

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar DUPIXENT de manera segura y eficaz. Consulte la información completa de prescripción de DUPIXENT.

DUPIXENT® (dupilumab) inyección para uso subcutáneo

Aprobación inicial de los EE. UU.: 2017

### CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Indicaciones y uso, dermatitis atópica (1.1)	05/2020
Posología y administración (2; 2.4; 2.5)	06/2020
Posología y administración, dermatitis atópica (2.1; 2.4)	05/2020
Advertencias y precauciones (5.2)	05/2020

### INDICACIONES Y USO

DUPIXENT es un antagonista del receptor alfa de la interleucina-4 indicado para lo siguiente:

- El tratamiento de pacientes de 6 años de edad y más con dermatitis atópica moderada a grave, cuya enfermedad no puede controlarse de manera adecuada con terapias tópicas recetadas o cuando dichas terapias no son aconsejables. DUPIXENT puede utilizarse con o sin corticosteroides tópicos. (1.1)
- Como un tratamiento de mantenimiento complementario en pacientes con asma moderada a grave de 12 años y más con un asma de fenotipo eosinofílico o dependiente de corticosteroides orales. (1.2)
- como tratamiento de mantenimiento complementario en pacientes adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) controlada de manera inadecuada. (1.3)

#### Limitaciones de uso

No debe utilizarse para el alivio de broncoespasmo agudo o del estado asmático. (1.2)

### POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Se administra por inyección subcutánea. La pluma precargada de DUPIXENT solo debe usarse en adultos y adolescentes de 12 años y más. (1.2)

#### Dermatitis atópica

##### Adultos

- La dosis recomendada es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg en lugares diferentes de inyección) seguida de 300 mg administradas cada dos semanas (Q2W). (2.1)

##### Pacientes pediátricos

Peso corporal	Dosis inicial	Dosis siguientes <sup>a</sup>
De 15 a menos de 30 kg	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg Q4W
De 30 a menos de 60 kg	400 mg (dos inyecciones de 200 mg)	200 mg Q2W
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg Q2W

<sup>a</sup> Q2W: cada dos semanas; Q4W: cada cuatro semanas

#### Asma

- La dosis recomendada de DUPIXENT para adultos y adolescentes (de 12 años y más) es la siguiente:
  - Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguida de 200 mg administradas cada dos semanas.

- O bien, una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) seguida de 300 mg administradas cada dos semanas.

- Para los pacientes que requieren corticosteroides orales concomitantes o con dermatitis atópica comórbida moderada a grave para la que se indica DUPIXENT, comience con una dosis inicial de 600 mg seguida de 300 mg cada dos semanas. (2.2)

#### Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

- La dosis recomendada de DUPIXENT para pacientes adultos es de 300 mg administrados semana de por medio. (2.3)

### FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

- Inyección: Solución de 300 mg/2 ml en una jeringa precargada de dosis única con protector de aguja. (3)
- Inyección: Solución de 200 mg/1.14 ml en una jeringa precargada de dosis única con protector de aguja. (3)
- Inyección: Solución de 300 mg/2 ml en una pluma precargada de dosis única. (3)

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a DUPIXENT o cualquiera de sus excipientes. (4)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Hipersensibilidad:** Se han producido reacciones de hipersensibilidad (urticaria, erupción cutánea, eritema nodoso, anafilaxia y enfermedad del suero) después de la administración de DUPIXENT. Interrumpa el uso de DUPIXENT en caso de una reacción de hipersensibilidad. (5.1)
- Conjuntivitis y queratitis:** Los pacientes deben informarles a sus proveedores de atención médica la aparición o el empeoramiento de síntomas visuales. (5.2)
- Afecciones eosinofílicas:** Esté alerta para detectar erupción vasculítica, empeoramiento de los síntomas pulmonares o neuropatía, especialmente al reducir los corticosteroides orales. (5.3)
- Reducción de la dosis de corticosteroides:** No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al iniciar el tratamiento con DUPIXENT. Disminuya los esteroides gradualmente, si es apropiado. (5.5)
- Infecciones parasitarias (helmintos):** Se debe tratar a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar el tratamiento con DUPIXENT. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con DUPIXENT y no responden al tratamiento antihelmintos, interrumpa el tratamiento con DUPIXENT hasta que la infección se resuelva. (5.7)

### REACCIONES ADVERSAS

**Dermatitis atópica:** Las reacciones adversas más comunes (incidencia  $\geq 1\%$ ) son reacciones en el lugar de inyección, conjuntivitis, blefaritis, herpes oral, queratitis, prurito ocular, otras infecciones por herpes simple y ojo seco. (6.1)

**Asma:** Las reacciones adversas más comunes (incidencia  $\geq 1\%$ ) son reacciones en el lugar de inyección, dolor orofaríngeo y eosinofilia. (6.1)

**Rinosinusitis crónica con poliposis nasal:** Las reacciones adversas más comunes (incidencia del  $\geq 1\%$ ) son reacciones en el lugar de la inyección, eosinofilia, insomnio, dolor dental, gastritis, artralgia y conjuntivitis. (6.1)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Regeneron por teléfono al 1-844-387-4936 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (U.S. Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

**Vacunas vivas:** Evite el uso de vacunas vivas junto con DUPIXENT. (7.1)

Consulte el punto 17 para obtener INFORMACIÓN DE CONSULTA PARA PACIENTES e información sobre el etiquetado para pacientes aprobado por la FDA.

Revisado: 06/2020

## INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDOS\*

### 1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Dermatitis atópica
- 1.2 Asma
- 1.3 Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dermatitis atópica
- 2.2 Asma
- 2.3 Rinosinusitis crónica con poliposis nasal
- 2.4 Instrucciones importantes de administración
- 2.5 Preparación para el uso de DUPIXENT

### 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Hipersensibilidad
- 5.2 Conjuntivitis y queratitis
- 5.3 Afecciones eosinofílicas
- 5.4 Síntomas de asma aguda o enfermedad en deterioro
- 5.5 Reducción de la dosis de corticosteroides

- 5.6 Pacientes con asma comórbida
- 5.7 Infecciones parasitarias (helmintos)

### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Inmunogenicidad

### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Vacunas vivas
- 7.2 Vacunas muertas

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Uso pediátrico
- 8.4 Uso geriátrico

### 9 SOBREDOSIS

### 10 DESCRIPCIÓN

### 11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 11.1 Mecanismo de acción
- 11.2 Farmacodinámica
- 11.3 Farmacocinética

## 12 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

12.1 Carcinogénesis, mutagénesis, problemas de fertilidad

## 13 ESTUDIOS CLÍNICOS

13.1 Dermatitis atópica

13.2 Asma

13.3 Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

## 14 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

14.1 Suministro

14.2 Almacenamiento y manipulación

## 15 INFORMACIÓN DE CONSULTA PARA PACIENTES

\* No se incluyen las secciones o subsecciones omitidas en la información completa de prescripción.

## INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

### 1 INDICACIONES Y USO

DUPIXENT está indicado para las siguientes enfermedades:

#### 1.1 Dermatitis atópica

DUPIXENT está indicado para el tratamiento de pacientes de 6 años y más con dermatitis atópica moderada a grave, cuya enfermedad no puede controlarse de manera adecuada con terapias tópicas recetadas o cuando dichas terapias no son aconsejables. DUPIXENT puede utilizarse con o sin corticosteroides tópicos.

#### 1.2 Asma

DUPIXENT está indicado como un tratamiento de mantenimiento complementario en pacientes con asma moderada a grave de 12 años y más con un asma de fenotipo eosinofílico o dependiente de corticosteroides orales.

#### Limitaciones de uso

DUPIXENT no está indicado para el alivio de broncoespasmo agudo o del estado asmático.

#### 1.3 Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

DUPIXENT está indicado como tratamiento de mantenimiento complementario en pacientes adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) controlada de manera inadecuada.

## 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

DUPIXENT se administra por inyección subcutánea, con una jeringa o una pluma precargadas. La pluma precargada de DUPIXENT solo debe usarse en adultos y adolescentes de 12 años y más.

#### 2.1 Dermatitis atópica

##### Dosis en adultos

La dosis recomendada de DUPIXENT para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de 300 mg administradas cada dos semanas (Q2W).

##### Dosis en pacientes pediátricos (6 a 17 años de edad)

La dosis recomendada de DUPIXENT para pacientes de 6 a 17 años de edad se especifica en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis de DUPIXENT para administración subcutánea en pacientes pediátricos (6 a 17 años de edad)

Peso corporal	Dosis inicial	Dosis siguientes
De 15 a menos de 30 kg	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg cada cuatro semanas (Q4W)
De 30 a menos de 60 kg	400 mg (dos inyecciones de 200 mg)	200 mg cada dos semanas (Q2W)
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg cada dos semanas (Q2W)

#### Terapias tópicas concomitantes

DUPIXENT puede utilizarse con o sin corticosteroides tópicos. Pueden utilizarse inhibidores tópicos de calcineurina, pero se deben reservar solo para áreas problemáticas, como el rostro, el cuello y las áreas intertriginosas y genitales.

#### 2.2 Asma

La dosis recomendada de DUPIXENT para adultos y adolescentes (de 12 años y más) es la siguiente:

- Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguida de 200 mg administradas cada dos semanas.
- O bien, una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) seguida de 300 mg administradas cada dos semanas.
- Para los pacientes que tienen asma dependiente de corticosteroides o con dermatitis atópica comórbida moderada a grave para la que se indica DUPIXENT, comience con una dosis inicial de 600 mg seguida de 300 mg cada dos semanas.

#### 2.3 Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

La dosis recomendada de DUPIXENT para pacientes adultos es de 300 mg administrados semana de por medio.

#### 2.4 Instrucciones importantes de administración

DUPIXENT debe usarse bajo la supervisión de un proveedor de atención médica. Un paciente puede autoinyectarse DUPIXENT después de haber recibido capacitación sobre la técnica de inyección subcutánea, usando la jeringa o la pluma precargadas. La pluma precargada de DUPIXENT solo debe usarse en adultos y adolescentes de 12 años y más. En adolescentes de 12 años o más, se recomienda que un adulto cree o supervise la administración de DUPIXENT. En niños de 6 a 11 años de edad, el cuidador debe inyectar la jeringa precargada de DUPIXENT. Bríndeles a los pacientes o cuidadores una capacitación adecuada sobre la preparación y administración de DUPIXENT antes de su uso, de acuerdo con las "Instrucciones de uso".

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que reciben una dosis inicial de 600 mg, administre cada una de las dos inyecciones de 300 mg de DUPIXENT en diferentes lugares de inyección.

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que reciben una dosis inicial de 400 mg, administre cada una de las dos inyecciones de 200 mg de DUPIXENT en diferentes lugares de inyección.

Administre una inyección subcutánea en el muslo o el abdomen, excepto en las 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo. También se puede utilizar la parte superior del brazo si un cuidador es quien administra la inyección.

Rote los lugares de inyección con cada administración. NO inyecte DUPIXENT en piel sensible, lastimada, con hematomas o cicatrices.

Si se omite una dosis en un cronograma de cada dos semanas, indíquelo al paciente que administre la inyección dentro de los 7 días posteriores a la dosis omitida. Luego, se debe retomar el cronograma original del paciente. Si la dosis omitida no se administra dentro de los 7 días, indíquelo al paciente que espere hasta la siguiente dosis del cronograma original.

Si se omite una dosis en un cronograma de cada 4 semanas, indíquelo al paciente que administre la inyección dentro de los 7 días posteriores a la dosis omitida. Luego, se debe retomar el cronograma original del paciente. Si la dosis omitida no se administra dentro de los 7 días, indíquelo al paciente que administre la dosis y que comience un nuevo cronograma a partir de esa fecha.

La sección "Instrucciones de uso" de DUPIXENT contiene instrucciones más detalladas sobre la preparación y la administración de DUPIXENT (*consulte las Instrucciones de uso*).

#### 2.5 Preparación para el uso de DUPIXENT

Antes de la inyección, retire DUPIXENT del refrigerador y deje que DUPIXENT alcance la temperatura ambiente (45 minutos para la jeringa o la pluma precargadas de 300 mg/2 ml y 30 minutos para la jeringa precargada de 200 mg/1.14 ml) sin retirar la tapa de la aguja.

Antes de la administración de DUPIXENT, inspeccione visualmente para comprobar que no haya material particulado ni decoloración. DUPIXENT es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora o amarilla pálida. No se debe utilizar si el líquido contiene material particulado, está descolorido o turbio (no está transparente ni ligeramente opalescente, incoloro o amarillo pálido). DUPIXENT no contiene conservantes; por lo tanto, deseche los restos no utilizados en la jeringa o la pluma precargadas.

#### 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

DUPIXENT es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora o amarilla pálida disponible como:

- Inyección: 300 mg/2 ml en una jeringa precargada de dosis única con protector de aguja
- Inyección: 200 mg/1.14 ml en una jeringa precargada de dosis única con protector de aguja
- Inyección: 300 mg/2 ml en una pluma precargada de dosis única

#### 4 CONTRAINDICACIONES

DUPIXENT está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al dupilumab o a cualquiera de sus excipientes (*consulte la sección Advertencias y Precauciones (5.1)*).

#### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

##### 5.1 Hipersensibilidad

Se informaron reacciones de hipersensibilidad, incluidas urticaria generalizada, erupción cutánea, eritema nodoso y enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero, en menos del 1% de los pacientes que recibieron DUPIXENT en ensayos clínicos. Dos pacientes del programa de desarrollo para la dermatitis atópica tuvieron enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero que se relacionaron con títulos altos de anticuerpos contra dupilumab. Un paciente del programa de desarrollo para el asma tuvo anafilaxia (*consulte la sección Reacciones adversas (6.2)*). Si ocurre una reacción de hipersensibilidad clínicamente importante, implemente una terapia adecuada e interrumpa el uso de DUPIXENT (*consulte la sección Reacciones adversas (6.1, 6.2)*).

##### 5.2 Conjuntivitis y queratitis

La conjuntivitis y la queratitis ocurrieron de manera más frecuente en los pacientes con dermatitis atópica que recibieron DUPIXENT. La conjuntivitis fue el trastorno visual informado con mayor frecuencia. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis o queratitis se recuperó o estaba en proceso de recuperación durante el período de tratamiento (*consulte la sección Reacciones Adversas (6.1)*).

Entre los pacientes con asma, las frecuencias de conjuntivitis y queratitis fueron similares entre el grupo tratado con DUPIXENT y el grupo tratado con placebo (*consulte la sección Reacciones adversas (6.1)*).

En pacientes con RSCcPN, la frecuencia de conjuntivitis fue del 2% en el grupo tratado con DUPIXENT en comparación con el 1% en el grupo tratado con placebo en el conjunto para analizar la seguridad de 24 semanas; estos pacientes se recuperaron. No hubo casos de queratitis informada en el programa de desarrollo para la RSCcPN (*consulte la sección Reacciones adversas (6.1)*).

Recomiéndeles a los pacientes que les informen a sus proveedores de atención médica la aparición o el empeoramiento de síntomas visuales.

##### 5.3 Afecciones eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para el asma pueden tener eosinofilia sistémica intensa que, a veces, presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangitis, afecciones que a menudo se tratan con tratamiento sistémico con corticosteroides. Estos eventos pueden estar asociados con la reducción del tratamiento con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos a la erupción vasculítica, al empeoramiento de los síntomas pulmonares, a las complicaciones cardíacas o a la neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se informaron casos de neumonía eosinofílica en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo para el asma y se han informado casos de vasculitis consistentes con granulomatosis eosinofílica con poliangitis en el tratamiento con DUPIXENT en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo para el asma y en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo para la RSCcPN. No se estableció una asociación causal entre DUPIXENT y estas afecciones.

##### 5.4 Síntomas de asma aguda o enfermedad en deterioro

DUPIXENT no debe utilizarse para tratar síntomas de asma aguda o exacerbaciones agudas. No utilice DUPIXENT para tratar un broncoespasmo agudo o el estado asmático. Los pacientes deben consultar al médico si el asma sigue fuera de control o empeora después de iniciar el tratamiento con DUPIXENT.

## 5.5 Reducción de la dosis de corticosteroides

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al iniciar el tratamiento con DUPIXENT. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción de la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémicos o desenmascaramiento de afecciones previamente suprimidas mediante el tratamiento sistémico con corticosteroides.

## 5.6 Pacientes con asma comórbida

Recomiéndeles a los pacientes con dermatitis atópica o RSCcPN que tengan asma comórbida que no modifiquen ni interrumpan sus tratamientos contra el asma sin antes consultar con sus médicos.

## 5.7 Infecciones parasitarias (helmintos)

Los pacientes con infecciones por helmintos no participaron de los estudios clínicos. Se desconoce si DUPIXENT influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos.

Se debe tratar a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar el tratamiento con DUPIXENT. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con DUPIXENT y no responden al tratamiento antihelmíntico, interrumpa el tratamiento con DUPIXENT hasta que la infección se resuelva.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan con mayor profundidad en otra parte del etiquetado:

- Hipersensibilidad [consulte la sección Advertencias y Precauciones (5.1)]
- Conjuntivitis y queratitis [consulte la sección Advertencias y Precauciones (5.2)]

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones que varían en gran medida, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar de manera directa con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

#### Adultos con dermatitis atópica

La seguridad de DUPIXENT en pacientes con dermatitis atópica moderada a grave se evaluó en tres ensayos aleatorizados, multicéntricos, de doble ciego, controlados por placebo (ensayos 1, 2 y 3) y un ensayo de dosis variable (ensayo 4). La población para análisis de seguridad tuvo una edad media de 38 años; el 41% eran mujeres; el 67% eran blancos, el 24% eran asiáticos y el 6% eran negros. En términos de afecciones comórbidas, el 48% de los pacientes padecía asma, el 49% padecía rinitis alérgica, el 37% padecía alergia alimentaria y el 27% padecía conjuntivitis alérgica. En estos 4 ensayos, 1472 pacientes fueron tratados con inyecciones subcutáneas de DUPIXENT con corticosteroides tópicos (CST) concomitantes o sin ellos.

Se trató a un total de 739 pacientes con DUPIXENT durante, al menos, 1 año en el programa de desarrollo para la dermatitis atópica moderada a grave.

Los ensayos 1, 2 y 4 compararon la seguridad de la monoterapia con DUPIXENT con la del placebo hasta la semana 16. El ensayo 3 comparó la seguridad de DUPIXENT + CST contra la del placebo + CST hasta la semana 52.

#### Semanas 0 a 16 (ensayos 1 a 4)

En los ensayos de monoterapia con DUPIXENT (ensayos 1, 2 y 4) hasta la semana 16, la proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a los eventos adversos fue del 1.9%, tanto en el grupo tratado con 300 mg de DUPIXENT cada dos semanas como en el grupo tratado con placebo. En la Tabla 2 se brinda un resumen de las reacciones adversas que ocurrieron a una proporción de, al menos, 1% en los grupos de monoterapia con DUPIXENT 300 mg cada dos semanas y el grupo con DUPIXENT + CST; todos a una proporción mayor que sus respectivos grupos comparativos durante las primeras 16 semanas del tratamiento.

**Tabla 2: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥1% del grupo de monoterapia con DUPIXENT o el grupo de DUPIXENT + CST en los ensayos de dermatitis atópica hasta la semana 16**

Reacción adversa	Monoterapia con DUPIXENT <sup>a</sup>		DUPIXENT + CST <sup>b</sup>	
	300 mg de DUPIXENT cada dos semanas <sup>c</sup> N = 529 n (%)	Placebo N = 517 n (%)	300 mg de DUPIXENT cada dos semanas <sup>c</sup> + CST N = 110 n (%)	Placebo + CST N = 315 n (%)
Reacción en el lugar de la inyección	51 (10)	28 (5)	11 (10)	18 (6)
Conjuntivitis <sup>d</sup>	51 (10)	12 (2)	10 (9)	15 (5)
Blefaritis	2 (<1)	1 (<1)	5 (5)	2 (1)
Herpes bucal	20 (4)	8 (2)	3 (3)	5 (2)
Queratitis <sup>e</sup>	1 (<1)	0	4 (4)	0
Prurito ocular	3 (1)	1 (<1)	2 (2)	2 (1)
Otro tipo de infección con virus herpes simple <sup>f</sup>	10 (2)	6 (1)	1 (1)	1 (<1)
Ojo seco	1 (<1)	0	2 (2)	1 (<1)

<sup>a</sup> Análisis conjunto de los ensayos 1, 2 y 4.

<sup>b</sup> Análisis del ensayo 3 en el que los pacientes recibieron terapia de base con CST.

<sup>c</sup> 600 mg de DUPIXENT en la semana 0, seguido de 300 mg cada dos semanas.

<sup>d</sup> El grupo de conjuntivitis incluye conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis bacteriana, conjuntivitis viral, conjuntivitis papilar gigante, irritación ocular e inflamación ocular.

<sup>e</sup> El grupo de queratitis incluye queratitis, queratitis ulcerativa, queratitis alérgica, queratoconjuntivitis atópica y herpes simple oftálmico.

<sup>f</sup> El grupo de otras infecciones por virus del herpes simple incluye herpes simple, herpes genital, otitis externa por herpes simple e infección por virus del herpes, pero no incluye el eczema herpético.

## Seguridad hasta la semana 52 (ensayo 3)

En el ensayo de DUPIXENT con CST concomitantes (ensayo 3) hasta la semana 52, la proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a los eventos adversos fue del 1.8% en el grupo de DUPIXENT 300 mg cada dos semanas + CST y del 7.6% en el grupo de placebo + CST. Dos pacientes interrumpieron el uso de DUPIXENT debido a reacciones adversas: dermatitis atópica (1 paciente) y dermatitis exfoliativa (1 paciente).

El perfil de seguridad de DUPIXENT hasta la semana 52, en general, fue consistente con el perfil de seguridad observado en la semana 16.

#### Adolescentes con dermatitis atópica (12 a 17 años de edad)

Se evaluó la seguridad de DUPIXENT en un ensayo de 250 pacientes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica moderada a grave (ensayo 6). El perfil de seguridad de DUPIXENT en estos pacientes hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de estudios en adultos con dermatitis atópica.

Se evaluó la seguridad a largo plazo de DUPIXENT en un ensayo de ampliación sin enmascaramiento en pacientes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica moderada a grave (ensayo 7). El perfil de seguridad de DUPIXENT en estos pacientes hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 del ensayo 6. El perfil de seguridad a largo plazo de DUPIXENT observado en adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

#### Niños con dermatitis atópica (6 a 11 años de edad)

Se evaluó la seguridad de DUPIXENT con CST concomitantes en un ensayo de 367 pacientes de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica grave (ensayo 8). El perfil de seguridad de DUPIXENT + CST en estos pacientes hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de ensayos en adultos y adolescentes con dermatitis atópica.

Se evaluó la seguridad a largo plazo de DUPIXENT + CST en un ensayo de ampliación sin enmascaramiento en 368 pacientes de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica (ensayo 7). Entre los pacientes que ingresaron en este estudio, 110 (30%) tuvieron dermatitis atópica moderada y 72 (20%) tuvieron dermatitis atópica grave al momento de la inscripción en el ensayo 7. El perfil de seguridad de DUPIXENT + CST en estos pacientes hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado hasta la semana 16 del ensayo 8. El perfil de seguridad a largo plazo de DUPIXENT + CST observado en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en adultos y adolescentes con dermatitis atópica [consulte la sección Uso en poblaciones específicas (8.4)].

#### Asma

Se evaluó a un total de 2888 pacientes adultos y adolescentes con asma (AS) moderada a grave en 3 ensayos multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo, de 24 a 52 semanas de duración (ensayos 1, 2 y 3 sobre AS). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves en el año anterior a la inscripción a pesar del uso regular de corticosteroides inhalados de dosis media a alta más controladores adicionales (ensayos 1 y 2 sobre AS). Se inscribió a un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibieron dosis altas de corticosteroides inhalados más dos controladores adicionales como máximo (ensayo 3 sobre AS). La población para análisis de seguridad (ensayos 1 y 2 sobre AS) tenía entre 12 y 87 años; el 63% eran mujeres y el 82% eran blancos. Se administraron 200 mg o 300 mg de DUPIXENT por vía subcutánea cada dos semanas, después de una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En los ensayos 1 y 2 de AS, la proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 4% del grupo tratado con placebo, del 3% del grupo tratado con 200 mg de DUPIXENT cada dos semanas y del 6% del grupo tratado con 300 mg de DUPIXENT cada dos semanas.

En la Tabla 3 se brinda un resumen de las reacciones adversas que ocurrieron en una proporción del 1% como mínimo en pacientes tratados con DUPIXENT y en una proporción mayor que sus respectivos grupos comparativos en los ensayos 1 y 2 sobre asma.

**Tabla 3: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥1% de los grupos tratados con DUPIXENT en los ensayos 1 y 2 sobre asma y con proporción mayor que los grupos tratados con placebo (conjunto para analizar la seguridad de 6 meses)**

Reacción adversa	Ensayos 1 y 2 sobre AS		
	DUPIXENT 200 mg cada dos semanas N = 779 n (%)	DUPIXENT 300 mg cada dos semanas N = 788 n (%)	Placebo N = 792 n (%)
Reacciones en el lugar de la inyección <sup>a</sup>	111 (14%)	144 (18%)	50 (6%)
Dolor orofaríngeo	13 (2%)	19 (2%)	7 (1%)
Eosinofilia <sup>b</sup>	17 (2%)	16 (2%)	2 (<1%)

<sup>a</sup> El grupo de reacciones en el lugar de inyección incluye eritema, edema, prurito, dolor e inflamación.

<sup>b</sup> Eosinofilia = eosinófilos en sangre ≥3,000 células/ml, o considerada evento adverso por el investigador. Ninguno cumplió con los criterios para afecciones eosinofílicas graves [consulte la sección Advertencias y precauciones (5.3)].

Las reacciones en el lugar de la inyección fueron más comunes con la dosis de carga (inicial).

El perfil de seguridad de DUPIXENT + CST hasta la semana 52, en general, fue consistente con el perfil de seguridad observado en la semana 24.

#### Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Se evaluó a un total de 722 pacientes adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) en 2 ensayos multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo, de 24 a 52 semanas de duración (ensayos 1 y 2 sobre RSCcPN). El conjunto para analizar la seguridad consistió en datos recolectados durante las primeras 24 semanas de tratamiento de ambos estudios.

En el conjunto para analizar la seguridad, la proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 5% del grupo tratado con placebo y del 2% del grupo tratado con 300 mg de DUPIXENT cada dos semanas.

En la Tabla 4 se brinda un resumen de las reacciones adversas que ocurrieron en una proporción del 1% como mínimo en pacientes tratados con DUPIXENT y en una proporción mayor que sus respectivos grupos comparativos en los ensayos 1 y 2 sobre RSCcPN.

**Tabla 4: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥1% del grupo tratado con DUPIXENT en los ensayos 1 y 2 sobre RSCcPN y con proporción mayor que los grupos tratados con placebo (conjunto para analizar la seguridad de 24 semanas)**

Reacción adversa	Ensayos 1 y 2 sobre RSCcPN	
	DUPIXENT 300 mg cada dos semanas N = 440 n (%)	Placebo N = 282 n (%)
Reacciones en el lugar de la inyección <sup>a</sup>	28 (6%)	12 (4%)
Conjuntivitis <sup>b</sup>	7 (2%)	2 (1%)
Artralgia	14 (3%)	5 (2%)
Gastritis	7 (2%)	2 (1%)
Insomnio	6 (1%)	0 (<1%)
Eosinofilia	5 (1%)	1 (<1%)
Dolor dental	5 (1%)	1 (<1%)

<sup>a</sup> El grupo de reacciones en el lugar de la inyección incluye reacción en el lugar de la inyección, dolor, hematoma e hinchazón.

<sup>b</sup> El grupo de conjuntivitis incluye conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis bacteriana, conjuntivitis viral, conjuntivitis papilar gigante, irritación ocular e inflamación ocular.

El perfil de seguridad de DUPIXENT hasta la semana 52, en general, fue consistente con el perfil de seguridad observado en la semana 24.

#### Reacciones adversas específicas

##### Conjuntivitis y queratitis

Durante el período de tratamiento de 52 semanas del ensayo de terapia concomitante de dermatitis atópica (ensayo 3), se informó conjuntivitis en el 16% del grupo tratado con 300 mg de DUPIXENT cada dos semanas + CST (20 cada 100 pacientes-años), y en el 9% del grupo tratado con placebo + CST (10 cada 100 pacientes-años). En los ensayos de monoterapia con DUPIXENT para la dermatitis atópica (ensayos 1, 2 y 4) hasta la semana 16, la queratitis se informó en <1% del grupo tratado con DUPIXENT (1 cada 100 pacientes-años) y en el 0% del grupo tratado con placebo (0 cada 100 pacientes-años). En el ensayo sobre dermatitis atópica de 52 semanas con DUPIXENT + corticosteroides tópicos (CST) (ensayo 3), la queratitis se informó en el 4% del grupo tratado con DUPIXENT + CST (12 cada 100 pacientes-años) y en el 0% del grupo tratado con placebo + CST (0 cada 100 pacientes-años). La mayoría de los pacientes con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o estaban en proceso de recuperación durante el período de tratamiento.

Entre los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue similar entre los grupos tratados con DUPIXENT y el grupo tratado con placebo. En el estudio sobre RSCcPN de 52 semanas (ensayo 2 sobre RSCcPN), la frecuencia de conjuntivitis fue del 3% en pacientes tratados con DUPIXENT y del 1% en pacientes tratados con placebo; todos estos pacientes se recuperaron [consulte la sección Advertencias y precauciones (5.2)].

##### Eczema herpético y herpes zóster

La proporción de eczema herpético fue similar en los grupos tratados con placebo y con DUPIXENT en los ensayos sobre dermatitis atópica.

El herpes zóster se informó en <0.1% de los grupos tratados con DUPIXENT (<1 cada 100 pacientes-años) y en <1% del grupo tratado con placebo (1 cada 100 pacientes-años) en los ensayos de monoterapia de dermatitis atópica de 16 semanas. En el ensayo sobre dermatitis atópica de 52 semanas con DUPIXENT + CST, el herpes zóster se informó en el 1% del grupo tratado con DUPIXENT + CST (1 cada 100 pacientes-años) y en el 2% del grupo tratado con placebo + CST (2 cada 100 pacientes-años). Entre los pacientes con asma, la frecuencia de herpes zóster fue similar entre los grupos tratados con DUPIXENT y el grupo tratado con placebo. Entre los pacientes con RSCcPN, no se informaron casos de herpes zóster ni de eczema herpético.

##### Reacciones de hipersensibilidad

Se informaron reacciones de hipersensibilidad en <1% de los pacientes tratados con DUPIXENT. Estas incluyeron enfermedad del suero, reacciones similares a la enfermedad del suero, urticaria generalizada, erupción cutánea, eritema nodoso y anafilaxia [consulte las secciones Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1) y Reacciones adversas (6.2)].

##### Eosinófilos

Los pacientes tratados con DUPIXENT tuvieron un incremento inicial mayor respecto del valor inicial en el recuento de eosinófilos en sangre en comparación con los pacientes tratados con placebo. En los pacientes con dermatitis atópica, la media y la mediana de los aumentos en los eosinófilos en sangre respecto del valor inicial hasta la semana 4 fueron de 100 y 0 células/mcl, respectivamente. En los pacientes con asma, la media y la mediana de los aumentos en los eosinófilos en sangre respecto del valor inicial hasta la semana 4 fueron de 130 y 10 células/mcl, respectivamente. En los pacientes con RSCcPN, la media y la mediana de los aumentos en los eosinófilos en sangre respecto del valor inicial hasta la semana 16 fueron de 150 y 50 células/mcl, respectivamente.

En todas las indicaciones, la incidencia de la eosinofilia relacionada con el tratamiento (≥500 células/mcl) fue similar en los grupos tratados con DUPIXENT y con placebo. La eosinofilia relacionada con el tratamiento (≥5,000 células/mcl) se informó en <2% de los pacientes tratados con DUPIXENT y en <0.5% de los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos en sangre disminuyeron hasta acercarse a los niveles iniciales durante el tratamiento del estudio [consulte la sección Advertencias y precauciones (5.3)].

##### Problemas cardiovasculares

En el ensayo controlado con placebo de 1 año en pacientes con asma (ensayo 2 sobre AS), se informaron eventos tromboembólicos/cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no fatales y accidentes cerebrovasculares no fatales) en 1 paciente (0.2%) del grupo tratado con 200 mg de DUPIXENT cada dos semanas, en 4 pacientes (0.6%) del grupo tratado con 300 mg de DUPIXENT cada dos semanas y en 2 pacientes (0.3%) del grupo tratado con placebo.

En el ensayo controlado con placebo de 1 año en pacientes con dermatitis atópica (ensayo 3), se informaron eventos tromboembólicos/cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no fatales y accidentes cerebrovasculares no fatales) en 1 paciente (0.9%) del grupo tratado con 300 mg de DUPIXENT + CST cada dos semanas, en 0 pacientes (0.0%) del grupo tratado con 300 mg de DUPIXENT + CST una vez por semana y en 1 paciente (0.3%) del grupo tratado con placebo + CST.

En el ensayo controlado con placebo de 24 semanas en pacientes con RSCcPN (ensayo 1 sobre RSCcPN), se informaron eventos tromboembólicos/cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no fatales y accidentes cerebrovasculares no fatales) en 1 paciente (0.7%) del grupo tratado con DUPIXENT y en 0 pacientes (0.0%) del grupo tratado con placebo. En el ensayo controlado con placebo de 1 año en pacientes con RSCcPN (ensayo 2 sobre RSCcPN), no hubo casos de eventos tromboembólicos/cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no fatales y accidentes cerebrovasculares no fatales) en ningún grupo de tratamiento.

#### 6.2 Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende, en gran medida, de la sensibilidad y especificidad del análisis. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluso anticuerpos neutralizantes) en un análisis puede estar influenciada por varios factores, incluidos la metodología del análisis, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y una enfermedad subyacente. Debido a estas razones, la comparación entre la incidencia de anticuerpos contra dupilumab en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios u otros productos puede ser errónea.

Aproximadamente el 5% de los pacientes con dermatitis atópica, asma o RSCcPN que recibieron 300 mg de DUPIXENT cada dos semanas durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra dupilumab, cerca del 2% mostró respuestas persistentes de ADA y alrededor del 2% tenía anticuerpos neutralizantes. Se observaron resultados similares en pacientes pediátricos (6 a 11 años de edad) con dermatitis atópica que recibieron 200 mg de DUPIXENT cada dos semanas o 300 mg de DUPIXENT cada cuatro semanas durante 16 semanas.

Aproximadamente el 16% de los pacientes adolescentes con dermatitis atópica que recibieron 300 mg o 200 mg de DUPIXENT cada dos semanas durante 16 semanas desarrolló anticuerpos contra dupilumab, cerca del 3% mostró respuestas persistentes de ADA y alrededor del 5% tenía anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9% de los pacientes con asma que recibieron 200 mg de DUPIXENT cada dos semanas durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra dupilumab, cerca del 4% mostró respuestas persistentes de ADA y alrededor del 4% tenía anticuerpos neutralizantes.

Independientemente de la edad o la población, cerca del 2% al 4% de los pacientes de los grupos tratados con placebo tuvo resultados positivos de anticuerpos contra DUPIXENT, cerca del 2% mostró respuestas persistentes de ADA y alrededor del 1% tenía anticuerpos neutralizantes.

Los títulos de anticuerpos detectados tanto en los pacientes tratados con DUPIXENT como con placebo fueron, en su mayoría, bajos. En los pacientes que recibieron DUPIXENT, el desarrollo de títulos altos de anticuerpos contra dupilumab se asoció con concentraciones más bajas de dupilumab en suero [consulte la sección Farmacología clínica (12.3)].

Dos pacientes adultos que presentaron respuestas de títulos altos de anticuerpos desarrollaron enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero durante el tratamiento con DUPIXENT [consulte la sección Advertencias y precauciones (5.1)].

#### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

##### 7.1 Vacunas vivas

Evite el uso de vacunas vivas en pacientes tratados con DUPIXENT.

##### 7.2 Vacunas muertas

Se evaluaron las respuestas inmunitarias a las vacunas en un estudio en el que los pacientes adultos con dermatitis atópica fueron tratados una vez por semana durante 16 semanas con 300 mg de dupilumab (el doble de la frecuencia recomendada de administración). Después de 12 semanas de la administración de DUPIXENT, se les aplicó a los pacientes la vacuna Tdap (Adacel®) y una vacuna meningocócica de polisacárido (Menomune®). Cuatro (4) semanas después, se evaluaron las respuestas de anticuerpos al toxide tetánico y a los polisacáridos meningocócicos del serogrupo C. Las respuestas de anticuerpos, tanto a la vacuna del tétanos como a la vacuna meningocócica de polisacárido, fueron similares en los pacientes tratados con dupilumab y en los tratados con placebo. No se evaluaron las respuestas inmunitarias a los otros componentes de las vacunas Adacel y Menomune.

#### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

##### 8.1 Embarazo

###### Registro de exposición durante el embarazo

Hay un registro de exposición durante el embarazo que controla los resultados en mujeres expuestas a DUPIXENT durante el embarazo.

Los proveedores de atención médica y los pacientes pueden llamar al 1-877-311-8972 o ingresar en <https://mothertobaby.org/ongoing-study/dupilumab/> para inscribirse u obtener información sobre el registro.

###### Resumen del riesgo

Los datos disponibles de informes de casos y series de casos con el uso de DUPIXENT en mujeres embarazadas no identificaron un riesgo asociado con el medicamento de defectos congénitos importantes, abortos espontáneos o resultados adversos para la madre o el feto. Se sabe que los anticuerpos humanos IgG cruzan la barrera placentaria; por lo tanto, DUPIXENT puede ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Se conocen efectos adversos en los resultados para la madre y el feto asociados con el asma en el embarazo (consulte la sección Consideraciones clínicas). En un estudio mejorado sobre el desarrollo prenatal y posnatal, no se observaron efectos adversos del desarrollo en las crías nacidas de monas luego de la administración subcutánea de un anticuerpo homólogo contra el receptor alfa de interleucina-4 (IL-4Rα) desde la organogénesis hasta el parto, en dosis de hasta 10 veces la máxima dosis humana recomendada (MRHD) (consulte la sección Datos). Se desconoce el riesgo inicial estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo inicial de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. En la población estadounidense general, el riesgo inicial estimado de defectos congénitos importantes y abortos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

###### Consideraciones clínicas

###### Riesgo para la madre o el embrión/feto asociado con la enfermedad

En mujeres con asma mal controlada o moderadamente controlada, la evidencia demuestra que existe un mayor riesgo de preeclampsia en la madre y prematuridad, bajo peso al nacer y tamaño pequeño para la edad gestacional en el recién nacido. El nivel de control del asma debe monitorearse cuidadosamente en mujeres embarazadas y debe ajustarse el tratamiento según sea necesario para mantener un control óptimo.

## Datos

### Datos de animales

En un estudio mejorado sobre la toxicidad del desarrollo prenatal y posnatal, se les administraron a macacas cangrejas preñadas dosis subcutáneas semanales de anticuerpos homólogos contra la IL-4R $\alpha$  de hasta 10 veces la MRHD (sobre una base de mg/kg de 100 mg/kg/semana), desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto. No se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento en cuanto a toxicidad o malformaciones del embrión o del feto, ni en el desarrollo morfológico, funcional o inmunológico de criaturas desde el nacimiento hasta los 6 meses.

## 8.2 Lactancia

### Resumen del riesgo

No existen datos sobre la presencia de dupilumab en la leche materna, los efectos en los niños lactantes o los efectos en la producción de leche. Se sabe que la IgG materna está presente en la leche materna. Se desconocen los efectos de la exposición sistémica limitada y la exposición gastrointestinal local al dupilumab en los lactantes. Se deben considerar los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir DUPIXENT y cualquier efecto adverso potencial que DUPIXENT o la afección materna subyacente pudieran tener en el niño lactante.

## 8.3 Uso pediátrico

### Dermatitis atópica

Se estableció la seguridad y la eficacia de DUPIXENT en pacientes pediátricos de 6 años de edad y más con dermatitis atópica moderada a grave.

El uso de DUPIXENT en este grupo etario está respaldado por el ensayo 6, que incluyó a 251 adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica moderada a grave y el ensayo 8, que incluyó 367 niños de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica grave. La seguridad y la eficacia fueron en general consistentes entre pacientes pediátricos y adultos [consulte las secciones *Reacciones adversas* (6.1) y *Estudios clínicos* (14.1)].

El uso también está respaldado por el ensayo 7, un estudio de extensión de etiqueta abierta que inscribió a pacientes que realizaron los ensayos 6 y 8. El ensayo 7 incluyó a 136 adolescentes del estudio 6 y a 110 niños del ensayo 8 con dermatitis atópica moderada al momento de la inscripción en el estudio de extensión. El ensayo 7 incluyó a 64 adolescentes del ensayo 6 y a 72 niños del ensayo 8 con dermatitis atópica grave al momento de la inscripción. No se identificaron nuevos signos de seguridad en el ensayo 7 [consulte la sección *Reacciones adversas* (6.1)].

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos de <6 años con dermatitis atópica.

### Asma

Se inscribió a un total de 107 adolescentes de 12 a 17 años con asma moderada a grave en el ensayo 2 sobre AS; recibieron 200 mg (N = 21) o 300 mg (N = 18) de DUPIXENT (o un placebo equivalente, ya sea 200 mg [N = 34] o 300 mg [N = 34]) cada dos semanas. Las exacerbaciones del asma y de la función pulmonar se evaluaron tanto en adolescentes como en adultos. Tanto en el caso de la dosis de 200 mg como la de 300 mg cada dos semanas, se observaron mejoras en el FEV<sub>1</sub> (cambio medio de LS desde el valor inicial en la semana 12) (0.36 L y 0.27 L, respectivamente). En el caso de la dosis de 200 mg cada dos semanas, los pacientes tuvieron una reducción en la tasa de exacerbaciones graves que fue consistente con los adultos. No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos (<12 años) con asma. La exposición a dupilumab fue mayor en los pacientes adolescentes que en los adultos al nivel de dosis respectivo, lo que se debió principalmente a la diferencia en el peso corporal [consulte la sección *Farmacología clínica* (12.3)].

El perfil de eventos adversos en adolescentes fue, en general, similar al de los adultos [consulte la sección *Reacciones adversas* (6.1)].

### RSCcPN

La RSCcPN generalmente no ocurre en niños. No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos (<18 años) con RSCcPN.

## 8.4 Uso geriátrico

De los 1472 pacientes con dermatitis atópica que fueron expuestos a DUPIXENT en un estudio de dosis variable y ensayos controlados con placebo, 67 pacientes eran mayores de 65 años. Si bien no se observaron diferencias en la seguridad ni eficacia entre pacientes mayores y más jóvenes, la cantidad de pacientes mayores de 65 años no es suficiente para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes [consulte la sección *Farmacología clínica* (12.3)].

De los 1977 pacientes con asma expuestos a DUPIXENT, un total de 240 pacientes tenían 65 años o más. La eficacia y seguridad en este grupo etario fue similar a las de la población general del estudio.

De los 440 pacientes con RSCcPN expuestos a DUPIXENT, un total de 79 pacientes tenían 65 años o más. La eficacia y seguridad en este grupo etario fue similar a las de la población general del estudio.

## 9 SOBREDOSIS

No existe un tratamiento específico para la sobredosis con DUPIXENT. En caso de sobredosis, controle al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y administre el tratamiento sintomático adecuado de inmediato.

## 10 DESCRIPCIÓN

Dupilumab, un antagonista del receptor alfa de la interleucina-4, es un anticuerpo humano monoclonal de la subclase IgG4 que se une a la subunidad IL-4R $\alpha$  e inhibe las señales de IL-4 e IL-13. Dupilumab tiene un peso molecular aproximado de 147 kDa.

Dupilumab se produce a través de tecnología de ADN recombinante en cultivos en suspensión de células de ovarios de hámster chino.

DUPIXENT (dupilumab) inyectable se suministra como una solución estéril, libre de conservantes, transparente a ligeramente opalescente, incolora a amarillenta pálida para inyección subcutánea. DUPIXENT se suministra en forma de una jeringa precargada de dosis única con protector de aguja o en una pluma precargada de dosis única en una jeringa de vidrio transparente siliconada de tipo 1. La tapa de la aguja no está fabricada con látex de caucho natural.

Cada jeringa o pluma precargada de 300 mg administra 300 mg de dupilumab en una solución de 2 mL, que también contiene clorhidrato de L-arginina (10.5 mg), L-histidina (6.2 mg), polisorbato 80 (4 mg), acetato de sodio (2 mg), sacarosa (100 mg) y agua para inyección; pH 5.9.

Cada jeringa precargada de 200 mg administra 200 mg de dupilumab en una solución de 1.14 mL que también contiene clorhidrato de L-arginina (12 mg), L-histidina (3.5 mg), polisorbato 80 (2.3 mg), acetato de sodio (1.2 mg), sacarosa (57 mg) y agua para inyección; pH 5.9.

## 11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 11.1 Mecanismo de acción

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG4 que inhibe las señales de la interleucina-4 (IL-4) y la interleucina-13 (IL-13) uniéndose específicamente a la subunidad IL-4R $\alpha$  compartida por los complejos de receptores de IL-4 e IL-13. Dupilumab inhibe las señales de IL-4 a través del receptor de tipo I, y las señales de IL-4 e IL-13 mediante el receptor de tipo II.

La inflamación es un componente importante en la patogénesis del asma, la dermatitis atópica y la RSCcPN. En la inflamación, participan múltiples tipos de células que expresan el IL-4R $\alpha$  (por ejemplo, mastocitos, eosinófilos, macrófagos, linfocitos, células epiteliales, células calciformes) y mediadores inflamatorios (por ejemplo, histamina, eicosanoides, leucotrienos, citocinas, quimiocinas). El bloqueo de IL-4R $\alpha$  con dupilumab inhibe las respuestas inflamatorias inducidas por citocinas IL-4 e IL-13, incluso la liberación de citocinas proinflamatorias, quimiocinas, óxido nítrico e IgE; sin embargo, el mecanismo de acción de dupilumab en el asma no se estableció definitivamente.

### 11.2 Farmacodinámica

Consistente con la inhibición de las señales de IL-4 e IL-13, el tratamiento con dupilumab disminuyó algunos biomarcadores. En pacientes con asma, disminuyó la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) y las concentraciones circulantes de eotaxina-3, IgE total, IgE específica para alérgenos, TARC y periostina respecto al grupo tratado con placebo. Estas reducciones en los biomarcadores fueron comparables para los regímenes de 300 mg cada dos semanas y 200 mg cada dos semanas. Estos marcadores estaban cerca de la supresión máxima después de 2 semanas de tratamiento, a excepción de la IgE que disminuyó más lentamente. Estos efectos se mantuvieron durante todo el tratamiento. La mediana del porcentaje de reducción desde el valor inicial en las concentraciones totales de IgE con tratamientos con dupilumab fue del 52% en la semana 24 (ensayo 1 sobre AS) y del 70% en la semana 52 (ensayo 2 sobre AS). En el caso de la FeNO, la media del porcentaje de reducción desde el valor inicial en la semana 2 fue del 35% y 24% en los ensayos 1 y 2 sobre AS, respectivamente, y en la población general para análisis de seguridad, la media del nivel de FeNO disminuyó a 20 ppb.

### 11.3 Farmacocinética

La farmacocinética de dupilumab es similar en pacientes con dermatitis atópica, asma y RSCcPN.

#### Absorción

Tras una dosis inicial subcutánea (SC) de 600 mg, 400 mg o 300 mg, dupilumab alcanzó concentraciones medias máximas  $\pm$  DE ( $C_{max}$ ) de 70.1  $\pm$  24.1 mcg/mL, 41.8  $\pm$  12.4 mcg/mL, o 30.5  $\pm$  9.39 mcg/mL respectivamente, cerca de 1 semana después de la dosis. Las concentraciones en estado estable se alcanzaron en la semana 16 después de la administración de la dosis inicial de 600 mg y de una dosis de 300 mg semanalmente (el doble de la frecuencia recomendada de administración de dosis) o cada dos semanas, o de la dosis inicial de 400 mg y de una dosis de 200 mg cada dos semanas, o 300 mg cada dos semanas sin una dosis de carga. En todos los ensayos clínicos, las concentraciones medias mínimas en estado estable  $\pm$  DE tuvieron valores entre 60.3  $\pm$  35.1 mcg/mL y 80.2  $\pm$  35.3 mcg/mL para 300 mg administrados cada dos semanas, entre 173  $\pm$  75.9 mcg/mL y 193  $\pm$  77.0 mcg/mL para 300 mg administrados semanalmente, y entre 29.2  $\pm$  18.7 y 36.5  $\pm$  22.2 mg/L para 200 mg administrados cada dos semanas.

La biodisponibilidad de dupilumab después de una dosis SC es similar entre los pacientes con AD, asma y RSCcPN, con una variación entre el 61% y el 64%.

#### Distribución

El volumen total de distribución estimado fue de, aproximadamente, 4.8  $\pm$  1.3 L.

#### Eliminación

La vía metabólica de dupilumab no se ha caracterizado. Dado que es un anticuerpo monoclonal humano IgG4, se espera que dupilumab se degrade en aminoácidos y péptidos pequeños mediante vías catabólicas, al igual que la IgG endógena. Después de la última dosis en estado estable de 300 mg cada dos semanas, 300 mg una vez por semana o 200 mg cada dos semanas de dupilumab, la mediana de los tiempos transcurridos hasta la concentración no detectable (<78 ng/mL) son de 10-12, 13 y 9 semanas, respectivamente.

#### Linealidad de la dosis

Dupilumab demostró una farmacocinética no lineal mediada por la diana, con un aumento en las exposiciones mayor que el proporcional a la dosis. La exposición sistémica aumentó 30 veces cuando la dosis aumentó 8 veces después de una dosis única de dupilumab de 75 mg a 600 mg (es decir, de 0.25 veces a 2 veces la dosis recomendada).

#### Peso

Las concentraciones mínimas de dupilumab fueron menores en pacientes con mayor peso corporal.

#### Edad

Según el análisis farmacocinético de la población, la edad no afectó la depuración de dupilumab.

#### Inmunogenicidad

El desarrollo de anticuerpos contra dupilumab se asoció con concentraciones menores de dupilumab en suero. Algunos pacientes con títulos altos de anticuerpos tampoco tuvieron concentraciones detectables de dupilumab en suero.

#### Poblaciones específicas

##### Pacientes geriátricos

En los pacientes de 65 años y más, las concentraciones medias mínimas en estado estable  $\pm$  DE fueron de 69.4  $\pm$  31.4 mcg/mL y 166  $\pm$  62.3 mcg/mL, respectivamente, para los pacientes a los que se les administraron 300 mg cada dos semanas y semanalmente, y de 39.7  $\pm$  21.7 mcg/mL para los pacientes a los que se les administraron 200 mg cada dos semanas.

##### Pacientes pediátricos

##### Dermatitis atópica

Para adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica que reciben dosis cada dos semanas de 200 mg (<60 kg) o 300 mg ( $\geq$ 60 kg), las concentraciones medias mínimas en estado estable  $\pm$  DE de dupilumab fueron de 54.5  $\pm$  27.0 mcg/mL.

Para niños de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica que reciben dosis cada dos semanas de 200 mg ( $\geq$ 30 kg) o dosis cada cuatro semanas de 300 mg (<30 kg), las concentraciones medias mínimas en estado estable  $\pm$  DE fueron de 86.0  $\pm$  34.6 mcg/mL y 98.7  $\pm$  33.2 mcg/mL, respectivamente.

## Asma

Un total de 107 adolescentes de 12 a 17 años con asma se inscribieron en el ensayo 2 sobre AS. Las concentraciones medias mínimas en estado estable  $\pm$  DE fueron de  $107 \pm 51.6$  mcg/ml y  $46.7 \pm 26.9$  mcg/ml, respectivamente, para los pacientes a los que se les administraron 300 mg o 200 mg cada dos semanas.

### Deterioro de la función renal o hepática

No se realizaron ensayos formales de los efectos del deterioro de la función hepática o renal en la farmacocinética de dupilumab.

### Estudios de interacciones farmacológicas

No se espera un efecto del dupilumab en la PK de los medicamentos administrados de forma conjunta. En función del análisis de la población, los medicamentos comúnmente administrados de forma conjunta no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de DUPIXENT en pacientes con asma moderada a grave.

### Sustratos de citocromo P450

Los efectos de dupilumab sobre la farmacocinética de midazolam (metabolizado por CYP3A4), warfarina (metabolizada por CYP2C9), omeprazol (metabolizado por CYP2C19), metoprolol (metabolizado por CYP2D6) y cafeína (metabolizada por CYP1A2) se evaluaron en un estudio de entre 12 y 13 pacientes evaluables con dermatitis atópica (una dosis de carga SC de 600 mg seguida de 300 mg SC semanalmente durante seis semanas). No se observaron cambios clínicamente significativos en el área bajo la curva (AUC). El mayor efecto se observó en el metoprolol (CYP2D6) con un aumento en el AUC del 29%.

## 12 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 12.1 Carcinogénesis, mutagénesis, problemas de fertilidad

No se realizaron estudios en animales para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico del dupilumab.

No se observaron efectos en los parámetros de fertilidad, como en órganos reproductores, duración del ciclo menstrual o en el análisis de esperma de ratones sexualmente maduros a los que se administró de manera subcutánea un anticuerpo homólogo contra la IL-4R $\alpha$  para dosis de hasta 200 mg/kg/semana.

## 13 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 13.1 Dermatitis atópica

#### Adultos con dermatitis atópica

En tres ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados por placebo (ensayos 1, 2 y 3; NCT02277743, 02277769 y 02260986 respectivamente) se inscribió a un total de 2119 pacientes de 18 años y más con dermatitis atópica (AD) moderada a grave que no estuviera controlada de manera adecuada por medicamentos tópicos. La intensidad de la enfermedad se definió mediante un puntaje en la Evaluación global del investigador (IGA)  $\geq$  3 en la evaluación general de las lesiones de AD, con una escala de gravedad de 0 a 4, una puntuación del Índice de área y gravedad del eczema (EASI)  $\geq$  16 en una escala de 0 a 72 y un área de superficie corporal involucrada mínima  $\geq$  10%. En el punto de referencia, el 59% de los pacientes eran de sexo masculino, el 67% eran blancos, el 52% de los pacientes tenían una puntuación de IGA de 3 (AD moderada) y el 48% de los pacientes tenían una IGA en el punto de referencia de 4 (AD grave). La puntuación media del EASI fue de 33 y el valor de la Escala de calificación numérica (NRS) de prurito máximo promedio semanal en el punto de referencia fue de 7 en una escala de 0 a 10.

En los tres ensayos, los pacientes del grupo tratado con DUPIXENT recibieron inyecciones subcutáneas de 600 mg de DUPIXENT en la semana 0 y luego 300 mg cada dos semanas. En los ensayos de monoterapia (ensayos 1 y 2), los pacientes recibieron DUPIXENT o un placebo durante 16 semanas.

En el ensayo de terapia concomitante (ensayo 3), los pacientes recibieron DUPIXENT o un placebo con corticosteroides tópicos (CST) concomitantes e inhibidores tópicos de calcineurina según necesidad solo para áreas problemáticas, como el rostro, el cuello, y las áreas intertriginosas y genitales durante 52 semanas.

Los tres ensayos evaluaron el criterio de valoración principal, el cambio desde el inicio hasta la semana 16 en la proporción de pacientes con una IGA 0 (normal) o 1 (prácticamente normal) y que hayan tenido una mejora de, al menos, 2 puntos. Otros criterios de valoración incluyeron la proporción de pacientes con EASI-75 (mejora del 75% como mínimo en la puntuación del EASI desde el inicio) y la reducción de la picazón, definida como una mejora de, al menos, 4 puntos en el valor de NRS de prurito máximo desde el inicio hasta la semana 16.

#### Respuesta clínica en la semana 16 (ensayos 1, 2 y 3)

Los resultados de los ensayos de monoterapia de DUPIXENT (ensayos 1 y 2) y el ensayo de DUPIXENT con CST concomitantes (ensayo 3) se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados de eficacia de DUPIXENT con o sin CST concomitantes en la semana 16 (FAS)

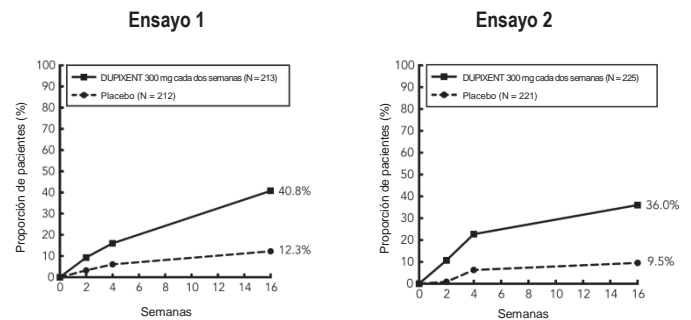
	Ensayo 1		Ensayo 2		Ensayo 3	
	300 mg de DUPIXENT cada dos semanas	Placebo	300 mg de DUPIXENT cada dos semanas	Placebo	300 mg de DUPIXENT cada dos semanas + CST	Placebo + CST
Cantidad de pacientes aleatorizados (FAS) <sup>a</sup>	224	224	233	236	106	315
IGA 0 o 1 <sup>b,c</sup>	38%	10%	36%	9%	39%	12%
EASI-75 <sup>c</sup>	51%	15%	44%	12%	69%	23%
EASI-90 <sup>c</sup>	36%	8%	30%	7%	40%	11%
Cantidad de pacientes con puntuación NRS de referencia de prurito máxima $\geq$ 4	213	212	225	221	102	299
Valor de NRS de prurito máximo (mejora de $\geq$ 4 puntos) <sup>c</sup>	41%	12%	36%	10%	59%	20%

<sup>a</sup> El conjunto de análisis completo (FAS) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

<sup>b</sup> Se definió a un paciente que respondió como un paciente con IGA 0 o 1 ("normal" o "prácticamente normal") con una reducción de  $\geq$  2 puntos en la escala de IGA que va del 0 al 4.

<sup>c</sup> Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o que les faltaban datos se consideraron como pacientes que no respondieron.

Figura 1: Proporción de pacientes con mejora de  $\geq$  4 puntos en el valor de NRS de prurito máximo en los estudios del ensayo 1<sup>a</sup> y el ensayo 2<sup>a</sup> (FAS)<sup>b</sup>



<sup>a</sup> En los análisis principales de los criterios de valoración de eficacia, los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o que les faltaban datos se consideraron como pacientes que no respondieron.

<sup>b</sup> El conjunto de análisis completo (FAS) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

En el ensayo 3, de los 421 pacientes, 353 habían estado en el estudio durante 52 semanas al momento del análisis de los datos. De estos 353 pacientes, los que respondieron en la semana 52 representan una mezcla de pacientes que mantuvieron su eficacia desde la semana 16 (por ejemplo, el 53% de los que respondieron ante el DUPIXENT con IGA 0 o 1 en la semana 16 continuaron haciéndolo en la semana 52), y los pacientes que no respondieron en la semana 16 pero que luego sí respondieron al tratamiento (por ejemplo, el 24% de los que no respondieron ante el DUPIXENT con IGA 0 o 1 en la semana 16 se convirtieron en pacientes que respondieron en la semana 52). Los resultados de los análisis de respaldo de los 353 pacientes en el ensayo de DUPIXENT con CST concomitantes (ensayo 3) se presentan en la Tabla 6.

**Tabla 6: Resultados de eficacia (IGA 0 o 1) de DUPIXENT con CST concomitantes en las semanas 16 y 52**

	300 mg de DUPIXENT cada dos semanas + CST	Placebo + CST
Cantidad de pacientes <sup>a</sup>	89	264
Paciente que respondió <sup>b,c</sup> en las semanas 16 y 52	22%	7%
Paciente que respondió en la semana 16, pero que no respondió en la semana 52	20%	7%
Paciente que no respondió en la semana 16 y que respondió en la semana 52	13%	6%
Paciente que no respondió en las semanas 16 y 52	44%	80%
Tasa general de pacientes que respondieron <sup>b,c</sup> en la semana 52	36%	13%

<sup>a</sup> En el ensayo 3, de los 421 pacientes aleatorizados y tratados, 68 pacientes (el 16%) no habían estado en el estudio durante 52 semanas al momento del análisis de los datos.

<sup>b</sup> Se definió a un paciente que respondió como un paciente con IGA 0 o 1 ("normal" o "prácticamente normal") con una reducción de  $\geq 2$  puntos en la escala de IGA que va del 0 al 4.

<sup>c</sup> Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o que les faltaban datos se consideraron como pacientes que no respondieron.

Los efectos del tratamiento en los subgrupos (peso, edad, sexo, raza y tratamiento anterior, incluidos los inmunosupresores) en los ensayos 1, 2 y 3 fueron consistentes, en general, con los resultados en la población total del estudio.

En los ensayos 1, 2 y 3, un tercer grupo de tratamiento aleatorizado de 300 mg de DUPIXENT administrado una vez por semana no demostró beneficios adicionales del tratamiento, en comparación con 300 mg de DUPIXENT administrado cada dos semanas.

Los pacientes de los ensayos 1 y 2 que tenían IGA 0 o 1 con una reducción de  $\geq 2$  puntos se realeatorizaron en el ensayo 5. El ensayo 5 evaluó múltiples regímenes de dosis de monoterapia con DUPIXENT para mantener la respuesta al tratamiento. El estudio incluyó pacientes aleatorizados para continuar con 300 mg de DUPIXENT cada dos semanas (62 pacientes) o cambiar al placebo (31 pacientes) durante 36 semanas. Las respuestas IGA 0 o 1 en la semana 36 fueron las siguientes: 33 (53%) en el grupo que recibió la dosis cada dos semanas y 3 (10%) en el grupo del placebo.

#### Adolescentes con dermatitis atópica (12 a 17 años de edad)

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de la monoterapia con DUPIXENT en pacientes adolescentes en un ensayo multicéntrico aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo (ensayo 6, NCT03054428) en 251 pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica moderada a grave definidos por una puntuación de IGA  $\geq 3$  (escala de 0 a 4), una puntuación del EASI  $\geq 16$  (escala de 0 a 72) y un área de superficie corporal involucrada mínima del  $\geq 10\%$ . Los pacientes elegibles que se inscribieron en este ensayo tuvieron previamente una respuesta inadecuada a los medicamentos tópicos.

Los pacientes en el grupo tratado con DUPIXENT con un peso inicial de  $< 60$  kg recibieron una dosis inicial de 400 mg en la semana 0, seguida de 200 mg cada dos semanas durante 16 semanas. Los pacientes con un peso inicial de  $\geq 60$  kg recibieron una dosis inicial de 600 mg en la semana 0, seguida de 300 mg cada dos semanas durante 16 semanas. Los pacientes podían recibir tratamiento de rescate a criterio del investigador. Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate se consideraron como pacientes que no respondieron.

En el ensayo 6, la edad media fue de 14.5 años, el peso medio fue de 59.4 kg, el 41% de los pacientes fueron mujeres, el 63% de los pacientes fueron blancos, el 15% fueron asiáticos y el 12% fueron negros. Al inicio, el 46% de los pacientes tenía una puntuación de IGA de 3 (AD moderada), el 54% tenía una puntuación de IGA de 4 (AD grave), el área de superficie corporal involucrada media era del 57% y el 42% había recibido inmunosupresores sistémicos previamente. Además, al inicio, la puntuación media del EASI era de 36 y NRS de prurito máximo promedio semanal era de 8 en una escala de 0 a 10. En general, el 92% de los pacientes padecía al menos una afección alérgica comórbida, el 66% padecía rinitis alérgica, el 54% padecía asma y el 61% padecía alergia alimentaria.

El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes con una IGA 0 (normal) o 1 (prácticamente normal) y que hayan tenido una mejora de, al menos, 2 puntos desde el inicio hasta la semana 16. Otros resultados evaluados incluyeron la proporción de pacientes con EASI-75 o EASI-90 (mejora de al menos un 75% o un 90% del EASI desde el inicio, respectivamente) y una reducción de la picazón medida por el NRS de prurito máximo (mejora  $\geq 4$  puntos).

Los resultados de la eficacia en la semana 16 para el ensayo 6 se presentan en la Tabla 7.

**Tabla 7: Resultados de eficacia de DUPIXENT en el ensayo 6 en la semana 16 (FAS)<sup>a</sup>**

	DUPIXENT <sup>d</sup> 200 mg ( $< 60$ kg) o 300 mg ( $\geq 60$ kg) cada dos semanas N = 82 <sup>a</sup>	Placebo N = 85 <sup>a</sup>
IGA 0 o 1 <sup>b,c</sup>	24%	2%
EASI-75 <sup>c</sup>	42%	8%
EASI-90 <sup>c</sup>	23%	2%
Valor de NRS de prurito máximo (mejora $\geq 4$ puntos) <sup>c</sup>	37%	5%

<sup>a</sup> El conjunto de análisis completo (FAS) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

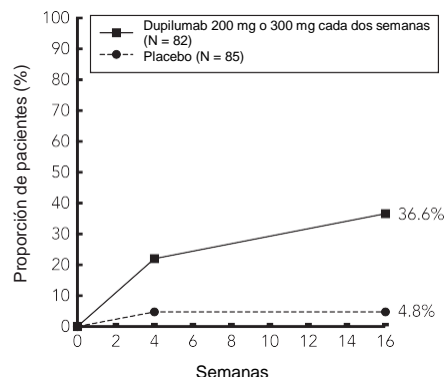
<sup>b</sup> Se definió a un paciente que respondió como un paciente con IGA 0 o 1 ("normal" o "prácticamente normal") con una reducción de  $\geq 2$  puntos en la escala de IGA que va del 0 al 4.

<sup>c</sup> Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o que les faltaban datos fueron considerados pacientes que no respondieron (59% y 21% en los grupos con placebo y con DUPIXENT, respectivamente).

<sup>d</sup> En la semana 0, los pacientes recibieron 400 mg (peso de inicio  $\geq 60$  kg) o 600 mg (peso de inicio  $< 60$  kg) de DUPIXENT.

Una mayor proporción de pacientes aleatorizados tratados con DUPIXENT logró una mejora en el NRS de prurito máximo, en comparación con aquellos tratados con placebo (definida como mejora de  $\geq 4$  puntos en la semana 4). Consulte la Figura 2.

**Figura 2: Proporción de pacientes adolescentes con mejora de  $\geq 4$  puntos en el valor de NRS de prurito máximo en el ensayo 6<sup>a</sup> (FAS)<sup>b</sup>**



<sup>a</sup> En los análisis principales de los criterios de valoración de eficacia, los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o que les faltaban datos se consideraron como pacientes que no respondieron.

<sup>b</sup> El conjunto de análisis completo (FAS) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

#### Niños con dermatitis atópica (6 a 11 años de edad)

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de DUPIXENT usado con CST concomitantes en pacientes pediátricos en un ensayo multicéntrico aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo (ensayo 8, NCT03345914) en 367 pacientes de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica definidos por una puntuación de IGA 4 (escala de 0 a 4), una puntuación del EASI  $\geq 21$  (escala de 0 a 72) y un área de superficie corporal involucrada mínima del  $\geq 15\%$ . Los pacientes elegibles que se inscribieron en este ensayo tuvieron previamente una respuesta inadecuada a los medicamentos tópicos. La inscripción se estratificó según el peso al inicio ( $< 30$  kg;  $\geq 30$  kg).

Los pacientes en el grupo tratado con DUPIXENT + CST cada cuatro semanas recibieron una dosis inicial de 600 mg en la día 1, seguida de 300 mg cada cuatro semanas desde la semana 4 hasta la semana 12, independientemente del peso. Los pacientes en el grupo tratado con DUPIXENT + CST cada dos semanas con un peso inicial de  $< 30$  kg recibieron una dosis inicial de 200 mg en la día 1, seguida de 100 mg cada dos semanas desde la semana 2 hasta la semana 14, y los pacientes con un peso inicial de  $\geq 30$  kg recibieron una dosis inicial de 400 mg en el día 1, seguida de 200 mg cada dos semanas desde la semana 2 hasta la semana 14. Los pacientes podían recibir tratamiento de rescate a criterio del investigador. Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate se consideraron como pacientes que no respondieron.

En el ensayo 8, la edad media fue de 8.5 años, el peso medio fue de 29.8 kg, el 50% de los pacientes fueron mujeres, el 69% de los pacientes fueron blancos, el 17% fueron negros y el 8% fueron asiáticos. Al inicio, el área de superficie corporal involucrada media era del 58% y el 17% había recibido inmunosupresores sistémicos no esteroideos previamente. Además, al inicio, la puntuación media del EASI era de 37.9 y el promedio semanal de la peor puntuación diaria de picazón era de 7.8 en una escala de 0 a 10. En general, el 92% de los pacientes padecía al menos una afección alérgica comórbida, el 64% padecía alergias alimentarias, el 63% padecía otras alergias, el 60% padecía rinitis alérgica y el 47% padecía asma.

El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes con una IGA 0 (normal) o 1 (prácticamente normal) en la semana 16. Otros resultados evaluados incluyeron la proporción de pacientes con EASI-75 o EASI-90 (mejora de al menos un 75% o un 90% del EASI desde el inicio, respectivamente) y una reducción de la picazón medida por el NRS de prurito máximo (mejora  $\geq 4$  puntos).

En la Tabla 8 se presentan los resultados según los estratos de peso al inicio para los regímenes de dosis aprobados.

**Tabla 8: Resultados de eficacia de DUPIXENT con CST concomitantes en el ensayo 8 en la semana 16 (FAS)<sup>a</sup>**

	300 mg de DUPIXENT cada cuatro semanas <sup>a</sup> + CST (N = 61)	Placebo + CST (N = 61)	200 mg de DUPIXENT cada dos semanas <sup>a</sup> + CST (N = 59)	Placebo + CST (N = 62)
	$< 30$ kg	$< 30$ kg	$\geq 30$ kg	$\geq 30$ kg
IGA 0 o 1 <sup>b,c</sup>	30%	13%	39%	10%
EASI-75 <sup>c</sup>	75%	28%	75%	26%
EASI-90 <sup>c</sup>	46%	7%	36%	8%
Valor de NRS de prurito máximo (mejora $\geq 4$ puntos) <sup>c</sup>	54%	12%	61%	13%

<sup>a</sup> El conjunto de análisis completo (FAS) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

<sup>b</sup> Se definió a un paciente que respondió como un paciente con IGA 0 o 1 ("normal" o "prácticamente normal").

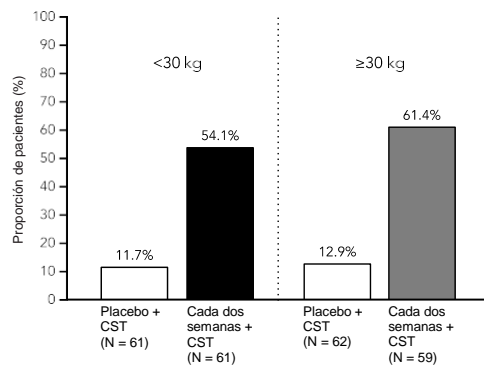
<sup>c</sup> Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o que les faltaban datos se consideraron como pacientes que no respondieron.

<sup>d</sup> En el día 1, los pacientes recibieron 600 mg de DUPIXENT.

<sup>e</sup> En el día 1, los pacientes recibieron 200 mg (peso de inicio  $\geq 30$  kg) o 400 mg (peso de inicio  $< 30$  kg) de DUPIXENT.

Una mayor proporción de pacientes aleatorizados tratados con DUPIXENT + CST logró una mejora en el NRS de prurito máximo, en comparación con aquellos tratados con placebo + CST (definida como mejora de  $\geq 4$  puntos en la semana 16). Consulte la Figura 3.

**Figura 3: Proporción de pacientes pediátricos con mejora de  $\geq 4$  puntos en el valor de NRS de prurito máximo en la semana 16 en el ensayo 8<sup>a</sup> (FAS)<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> En los análisis principales de los criterios de valoración de eficacia, los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o que les faltaban datos se consideraron como pacientes que no respondieron.

<sup>b</sup> El conjunto de análisis completo (FAS) incluye a todos los pacientes aleatorizados.

### 13.2 Asma

El programa de desarrollo para el asma incluyó tres ensayos multicéntricos, aleatorizados, de doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos (ensayos 1, 2 y 3 sobre AS) de 24 a 52 semanas de duración del tratamiento que inscribieron a un total de 2888 pacientes (de 12 años y más). Los pacientes inscritos en los ensayos 1 y 2 sobre AS debían tener antecedentes de 1 o más exacerbaciones de asma que requirieran tratamiento con corticosteroides sistémicos o una visita al departamento de emergencias u hospitalización para el tratamiento del asma en el año anterior al ingreso en el ensayo. Los pacientes inscritos en el ensayo 3 sobre AS debían tener dependencia de los corticosteroides orales diarios además del uso regular de corticosteroides inhalados en dosis altas más controladores adicionales. En los 3 ensayos, se inscribió a los pacientes sin requerir un recuento inicial mínimo de eosinófilos en sangre. En los ensayos 2 y 3 sobre AS, se excluyeron los pacientes con un nivel de eosinófilos en sangre durante la selección de  $>1500$  células/mcl ( $<1.3\%$ ). DUPIXENT se administró como complemento al tratamiento de base para el asma. Los pacientes continuaron con el tratamiento de base para el asma durante la duración de los estudios, excepto en el ensayo 3 sobre AS, en el que la dosis de economizadores de corticosteroides orales (OCS) se redujo como se describe más adelante.

#### Ensayo 1 sobre AS

El ensayo 1 sobre AS fue un estudio de dosis variable de 24 semanas que incluyó 776 pacientes (de 18 años o más). Se evaluó DUPIXENT en comparación con placebo en pacientes adultos con asma moderada a grave que recibían un corticosteroide inhalado de dosis media o alta y un agonista beta de acción prolongada. Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran 200 mg (N = 150) o 300 mg (N = 157) de DUPIXENT cada dos semanas o 200 mg (N = 154) o 300 mg (N = 157) de DUPIXENT cada 4 semanas después de la dosis inicial de 400 mg, 600 mg o placebo (N = 158), respectivamente. El criterio de valoración principal fue el cambio medio desde el inicio hasta la semana 12 en FEV<sub>1</sub>(L) en pacientes con recuentos iniciales de eosinófilos en sangre  $\geq 300$  células/mcl. Otros criterios de valoración incluyeron el cambio porcentual desde el inicio en FEV<sub>1</sub> y la tasa anualizada de eventos de exacerbación grave del asma durante el período de tratamiento controlado con placebo de 24 semanas. Los resultados se evaluaron en la población general y en los subgrupos según el recuento inicial de eosinófilos en sangre ( $\geq 300$  células/mcl y  $<300$  células/mcl). Los criterios de valoración secundarios adicionales incluyeron tasas de respuesta en los puntajes informados por los pacientes en el Cuestionario de control del asma (ACQ-5) y el Cuestionario de calidad de vida del asma versión estandarizada (AQLQ(S)).

#### Ensayo 2 sobre AS

El ensayo 2 sobre AS fue un estudio de 52 semanas que incluyó 1902 pacientes (de 12 años o más). Se evaluó DUPIXENT en comparación con placebo en 107 pacientes adolescentes y 1795 pacientes adultos con asma moderada a grave que recibían un corticosteroide inhalado (ICS) de dosis media o alta y un mínimo de uno y hasta dos medicamentos controladores adicionales. Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran 200 mg (N=631) o 300 mg (N=633) de DUPIXENT cada dos semanas (o un placebo equivalente, ya sea 200 mg [N=317] o 300 mg [N=321] cada dos semanas) después de la dosis inicial de 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. Los criterios de valoración principales fueron la tasa anualizada de eventos de exacerbación grave durante el período controlado con placebo de 52 semanas y el cambio respecto del valor inicial en FEV<sub>1</sub> antes del broncodilatador en la semana 12 en la población general (no restringido por el recuento inicial mínimo de eosinófilos en sangre). Los criterios de valoración secundarios adicionales incluyeron tasas de exacerbación grave anualizadas y FEV<sub>1</sub> en pacientes con diferentes niveles iniciales de eosinófilos en sangre, así como tasas de respuesta en los puntajes de ACQ-5 y AQLQ(S).

#### Ensayo 3 sobre AS

El ensayo 3 sobre AS fue un estudio de reducción de corticosteroides orales de 24 semanas en 210 pacientes con asma que requirieron corticosteroides orales diarios además del uso regular de corticosteroides inhalados en dosis altas más un controlador adicional. Después de optimizar la dosis de OCS durante el período de selección, los pacientes recibieron 300 mg de DUPIXENT (N=103) o placebo (N=107) una vez cada dos semanas durante 24 semanas luego de una dosis inicial de 600 mg o placebo. Durante el estudio, los pacientes continuaron recibiendo el medicamento para el asma que ya tomaban; sin embargo, su dosis de OCS se redujo cada 4 semanas durante la fase de reducción de OCS (semanas 4 a 20), siempre que se mantuviera el control del asma. El criterio de valoración principal fue el porcentaje de reducción de la dosis de

corticosteroides orales en las semanas 20 a 24 en comparación con la dosis inicial, mientras se mantenía el control del asma en la población general (no restringido por el recuento inicial mínimo de eosinófilos en sangre). Los criterios de valoración secundarios adicionales incluyeron la tasa anualizada de eventos de exacerbación grave durante el período de tratamiento y la tasa de respuesta en los puntajes de ACQ-5 y AQLQ(S).

Las características demográficas y de referencia de estos 3 ensayos se proporcionan en la Tabla 9 a continuación.

**Tabla 9: Características demográficas y de referencia de los ensayos sobre asma**

Parámetro	Ensayo 1 (N = 776)	Ensayo 2 (N = 1902)	Ensayo 3 (N = 210)
Edad media (años) (DE)	49 (13)	48 (15)	51 (13)
% mujeres	63	63	61
% blancos	78	83	94
Duración del asma (años), media (± DE)	22 (15)	21 (15)	20 (14)
Nunca fumó (%)	77	81	81
Exacerbaciones medias en el año anterior (± DE)	2.2 (2.1)	2.1 (2.2)	2.1 (2.2)
Uso de alta dosis de ICS (%)	50	52	89
FEV <sub>1</sub> (L) antes de la dosis al inicio (± DE)	1.84 (0.54)	1.78 (0.60)	1.58 (0.57)
Media del porcentaje de FEV <sub>1</sub> esperado al inicio (%) (± DE)	61 (11)	58 (14)	52 (15)
% de reversibilidad (± DE)	27 (15)	26 (22)	19 (23)
% de historial médico de atopía General (% de AD, % de NP, % de AR)	73 (8, 11, 62)	78 (10, 13, 69)	72 (8, 21, 56)
Media de FeNO en ppb (± DE)	39 (35)	35 (33)	38 (31)
Media de IgE total en UI/ml (± DE)	435 (754)	432 (747)	431 (776)
Media de recuento inicial de eosinófilos en sangre (± DE)/mcl	350 (430)	360 (370)	350 (310)

ICS = corticosteroide inhalado; FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en 1 segundo; AD = dermatitis atópica; NP = poliposis nasal; AR = rinitis alérgica; FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico.

#### Exacerbaciones

Los ensayos 1 y 2 sobre AS evaluaron la frecuencia de las exacerbaciones graves del asma definidas como el deterioro del asma que requiere el uso de corticosteroides sistémicos durante, al menos, 3 días o la hospitalización o la visita a la sala de emergencias debido al asma que requirió corticosteroides sistémicos. En la población para el análisis principal (pacientes con un recuento inicial de eosinófilos en sangre  $\geq 300$  células/mcl en el ensayo 1 sobre AS y la población general en el ensayo 2 sobre AS), los pacientes que recibieron 200 mg o 300 mg de DUPIXENT cada dos semanas tuvieron reducciones significativas en la tasa de exacerbaciones del asma en comparación con los pacientes que recibieron placebo. En la población general del ensayo 2 sobre AS, la tasa de exacerbaciones graves fue de 0.46 y 0.52 para 200 mg de DUPIXENT cada dos semanas y 300 mg de DUPIXENT cada dos semanas, respectivamente, en comparación con las mismas tasas de placebo de 0.87 y 0.97. El índice de la tasa de exacerbaciones graves en comparación con el placebo fue de 0.52 (IC del 95%: 0.41, 0.66) y del 0.54 (IC del 95%: 0.43, 0.68) para 200 mg de DUPIXENT cada dos semanas y 300 mg de DUPIXENT cada dos semanas, respectivamente. Los resultados en pacientes con recuentos iniciales de eosinófilos en sangre  $\geq 300$  células/mcl en los ensayos 1 y 2 sobre AS se muestran en la Tabla 10.

Las tasas de respuesta según los recuentos iniciales de eosinófilos en sangre para el ensayo 2 sobre AS se muestran en la Figura 4. Los análisis de los subgrupos preseleccionados de los ensayos 1 y 2 sobre AS demostraron que hubo reducciones más altas en las exacerbaciones graves en pacientes con niveles iniciales de eosinófilos en sangre más altos. En el ensayo 2 sobre AS, las reducciones en las exacerbaciones fueron significativas en el subgrupo de pacientes con recuentos iniciales de eosinófilos en sangre  $\geq 150$  células/mcl. En pacientes con un recuento inicial de eosinófilos en sangre  $<150$  células/mcl, se observaron tasas de exacerbación graves similares entre los tratados con DUPIXENT y los tratados con placebo.

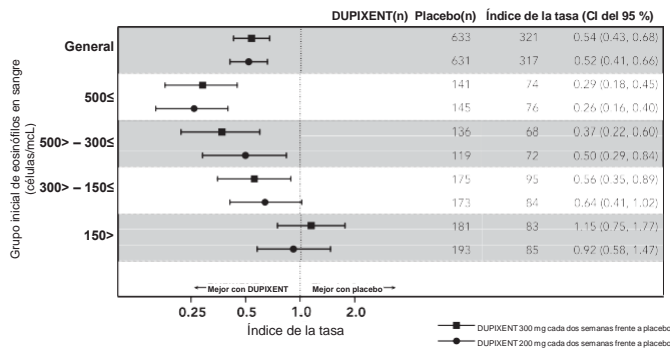
En el ensayo 2 sobre AS, el índice estimado de la tasa de exacerbaciones que llevaron a hospitalizaciones o visitas a la sala de emergencias frente a la del grupo tratado con placebo fue de 0.53 (IC del 95%: 0.28, 1.03) y del 0.74 (IC del 95%: 0.32, 1.70) con 200 mg o 300 mg de DUPIXENT cada dos semanas, respectivamente.



Tabla 10: Tasa de exacerbaciones graves en los ensayos 1 y 2 sobre AS

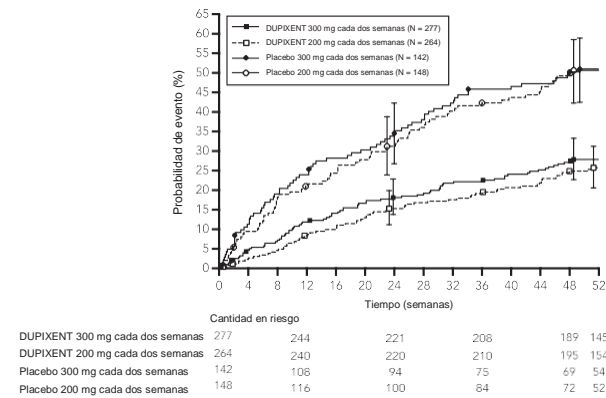
Ensayo	Tratamiento	Recuento inicial de EOS en sangre $\geq 300$ células/mcl (población para el análisis principal, ensayo 1)		
		N	Tasa (IC del 95%)	Índice de la tasa (IC del 95%)
Ensayo 1 sobre AS	DUPIXENT 200 mg cada dos semanas	65	0.30 (0.13, 0.68)	0.29 (0.11, 0.76)
	DUPIXENT 300 mg cada dos semanas	64	0.20 (0.08, 0.52)	0.19 (0.07, 0.56)
	Placebo	68	1.04 (0.57, 1.90)	
Ensayo 2 sobre AS	DUPIXENT 200 mg cada dos semanas	264	0.37 (0.29, 0.48)	0.34 (0.24, 0.48)
	Placebo	148	1.08 (0.85, 1.38)	
	DUPIXENT 300 mg cada dos semanas	277	0.40 (0.32, 0.51)	0.33 (0.23, 0.45)
	Placebo	142	1.24 (0.97, 1.57)	

Figura 4: Riesgo relativo en la tasa de eventos anualizados de exacerbaciones graves en el recuento inicial de eosinófilos en sangre (células/mcl) en el ensayo 2 sobre AS



El tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación fue más prolongado para los pacientes que recibieron DUPIXENT en comparación con placebo en el ensayo 2 sobre AS (Figura 5).

Figura 5: Curva de incidencia de Kaplan-Meier para el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación grave en pacientes con recuentos iniciales de eosinófilos en sangre  $\geq 300$  células/mcl (ensayo 2 sobre AS)<sup>a</sup>



<sup>a</sup> En el momento del cierre de la base de datos, no todos los pacientes habían completado la semana 52.

**Función pulmonar**

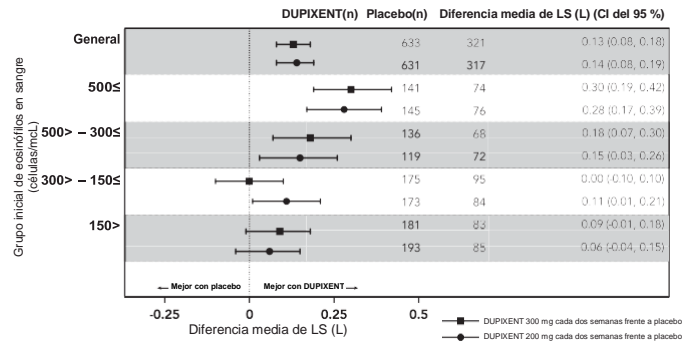
Se observaron aumentos significativos en el FEV1 antes del broncodilatador en la semana 12 para los ensayos 1 y 2 sobre AS en las poblaciones para análisis principales (pacientes con un recuento inicial de eosinófilos en sangre  $\geq 300$  células/mcl en el ensayo 1 sobre AS y la población general en el ensayo 2 sobre AS). En la población general del ensayo 2 sobre AS, el cambio medio de LS del FEV1 desde el inicio fue de 0.32 L (21%) y 0.34 L (23%) para 200 mg de DUPIXENT cada dos semanas y 300 mg de DUPIXENT cada dos semanas, respectivamente, en comparación con los mismos cambios medios de placebo de 0.18 L (12%) y 0.21 L (14%). La diferencia media de tratamiento frente a la del placebo fue de 0.14 L (IC del 95%: 0.08, 0.19) y de 0.13 L (IC del 95%: 0.08, 0.18) para 200 mg de DUPIXENT cada dos semanas y 300 mg de DUPIXENT cada dos semanas, respectivamente. Los resultados en pacientes con recuentos iniciales de eosinófilos en sangre  $\geq 300$  células/mcl en los ensayos 1 y 2 sobre AS se muestran en la Tabla 11.

Las mejoras en el FEV1 según los recuentos iniciales de eosinófilos en sangre para el ensayo 2 sobre AS se muestran en la Figura 6. Los análisis de los subgrupos de los ensayos 1 y 2 sobre AS demostraron una mejora más alta en pacientes con niveles iniciales de eosinófilos en sangre más altos.

Tabla 11: Cambio medio desde el inicio y frente a placebo en el FEV1 antes del broncodilatador en la semana 12 en los ensayos 1 y 2 sobre AS

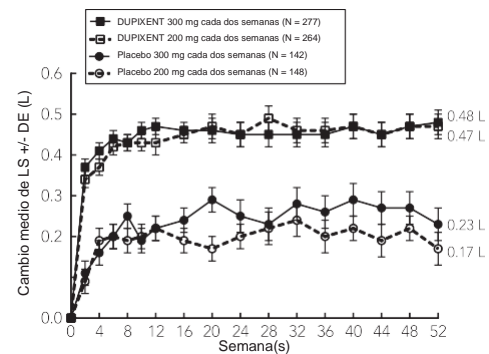
Ensayo	Tratamiento	Recuento inicial de EOS en sangre $\geq 300$ células/mcl (población para el análisis principal, ensayo 1)		
		N	Cambio medio de LS desde el inicio L (%)	Diferencia media de LS frente a placebo (IC del 95%)
Ensayo 1 sobre AS	DUPIXENT 200 mg Q2W	65	0.43 (25.9)	0.26 (0.11, 0.40)
	DUPIXENT 300 mg cada dos semanas	64	0.39 (25.8)	0.21 (0.06, 0.36)
	Placebo	68	0.18 (10.2)	
Ensayo 2 sobre AS	DUPIXENT 200 mg Q2W	264	0.43 (29.0)	0.21 (0.13, 0.29)
	Placebo	148	0.21 (15.6)	
	DUPIXENT 300 mg cada dos semanas	277	0.47 (32.5)	0.24 (0.16, 0.32)
	Placebo	142	0.22 (14.4)	

Figura 6: Diferencia media de LS en el cambio desde el inicio frente al placebo hasta la semana 12 en el FEV1 antes del broncodilatador en los recuentos iniciales de eosinófilos en sangre (células/mcl) en el ensayo 2 sobre AS



Los cambios medios del FEV1 con el tiempo en el ensayo 2 sobre AS se muestran en la Figura 7.

Figura 7: Cambio medio desde el inicio en el FEV1 (L) antes del broncodilatador con el tiempo en pacientes con recuentos iniciales de eosinófilos en sangre  $\geq 300$  células/mcl (ensayo 2 sobre AS)



**Criterios de valoración secundarios adicionales**

Se evaluaron los ACQ-5 y AQLQ(S) en el ensayo 2 sobre AS a las 52 semanas. La tasa de respuesta se definió como una mejora en el puntaje de 0.5 o más (rango de escala 0 a 6 para el ACQ-5 y 1 a 7 para el AQLQ(S)).

- La tasa de los que respondieron el ACQ-5 para 200 mg y 300 mg de DUPIXENT cada dos semanas en la población general fue del 69% frente al 62% para placebo (razón de posibilidades de 1.37; IC del 95%: 1.01, 1.86) y del 69% frente al 63% para placebo (razón de posibilidades de 1.28; IC del 95%: 0.94, 1.73), respectivamente, y las tasas de los que respondieron el AQLQ(S) fueron del 62% frente al 54% para placebo (razón de posibilidades de 1.61; IC del 95%: 1.17, 2.21) y del 62% frente al 57% para placebo (razón de posibilidades de 1.33; IC del 95%: 0.98, 1.81), respectivamente.
- La tasa de los que respondieron el ACQ-5 para 200 mg y 300 mg de DUPIXENT cada dos semanas en pacientes con recuentos iniciales de eosinófilos en sangre  $\geq 300$  células/mcl fue del 75% frente al 67% para placebo (razón de posibilidades: 1.46; IC del 95%: 0.90, 2.35) y del 71% frente al 64% para placebo (razón de posibilidades: 1.39; IC del 95%: 0.88, 2.19), respectivamente, y las tasas de los que respondieron el AQLQ(S) fueron del 71% frente al 55% para placebo.

### Reducción de corticosteroides orales (ensayo 3 sobre AS)

El ensayo 3 sobre AS evaluó el efecto de DUPIXENT en la reducción del uso de corticosteroides orales de mantenimiento. La dosis media inicial de corticosteroides orales fue de 12 mg en el grupo que recibió placebo y de 11 mg en el grupo que recibió DUPIXENT. El criterio de valoración principal fue el porcentaje de reducción desde el inicio de la dosis final de corticosteroides orales en la semana 24 mientras se mantuvo el control del asma.

En comparación con el grupo que recibió placebo, los pacientes que recibieron DUPIXENT lograron mayores reducciones en la dosis diaria de corticosteroides orales de mantenimiento, mientras se mantuvo el control del asma. La media del porcentaje de reducción en la dosis diaria de OCS desde el inicio fue del 70% (mediana del 100%) en pacientes que recibieron DUPIXENT (IC del 95%: Se observaron reducciones del 50% o más en la dosis de OCS en 82 pacientes (el 80%) que recibieron DUPIXENT en comparación con 57 pacientes (el 53%) que recibieron placebo. La proporción de pacientes con una media de dosis final menor que 5 mg en la semana 24 fue del 72% para DUPIXENT y del 37% para placebo (razón de posibilidades de 4.48; IC del 95%: 2.39, 8.39). Un total de 54 pacientes (el 52%) que recibieron DUPIXENT frente a 31 pacientes (el 29%) en el grupo de tratamiento con placebo tuvieron una reducción del 100% en su dosis de OCS.

En este ensayo de 24 semanas, las exacerbaciones del asma (definidas como un aumento temporal en la dosis de corticosteroides orales durante, al menos, 3 días) fueron menores en los pacientes que recibieron DUPIXENT en comparación con los que recibieron placebo (tasa anualizada de 0.65 y 1.60 para el grupo tratado con DUPIXENT y para el grupo tratado con placebo, respectivamente; índice de la tasa de 0.41 [IC del 95%: 0.26, 0.63]) y la mejora en el FEV<sub>1</sub> antes del broncodilatador desde el inicio hasta la semana 24 fue mayor en los pacientes que recibieron DUPIXENT en comparación con los que recibieron placebo (diferencia media de LS para DUPIXENT frente a placebo de 0.22 L [IC del 95%: 0.09 a 0.34 L]). Los efectos sobre la función pulmonar y sobre la reducción de esteroides orales y la exacerbación fueron similares independientemente de los niveles iniciales de eosinófilos en sangre. En el ensayo 3 sobre AS, también se evaluaron los ACQ-5 y AQLQ(S); estos mostraron mejoras similares a las del ensayo 2 sobre AS.

### 14.3 Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

El programa de desarrollo para la rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) incluyó dos estudios multicéntricos, aleatorizados, de doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos (ensayo 1 sobre RSCcPN y ensayo 2 sobre RSCcPN) en 724 pacientes de 18 años y más con terapia de base con corticosteroides intranasales (CIN). Estos estudios incluyeron a pacientes con RSCcPN a pesar de haber recibido una cirugía nasosinusal o un tratamiento con corticosteroides sistémicos, o bien que no hayan sido elegibles para recibir o hayan sido intolerantes a los corticosteroides sistémicos en los últimos dos años. No se incluyeron pacientes con rinosinusitis crónica sin poliposis nasal en estos ensayos. Se permitió el rescate con corticosteroides sistémicos o cirugía durante los estudios según los criterios del investigador. En el ensayo 1 sobre RSCcPN, se aleatorizó a un total de 276 pacientes para que recibieran 300 mg de DUPIXENT (N = 143) o placebo (N = 133) semana de por medio durante 24 semanas. En el ensayo 2 sobre RSCcPN, se aleatorizó a 448 pacientes para que recibieran 300 mg de DUPIXENT (N = 150) semana de por medio durante 52 semanas, 300 mg de DUPIXENT (N = 145) semana de por medio hasta la semana 24 seguido de 300 mg de DUPIXENT cada 4 semanas hasta la semana 52, o placebo (N = 153). Todos los pacientes mostraron evidencia de opacificación sinusal en la puntuación Lund Mackay (LMK) de la TAC sinusal y del 73% al 90% de los pacientes tuvieron opacificación de todos los senos. Se estratificó a los pacientes según sus antecedentes de cirugías previas y asma comórbida/enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorio no esteroideo (AINE-ERE). Un total del 63% de los pacientes informaron cirugía sinusal previa, con una cantidad media de 2.0 de cirugías previas, el 74% usó corticosteroides sistémicos durante los dos años anteriores con una cantidad media de 1.6 lapsos de corticosteroides sistémicos en los dos años anteriores, el 59% tenía asma comórbida, y el 28% tenía AINE-ERE.

Los criterios de valoración de eficacia principales fueron el cambio desde el inicio hasta la semana 24 en la puntuación de poliposis nasal bilateral detectada por endoscopia (NPS; escala de 0 a 8) según la puntuación de los lectores centrales sin información, y el cambio desde el inicio hasta la semana 24 en la puntuación de congestión/obstrucción nasal promedio durante 28 días (CN; escala de 0 a 3), según lo determinaron los pacientes que tienen un registro diario. Para los NPS, los pólipos de cada lado de la nariz se clasificaron según una escala categórica (0 = sin pólipos; 1 = pólipos pequeños en el meato medio que no pasan por debajo del borde inferior del comete medio; 2 = pólipos que no pasan el borde superior del comete medio; 3 = pólipos grandes que alcanzan el borde inferior del comete inferior o pólipos intermedios en la mitad del comete; 4 = pólipos grandes que obstruyen completamente la cavidad nasal inferior). La puntuación total fue la suma de las puntuaciones de la derecha y de la izquierda. La congestión nasal fue clasificada diariamente por pacientes en una escala de gravedad categórica de va del 0 al 3 (0 = sin síntomas; 1 = síntomas leves; 2 = síntomas moderados; 3 = síntomas graves).

Tabla 13: Resultados de los criterios de evaluación principales en ensayos sobre RSCcPN

	Ensayo 1 sobre RSCcPN				Ensayo 2 sobre RSCcPN					
	Placebo (n = 133)	DUPIXENT 300 mg cada dos semanas (n = 143)	Diferencia media de LS frente a placebo (IC del 95%)		Placebo (n = 153)	DUPIXENT 300 mg cada dos semanas (n = 295)	Diferencia media de LS frente a placebo (IC del 95%)			
<b>Criterios de valoración principales en la semana 24</b>										
<b>Puntuaciones</b>	<b>Valor inicial medio</b>	<b>Cambio medio de LS</b>	<b>Valor inicial medio</b>	<b>Cambio medio de LS</b>	<b>Valor inicial medio</b>	<b>Cambio medio de LS</b>	<b>Valor inicial medio</b>	<b>Cambio medio de LS</b>		
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)
CN	2.45	-2.06	2.26	-1.34	-0.89 (-1.07, -0.71)	2.38	-0.38	2.46	-1.25	-0.87 (-1.03, -0.71)

Una reducción en la puntuación indica una mejora.

NPS = puntuación de poliposis nasal; CN = congestión/obstrucción nasal

En ambos estudios, el criterio de valoración secundario clave de la semana 24 incluyó el cambio con respecto al valor inicial en lo siguiente: Puntuación Lund-Mackay (LMK) de la TAC sinusal, pérdida diaria de olfato, y cuestionario de resultados nasosinuales de 22 ítems (SNOT-22). La puntuación (LMK) de la TAC sinusal evaluó la opacificación de los senos usando una escala del 0 al 2 (0 = normal; 1 = opacificación parcial; 2 = opacificación total) para obtener una puntuación máxima de 12 por lado y una puntuación total máxima de 24 (las puntuaciones más altas indican más opacificación). La pérdida del olfato fue clasificada por los pacientes de manera razonable todas las mañanas en una escala del 0 al 3 (0 = sin síntomas, 1 = síntomas leves; 2 = síntomas moderados, 3 = síntomas severos). El SNOT-22 incluye 22 ítems que evalúan los síntomas y el impacto de los síntomas asociados a la RSCcPN, clasificando a cada ítem de 0 (sin problema) a 5 (el peor problema que pueda existir) con una puntuación global que va de 0 a 110. El SNOT-22 tuvo un período de evocación de 2 semanas. En los resultados agrupados de la eficacia, se evaluó la reducción en la proporción de pacientes rescatados con corticosteroides sistémicos o cirugía nasosinusal (hasta la semana 52).

Las características demográficas y de referencia de estos 2 ensayos se proporcionan en la Tabla 12 a continuación.

Tabla 12: características demográficas y de referencia de los ensayos sobre RSCcPN

Parámetro	Ensayo 1 (N = 276) sobre RSCcPN	Ensayo 1 (N = 276) sobre RSCcPN
Edad media (años) (DE)	50 (13)	52 (12)
% de sexo masculino	57	62
Duración media de RSCcPN (años) (DE)	11 (9)	11 (10)
Pacientes con ≥1 cirugía previa (%)	72	58
Pacientes que usaron corticosteroides sistémicos en los 2 años anteriores (%)	65	80
NPS bilateral media detectada por endoscopia <sup>a</sup> (DE), escala de 0 a 8	5.8 (1.3)	6.1 (1.2)
Puntuación media de congestión nasal (NC) <sup>a</sup> (DE), escala de 0 a 3	2.4 (0.6)	2.4 (0.6)
Puntuación total media (LMK) de la TAC sinusal <sup>a</sup> (DE), escala de 0 a 24	19 (4.4)	18 (3.8)
Puntuación media de pérdida del olfato <sup>a</sup> (AM), (DE), escala de 0 a 3	2.7 (0.5)	2.8 (0.5)
Puntuación total media del SNOT-22 <sup>a</sup> (DE), escala de 0 a 110	49.4 (20.2)	51.9 (20.9)
Media de eosinófilos en sangre (células/mcl) (DE)	440 (330)	430 (350)
Media de IgE total en UI/ml (DE)	212 (276)	240 (342)
Historial médico de atopía, % general	75	82
Asma (%)	58	60
AINE-ERE (%)	30	27

<sup>a</sup> Las puntuaciones más altas indican mayor gravedad de la enfermedad.

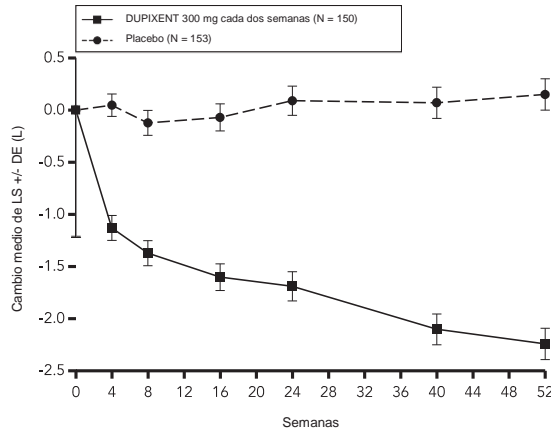
DE = desviación estándar; AM = por la mañana; NPS = puntuación de poliposis nasal; SNOT-22 = cuestionario de resultados nasosinuales de 22 ítems; AINE-ERE = asma/enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorio no esteroideo

Respuesta clínica (ensayo 1 sobre RSCcPN y ensayo 2 sobre RSCcPN)

Los resultados de los criterios de evaluación principales en los estudios sobre RSCcPN se presentan en la Tabla 13.

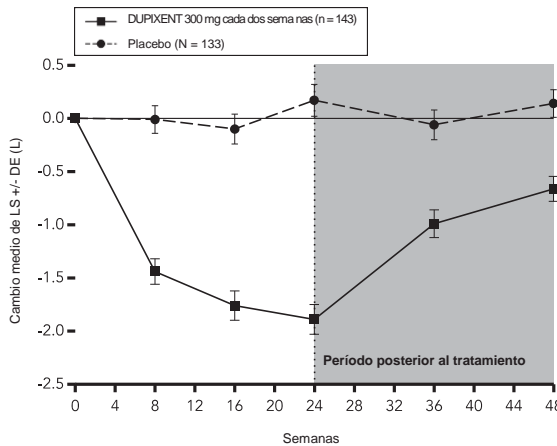
Se observó una eficacia estadísticamente significativa en el ensayo 2 sobre RSCcPN con respecto a la mejora en la NPS bilateral detectada por endoscopia en la semana 24 y en la semana 52 (consulte la Figura 8).

**Figura 8: Cambio medio de LS desde el inicio en la puntuación de pólipos nasales (NPS) bilateral hasta la semana 52 en la población ITT del ensayo 2 sobre RSCcPN**



Se observaron resultados similares en el ensayo 1 sobre RSCcPN en la semana 24. En el periodo posterior al tratamiento, cuando los pacientes no recibían DUPIXENT, el efecto del tratamiento se redujo con el tiempo (consulte la Figura 9).

**Figura 9: Cambio medio de LS desde el inicio en la puntuación de pólipos nasales bilaterales (NPS) hasta la semana 48 en la población ITT del ensayo 1 sobre RSCcPN**



En la semana 52, la diferencia media de LS para la congestión nasal en el grupo tratado con DUPIXENT frente al grupo tratado con placebo fue de -0.98 (IC del 95%: -1.17, -0.79). En ambos estudios, se observaron mejoras importantes en la congestión nasal a partir de la primera evaluación en la semana 4. La diferencia de la media de LS para la congestión nasal en la semana 4 en el grupo tratado con DUPIXENT frente al grupo tratado con placebo fue de -0.41 (IC del 95%: -0.52, -0.30) en el ensayo 1 sobre RSCcPN y -0.37 (IC del 95%: -0.46, -0.27) en el ensayo 2 sobre RSCcPN.

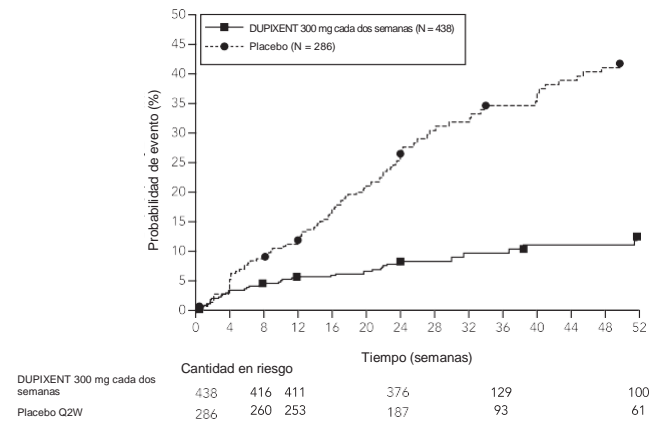
Se observó una disminución importante en la puntuación LMK de la TAC sinusal. La diferencia media de LS para la puntuación LMK de la TAC sinusal en la semana 24 en el grupo tratado con DUPIXENT frente al grupo tratado con placebo fue de -7.44 (IC del 95%: -8.35, -6.53) en el ensayo 1 sobre RSCcPN y -5.13 (IC del 95%: -5.80, -4.46) en el ensayo 2 sobre RSCcPN. En la semana 52, en el ensayo 2 sobre RSCcPN, la diferencia media de LS para la puntuación LMK de la TAC sinusal en el grupo tratado con DUPIXENT frente al grupo tratado con placebo fue de -6.94 (IC del 95%: -7.87, -6.01).

Dupilumab mejoró significativamente la pérdida del olfato en comparación con el placebo. La diferencia de la media de LS para la pérdida del olfato en la semana 24 en el grupo tratado con DUPIXENT frente al grupo tratado con placebo fue de -1.12 (IC del 95%: -1.31, -0.93) en el ensayo 1 sobre RSCcPN y -0.98 (CI del 95%: -1.15, -0.81) en el ensayo 2 sobre RSCcPN. En la semana 52, la diferencia de la media de LS para la pérdida del olfato en el grupo tratado con DUPIXENT frente al grupo tratado con placebo fue de -1.10 (IC del 95%: -1.31, -0.89). En ambos estudios, se observaron mejoras importantes en la gravedad de la pérdida del olfato diaria a partir de la primera evaluación en la semana 4.

Dupilumab disminuyó significativamente los síntomas nasosinusales según la medición del SNOT-22 en comparación con el placebo. La diferencia de la media de LS para el SNOT-22 en la semana 24 en el grupo tratado con DUPIXENT frente al grupo tratado con placebo fue de -21.12 (IC del 95%: -25.17, -17.06) en el ensayo 1 sobre RSCcPN y -17.36 (CI del 95%: -20.87, -13.85) en el ensayo 2 sobre RSCcPN. En la semana 52, la diferencia media de LS en el grupo tratado con DUPIXENT frente al grupo tratado con placebo fue de -20.96 (IC del 95%: -25.03, -16.89).

En el análisis conjunto adaptado a la multiplicidad especificada previamente de los dos estudios, el tratamiento con DUPIXENT generó una reducción importante del uso de corticosteroides sistémicos y la necesidad de una cirugía nasosinusal frente al placebo (HR de 0.24; IC del 95%: 0.17, 0.35) (consulte la Figura 10). La proporción de pacientes que necesitaron corticosteroides sistémicos se redujo un 74% (HR de 0.26; IC del 95%: 0.18, 0.38). La cantidad total de lapsos de corticosteroides sistémicos por año se redujo un 75% (RR de 0.25; IC del 95%: 0.17, 0.37). La proporción de pacientes que necesitaron cirugía se redujo un 83% (HR de 0.17; IC del 95%: 0.07, 0.46).

**Figura 10: Curva de Kaplan Meier para el tiempo transcurrido hasta el primer uso de corticosteroides sistémicos o cirugía nasosinusal durante el periodo de tratamiento: población ITT del ensayo 1 sobre RSCcPN y el ensayo 2 sobre RSCcPN agrupados**



Los efectos de DUPIXENT en los criterios de valoración principales de la NPS y la congestión nasal y el criterio de valoración secundario clave de la puntuación LMK de la TAC sinusal fueron consistentes en pacientes con y sin cirugía previa.

En pacientes con asma comórbida, las mejoras en FEV<sub>1</sub> antes del broncodilatador fueron similares a las de los pacientes del programa para el asma.

## 16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### 16.1 Suministro

DUPIXENT (dupilumab) inyección es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a amarillenta pálida, que se suministra en jeringas precargadas de dosis única con protector de aguja o en plumas precargadas. Cada jeringa precargada con protector de aguja está diseñada para administrar 300 mg de DUPIXENT en 2 ml (NDC 0024-5914-00) o 200 mg de DUPIXENT en una solución de 1.14 ml (NDC 0024-5918-00). Cada pluma precargada está diseñada para administrar 300 mg de DUPIXENT en una solución de 2 ml (NDC 0024-5915-00).

DUPIXENT se encuentra disponible en cajas que contienen 2 jeringas precargadas con protector de aguja o 2 plumas precargadas.

Tamaño del paquete	Jeringa precargada de 300 mg/2 ml con protector de aguja	Jeringa precargada de 200 mg/1.14 ml con protector de aguja
Paquete de 2 jeringas	NDC 0024-5914-01	NDC 0024-5918-01

Tamaño del paquete	Pluma precargada de 300 mg/2 ml
Paquete de 2 plumas	NDC 0024-5915-02

### 16.2 Almacenamiento y manipulación

DUPIXENT es estéril y no contiene conservantes. Elimine todas las partes no utilizadas. Almacene refrigerado a una temperatura entre 36 °F y 46 °F (entre 2 °C y 8 °C) en la caja original para protegerlo de la luz.

Si es necesario, DUPIXENT puede mantenerse a temperatura ambiente de hasta 77 °F (25 °C) durante un máximo de 14 días. No almacene por encima de los 77 °F (25 °C). Una vez que se retire del refrigerador, DUPIXENT debe utilizarse dentro de los 14 días o desecharse.

No exponga DUPIXENT al calor ni a la luz solar directa.

NO congelar. NO agitar.

## 17 INFORMACIÓN DE CONSULTA PARA PACIENTES

Recomiéndele al paciente que lea las etiquetas para los pacientes aprobadas por la FDA (Información para el paciente e Instrucciones de uso).

### Registro durante el embarazo

Hay un registro de exposición durante el embarazo que controla los resultados en mujeres expuestas a DUPIXENT durante el embarazo. Recomendamos la participación en el registro y aconsejamos a los pacientes cómo pueden inscribirse [consulte la sección *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

### Instrucciones de administración

Bríndeles a los pacientes o cuidadores una capacitación adecuada sobre la técnica apropiada de inyección subcutánea, incluida la técnica aséptica, y sobre la preparación y la administración de DUPIXENT antes de su uso. Aconsejamos a los pacientes seguir las recomendaciones para la eliminación de material punzocortante (consulte la sección *Instrucciones de uso*).

### Hipersensibilidad

Recomiéndeles a los pacientes que interrumpan el uso de DUPIXENT y obtengan atención médica de inmediato si experimentan cualquier síntoma de reacciones de hipersensibilidad sistémica [consulte la sección *Advertencias y precauciones* (5.1)].

#### Conjuntivitis y queratitis

Recomiéndeles a los pacientes que consulten a su proveedor de atención médica si se desarrollan nuevos síntomas en los ojos o empeoran los existentes [consulte la sección *Advertencias y precauciones* (5.2)].

#### Afecciones eosinofílicas

Recomiende a los pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si tienen características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistentes con granulomatosis eosinofílica con poliangitis [consulte la sección *Advertencias y precauciones* (5.3)].

#### No se administra para síntomas de asma aguda o enfermedad en deterioro

Informe a los pacientes que DUPIXENT no trata los síntomas de asma aguda ni las exacerbaciones agudas. Informe a los pacientes que deben consultar al médico si el asma sigue fuera de control o empeora después de iniciar el tratamiento con DUPIXENT [consulte la sección *Advertencias y precauciones* (5.4)].

#### Reducción de la dosis de corticosteroides

Infórmeles a los pacientes que no deben interrumpir los corticosteroides sistémicos o inhalados, excepto bajo la supervisión directa de un médico. Infórmeles a los pacientes que la reducción de la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémicos o desenmascaramiento de afecciones previamente suprimidas mediante el tratamiento sistémico con corticosteroides [consulte la sección *Advertencias y precauciones* (5.5)].

#### Pacientes con asma comórbida

Recomiéndeles a los pacientes con dermatitis atópica o RSCcPN que tengan asma comórbida que no modifiquen ni interrumpan sus tratamientos contra el asma sin consultar con sus médicos [consulte la sección *Advertencias y precauciones* (5.6)].

**REGENERON SANOFI GENZYME** 

Fabricado por:

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Tarrytown, NY 10591

N.º de licencia en los EE. UU. 1760

Comercializado por:

sanofi-aventis U.S. LLC (Bridgewater, NJ 08807) y

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Tarrytown, NY 10591)

DUPIXENT® es una marca comercial registrada de Sanofi Biotechnology.

© 2020 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. / sanofi-aventis U.S. LLC. Todos los derechos reservados.

DUP.20.06.0396