderung gegenüber Ausgangswert beim DSQ-Score im Zeitverlauf bei Patienten ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (TREET Teile A und C)

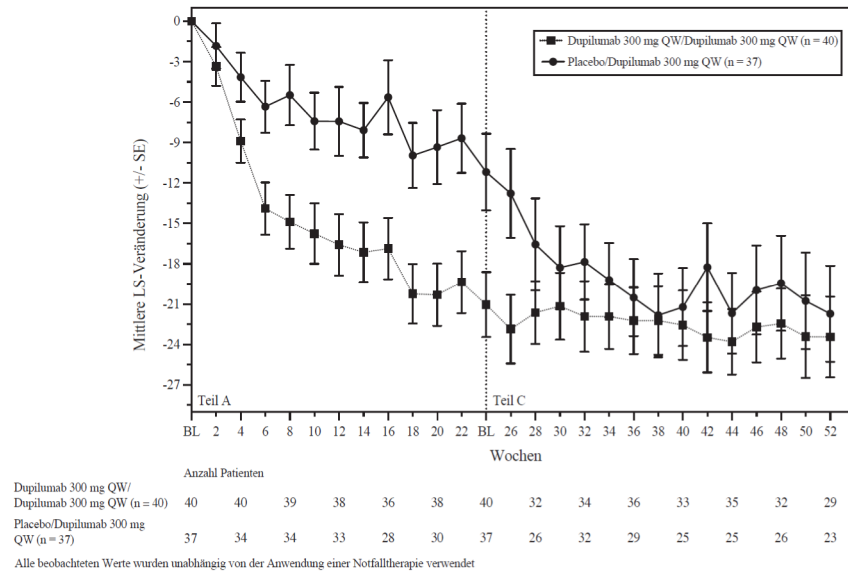
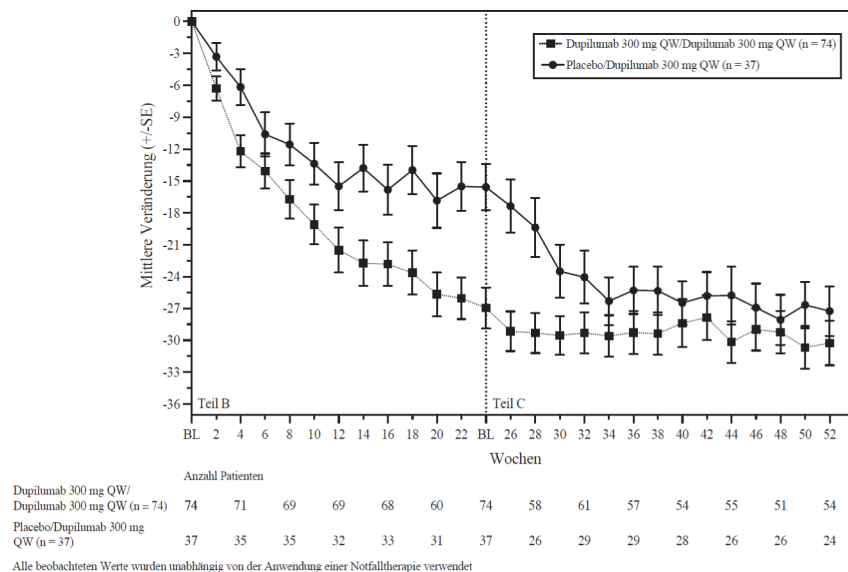


Abbildung 10: Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert beim DSQ-Score im Zeitverlauf bei Patienten ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (TREET Teile B und C)



verbesserte die Behandlung mit Dupilumab in der BOREAS-Studie (n = 383) den FEV₁-Wert vor Bronchodilatation gegenüber Baseline in Woche 12 statistisch signifikant (mittlere LS-Veränderung: 0,232 Dupilumab vs. 0,108 Placebo; mittlere LS-Differenz: 0,124 [95%-KI: 0,045, 0,203]; p = 0,002) und Woche 52 (mittlere LS-Veränderung: 0,247 Dupilumab vs. 0,120 Placebo; mittlere LS-Differenz: 0,127 [95%-KI: 0,042, 0,212]; p = 0,003) im Vergleich zu Placebo. In der NOTUS-Studie wurde eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Baseline in der Subgruppe der Patienten mit einem höheren FeNO (≥ 20 ppb) bei Baseline in Woche 12 beobachtet (n = 355; mittlere LS-Veränderung: 0,221 Dupilumab vs. 0,081 Placebo; mittlere LS-Differenz: 0,141 [95%-KI: 0,058, 0,223]; p = 0,001). Die Behandlung mit Dupilumab verbesserte in

der NOTUS-Studie den FEV₁-Wert vor Bronchodilatation in Woche 52 in der Subgruppe der Patienten mit höherem FeNO (≥ 20 ppb) bei Baseline im Vergleich zu Placebo (n = 264; mittlere LS-Veränderung: 0,176 Dupilumab vs. 0,095 Placebo; mittlere LS-Differenz: 0,081 [95%-KI: -0,019, 0,181]), erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

Verbesserungen der Lungenfunktion, gemessen anhand des FEV₁ vor Bronchodilatation, wurden in allen vordefinierten Untergruppen beobachtet, einschließlich Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Raucherstatus, Eosinophilenzahl im Blut, Anzahl der Exazerbationen im vorherigen Jahr (≤ 2, 3 und ≥ 4), hochdosiertes ICS bei Baseline und prozentualer Anteil des vorhergesagten FEV₁ nach Bronchodilatation bei Baseline (< 50%, ≥ 50%). Bei Patienten mit Em-

physem stimmte die Verbesserung der Lungenfunktion, gemessen anhand des FEV₁ vor Bronchodilatation, mit der Gesamtpopulation überein.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der BOREAS-Studie wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores bei mit Dupilumab behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo beobachtet (mittlere LS-Veränderung: -9,73 Dupilumab vs. -6,37 Placebo; mittlere LS-Differenz: -3,36 [95%-KI: -5,46, -1,27]; p = 0,0017). In der NOTUS-Studie verbesserte Dupilumab den SGRQ-Gesamtscore in Woche 52 im Vergleich zu Placebo nominal (mittlere LS-Veränderung: -9,82 Dupilumab vs. -6,44 Placebo; mittlere LS-Differenz: -3,37; 95%-KI: -5,81, -0,93); p = 0,007).

Patienten mit FEV₁ < 30 % oder > 70 % nach Bronchodilatation

Patienten mit einem FEV₁-Wert bei Screening von < 30 % oder > 70 % nach Bronchodilatation wurden aus den Studien BOREAS und NOTUS ausgeschlossen. Es liegen jedoch begrenzte Daten für Patienten mit einem FEV₁-Wert von < 30 % oder > 70 % nach Bronchodilatation bei Baseline vor.

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 Verbes-

Tabelle 28: Demografische Angaben und Baseline-Charakteristika (BOREAS und NOTUS)

Parameter	BOREAS (n = 939)	NOTUS (n = 935)
Mittleres Alter (Jahre) (± SD)	65,1 (8,1)	65,0 (8,3)
Männlich (%)	66,0	67,6
Weiß (%) ^c	84,1	89,6
Mittlere Raucherhistorie (Packungsjahre) (± SD)	40,48 (23,35)	40,3 (27,2)
Aktive Raucher (%)	30	29,5
Emphysem (%)	32,6	30,4
Mittlere COPD-Dauer (Jahre) (± SD)	8,8 (6,0)	9,3 (6,4)
Mittlere Anzahl mittelschwerer ^a oder schwerer ^b Exazerbationen im vorherigen Jahr (± SD)	2,3 (1,0)	2,1 (0,9)
Mittlere Anzahl schwerer Exazerbationen ^b im vorherigen Jahr (± SD)	0,3 (0,7)	0,3 (0,6)
Hintergrund-COPD-Medikation bei Randomisierung: ICS/LAMA/LABA (%)	97,6	98,8
Mittlerer FEV ₁ /FVC-Quotient nach Bronchodilatation (± SD)	0,49 (0,12)	0,50 (0,12)
Mittlerer FEV ₁ -Wert (l) vor Bronchodilatation (± SD)	1,30 (0,46)	1,36 (0,50)
Mittlerer FEV ₁ -Wert (l) nach Bronchodilatation (± SD)	1,40 (0,47)	1,45 (0,49)
Mittlerer Prozentsatz des vorhergesagten FEV ₁ nach Bronchodilatation (%) (± SD)	50,6 (13,1)	50,1 (12,6)
Mittlerer Prozentsatz des vorhergesagten FEV ₁ nach Bronchodilatation < 50 % (%) (± SD)	467 (49,7)	478 (51,3)
Mittlerer SGRQ-Gesamtscore (± SD)	48,42 (17,42)	51,5 (17,0)
Mittlerer E-RS-COPD [Gesamtscore] (± SD)	12,9 (7,1)	13,3 (7,0)
Mittlerer BODE-Index-Score (± SD)	4,06 (1,66)	4,0 (1,6)
Mittlerer FeNO-Wert ppb (± SD)	24,3 (22,4)	24,6 (26,0)
Mittlere Eosinophilenzahl im Blut bei Baseline (Zellen/μl) (± SD)	401 (298)	407 (336)
Mediane Eosinophilenzahl im Blut bei Baseline (Zellen/μl) (Q1 – Q3)	340 (240 – 460)	330 (220 – 460)

ICS = inhalatives Corticosteroid; LAMA = langwirksamer Muskarinantagonist; LABA = langwirksamer Beta-Agonist; FEV₁ = Einsekundenkapazität; FVC = forcierte Vitalkapazität; FeNO = fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; BODE = *Body Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity*

- ^a Exazerbationen, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder Antibiotika behandelt wurden
- ^b Exazerbationen, die zu einer Krankenhauseinweisung oder Beobachtung für mehr als 24 Stunden in einer Notaufnahme oder Notfalleinrichtung führten
- ^c In der BOREAS-Studie waren 0,5 % der Teilnehmer Schwarze und 14,3 % waren Asiaten. In der NOTUS-Studie, waren 1,3 % der Teilnehmer Schwarze und 1,1 % waren Asiaten

Tabelle 29: Annualisierte Rate mittelschwerer^a oder schwerer^b COPD-Exazerbationen in den Studien BOREAS und NOTUS

Studie	Behandlung (n)	Rate (Exazerbationen/Jahr)	Ratenverhältnis vs. Placebo (95%-KI)	% Senkung der Exazerbationsrate vs. Placebo
Primärer Endpunkt: Mittelschwere ^a oder schwere ^b COPD-Exazerbationen				
BOREAS	Dupilumab 300 mg Q2W (n = 468)	0,78	0,705 (0,581; 0,857) ^c	30 %
	Placebo (n = 471)	1,10		
NOTUS	Dupilumab 300 mg Q2W (n = 470)	0,86	0,664 (0,535; 0,823) ^d	34 %
	Placebo (n = 465)	1,30		

serungen 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 (TRAVVERSE) 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.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Dupilumab bei Asthma und eosinophiler Ösophagitis 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 Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Dupilumab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersgruppen bei der Behandlung von Nasenpolypen, Prurigo nodularis und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bez. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen). Die Verpflichtungen im Zusammenhang mit dem pädiatrischen Prüfkonzept für atopische Dermatitis wurden erfüllt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Dupilumab ist bei Patienten mit atopischer Dermatitis, Asthma, CRSwNP, Prurigo nodularis, eosinophiler Ösophagitis und COPD 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

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 29

Fortsetzung der Tabelle 29

Studie	Behandlung (n)	Rate (Exazerbationen/Jahr)	Ratenverhältnis vs. Placebo (95%-KI)	% Senkung der Exazerbationsrate vs. Placebo
Gepoolte Komponenten des primären Endpunktes ^e : Schwere ^b COPD-Exazerbationen				
BOREAS und NOTUS	Dupilumab 300 mg Q2W (n = 938)	0,08	0,674 (0,438; 1,037)	33 %
	Placebo (n = 936)	0,12		

- a Exazerbationen, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder Antibiotika behandelt wurden
- b Exazerbationen, die zu einer Krankenhauseinweisung oder Beobachtung für > 24 Stunden in einer Notaufnahme/Notfallklinik oder zum Tod führten
- c p-Wert = 0,0005
- d p-Wert = 0,0002
- e Die Analyse der Komponenten des primären Endpunktes war nicht für multiples Testen korrigiert.

Abbildung 11: Kumulierte mittlere Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen über 52 Wochen in den Studien BOREAS und NOTUS

Abbildung 11a: BOREAS

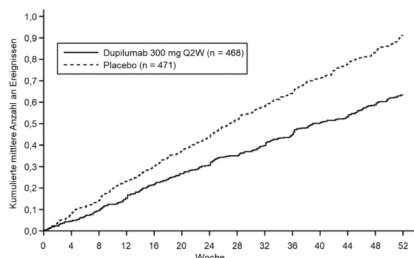
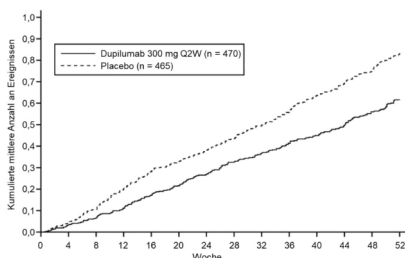


Abbildung 11b: NOTUS



(PK-Analyse) ist die absolute Bioverfügbarkeit von Dupilumab bei Patienten mit atopischer Dermatitis, Asthma, CRSwNP, eosinophiler Ösophagitis und COPD 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 oder 300 mg alle zwei Wochen ohne Initialdosis wurden die Steady-State-Konzentrationen bis Woche 16 erreicht. In den klinischen Studien reichten die mittleren (\pm SD) minimalen Serumkonzentrationen im Steady State bei 300 mg, die alle 2 Wochen verabreicht wurden, von $55,3 \pm 34,3 \mu\text{g/ml}$ bis $81,5 \pm 43,9 \mu\text{g/ml}$, bei 300 mg, die wöchentlich verabreicht wurden, von $172 \pm 76,6 \mu\text{g/ml}$ bis $195 \pm 71,7 \mu\text{g/ml}$ bzw. bei 200 mg, die alle 2 Wochen verabreicht wurden, von $29,2 \pm 18,7$ bis $36,5 \pm 22,2 \mu\text{g/ml}$.

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 Metabolismusstudien 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-4R α -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

Tabelle 30: Mittlere Veränderung der Lungenfunktions-Endpunkte gegenüber Baseline in den Studien BOREAS und NOTUS

	BOREAS			NOTUS		
	Dupilumab (n = 468)	Placebo (n = 471)	Differenz (95%-KI) Dupilumab vs. Placebo	Dupilumab (n = 470)	Placebo (n = 465)	Differenz (95%-KI) Dupilumab vs. Placebo
Mittlere LS-Veränderung des FEV ₁ vor Bronchodilatation gegenüber Baseline in Woche 12 (SE)	0,160 (0,018)	0,077 (0,018)	0,083 (0,042 bis 0,125) ^a	0,139 (0,017)	0,057 (0,017)	0,082 (0,040 bis 0,124) ^f
Mittlere LS-Veränderung des FEV ₁ vor Bronchodilatation gegenüber Baseline in Woche 52 (SE) ^k	0,153 (0,019)	0,070 (0,019)	0,083 (0,038 bis 0,128) ^b	0,115 (0,021)	0,054 (0,020)	0,062 (0,011 bis 0,113) ^g
Mittlere LS-Veränderung des FEV ₁ nach Bronchodilatation gegenüber Baseline in Woche 12 (SE)	0,156 (0,018)	0,084 (0,018)	0,072 (0,030 to 0,115) ^c	0,136 (0,020)	0,064 (0,020)	0,072 (0,023 bis 0,121) ^h
Mittlere LS-Veränderung des FEV ₁ /FVC-Quotienten nach Bronchodilatation gegenüber Baseline in Woche 12 (SE)	0,037 (0,004)	0,023 (0,004)	0,014 (0,005 bis 0,023) ^d	0,030 (0,004)	0,013 (0,004)	0,017 (0,006 bis 0,028) ⁱ
Mittlere LS-Veränderung des FVC vor Bronchodilatation gegenüber Baseline in Woche 12 (SE)	0,098 (0,022)	0,029 (0,022)	0,069 (0,016 bis 0,121) ^e	0,083 (0,024)	0,018 (0,024)	0,066 (0,005 bis 0,126) ^j

LS = Least Squares [Methode der kleinsten Quadrate], SE = Standard Error [Standardfehler], FEV₁ = Einsekundenkapazität; FVC = forcierte Vitalkapazität
 a p-Wert = 0,0001, b p-Wert = 0,0003 (alle statistisch signifikant gegenüber Placebo nach Korrektur für multiples Testen)
 c nominaler p-Wert = 0,0010, d nominaler p-Wert = 0,0016, e nominaler p-Wert = 0,0103
 f p-Wert = 0,0001, g p-Wert = 0,0182 (alle statistisch signifikant gegenüber Placebo nach Korrektur für multiples Testen)
 h nominaler p-Wert = 0,0042, i nominaler p-Wert = 0,0020, j nominaler p-Wert = 0,0327
 k Darstellung der Wirksamkeitsergebnisse für die mittlere Veränderung des FEV₁ vor Bronchodilatation in Woche 52 gegenüber Baseline für 721 von 935 Patienten, die den 52-wöchigen Behandlungszeitraum abgeschlossen haben oder die Studie zum Zeitpunkt der Datenanalyse abgebrochen hatten.

Abbildung 12: Mittlere Veränderung des FEV₁ (l) vor Bronchodilatation gegenüber Baseline in den Studien BOREAS und NOTUS über den Studienzeitraum^a

Abbildung 12a: BOREAS

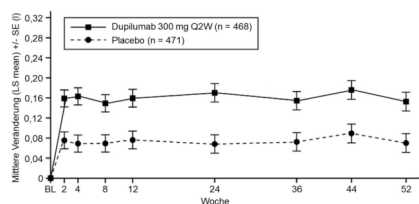
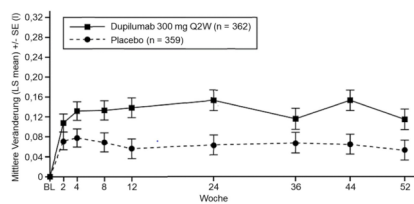


Abbildung 12b: NOTUS



^a Darstellung der Wirksamkeitsergebnisse für die mittlere Veränderung des FEV₁ vor Bronchodilatation über den Studienzeitraum für 721 von 935 Patienten, die den 52-wöchigen Behandlungszeitraum abgeschlossen haben oder die Studie zum Zeitpunkt der Datenanalyse abgebrochen hatten.

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.

Nur 79 Patienten mit CRSwNP, die Dupilumab erhielten, waren älter als 65 Jahre, darunter 11 Patienten, die 75 Jahre und älter waren.

Von den 152 Patienten mit Prurigo nodularis, die Dupilumab erhielten, waren insgesamt 37 mindestens 65 Jahre alt. Insgesamt 8 Patienten waren mindestens 75 Jahre alt. Die Wirksamkeit und Sicherheit in diesen Altersgruppen waren ähnlich wie in der Gesamtstudienpopulation.

Nur 2 Patienten mit eosinophiler Ösophagitis, die Dupilumab erhielten, waren älter als 65 Jahre.

Von den 1 872 COPD-Patienten, die Dupilumab erhielten, waren insgesamt 1 071 mindestens 65 Jahre alt, darunter 244 Patienten, die 75 Jahre und älter waren. Die Wirksamkeit und Sicherheit in diesen Altersgruppen 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. Nur 6 Patienten, die Dupilumab in den CRSwNP-Studien erhielten, hatten ein Körpergewicht von ≥ 130 kg.

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 (\pm SD) von Dupilumab $54,5 \pm 27,0$ μ g/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 (\pm SD) $76,3 \pm 37,2$ μ g/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 (\pm SD) $108 \pm 53,8$ μ g/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 (\pm SD) $110 \pm 42,8$ μ g/ml bzw. $109 \pm 50,8$ μ g/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 (\pm SD) von Dupilumab betragen $107 \pm 51,6$ μ g/ml bzw. $46,7 \pm 26,9$ μ g/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 (\pm SD) betrug $58,4 \pm 28,0$ $\mu\text{g/ml}$ bzw. $85,1 \pm 44,9$ $\mu\text{g/ml}$. 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.

CRSwNP

CRSwNP tritt normalerweise nicht bei Kindern auf. Die Pharmakokinetik von Dupilumab wurde bei pädiatrischen Patienten (< 18 Jahren) mit CRSwNP nicht untersucht.

Prurigo nodularis

Die Pharmakokinetik von Dupilumab wurde bei pädiatrischen Patienten (< 18 Jahren) mit Prurigo nodularis nicht untersucht.

Eosinophile Ösophagitis

Insgesamt 35 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis und einem Körpergewicht von ≥ 40 kg wurden in die TREET-Studien Teile A und B aufgenommen und erhielten eine wöchentliche Dosis (QW) von 300 mg. Die mittlere (\pm SD) minimale Serumkonzentration von Dupilumab im Steady State betrug $227 \pm 95,3$ $\mu\text{g/ml}$.

COPD

COPD tritt normalerweise nicht bei Kindern auf. Die Pharmakokinetik von Dupilumab wurde bei pädiatrischen Patienten (< 18 Jahren) mit COPD nicht untersucht.

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-4R α -Inhibition als auch die tierexperimen-

tellen 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-4R α -Surrogat-Antikörper verwendet. Bei Dosierungen, die den IL-4R α 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-4R α 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 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2 ml Lösung in einer silikonisierten Fertigspritze, bestehend aus klarem Typ-1-Glas mit automatischem Sicherheitssystem und mit einer festen 27G 12,7 mm ($\frac{1}{2}$ -Zoll), dünnwandigen, aufgesetzten Edelstahlkanüle.

Packungsgröße:

- 1 Fertigspritze
- 2 Fertigspritzen

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

Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen

2 ml Lösung in einer silikonisierten Spritze, bestehend aus klarem Typ-1-Glas, in einem Fertigpen und mit einer festen 27G 12,7 mm ($\frac{1}{2}$ -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 300-mg-Fertigspritze oder des -Fertigpens aus dem Kühlschrank ist Dupixent erst nach 45 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/1/17/1229/005
EU/1/17/1229/006
EU/1/17/1229/008
EU/1/17/1229/017
EU/1/17/1229/018
EU/1/17/1229/020
EU/1/17/1229/026
EU/1/17/1229/027
EU/1/17/1229/028

**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

Juni 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

