

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dupilixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dupilumab 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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

Dupilumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der an die Alpha-Untereinheit des Interleukin(IL)-4-Rezeptors bindet, wodurch die IL-4/IL-13-Signalwege gehemmt werden. Er wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) produziert.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit, die keine sichtbaren Partikel aufweist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Atopische Dermatitis

Dupilixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Asthma

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Atopische Dermatitis

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab beträgt bei erwachsenen Patienten 600 mg als Anfangsdosis (zwei Injektionen zu je

300 mg), gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen, als subkutane Injektion.

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

Bei Patienten, deren atopische Dermatitis nach 16 Behandlungswochen kein Ansprechen aufweist, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen. Einige Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 16 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung profitieren.

Asthma

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

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

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

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

Versäumte Dosen

Falls eine Dosis versäumt wird, ist diese so schnell wie möglich nachzuholen. Danach ist die Dosierung zum regulären planmäßigen Zeitpunkt wieder aufzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Körpergewicht

Es wird keine körperlengewichtsbezogene Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern mit atopischer Dermatitis unter 18 Jahren sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern unter 12 Jahren mit schwerem Asthma sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

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

Die Anfangsdosis von 600 mg ist in zwei Injektionen zu je 300 mg Dupilumab an zwei unterschiedlichen Injektionsstellen nacheinander zu verabreichen.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Biomarker der Typ-2-Inflammation können durch systemische Kortikosteroide unterdrückt werden. Dies sollte bei der Bestimmung des Typ-2-Status bei Patienten, die

auf orale Kortikosteroide eingestellt sind, berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1)

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Name und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit

Falls eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion (unmittelbar oder verzögert) auftritt, muss die Anwendung von Dupilumab sofort beendet und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Im Entwicklungsprogramm zu atopischer Dermatitis wurde nach der Anwendung von Dupilumab in sehr seltenen Fällen von Serumkrankheit/Serumkrankheit-ähnlichen Reaktionen berichtet. Eine nach Anwendung von Dupilumab auftretende anaphylaktische Reaktion wurde sehr selten im Rahmen des Asthma-Entwicklungsprogramms gemeldet (siehe Abschnitt 4.8).

Erkrankungen, die mit einer Eosinophilie einhergehen

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

Helminthose

Patienten mit einer bekannten Helminthose wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Dupilumab kann durch Hemmung der IL-4/IL-13-Signalwege die Immunantwort auf eine Helminthose beeinflussen. Patienten mit einer bestehenden Helminthose sind zu behandeln, bevor die Dupilumab-Therapie eingeleitet wird. Wenn der Patient sich während der Dupilumab-Therapie infiziert und nicht auf eine Behandlung gegen Helminthose anspricht, muss die Behandlung mit Dupilumab ausgesetzt werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Konjunktivitis-bezogene Ereignisse

Patienten, die unter der Dupilumab-Behandlung eine Konjunktivitis entwickeln und die nach der Standardbehandlung nicht abklingt, sollten sich einer ophthalmologischen Untersuchung unterziehen (Abschnitt 4.8).

Patienten mit atopischer Dermatitis und komorbidem Asthma

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

Impfungen

Lebendimpfstoffe und attenuierte Lebendimpfstoffe dürfen nicht zeitgleich mit Dupilumab angewendet werden, da die klinische Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen wurde. Immunantworten auf Tdap- und Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff wurden untersucht, siehe Abschnitt 4.5. Es wird empfohlen, vor der Behandlung mit Dupilumab den Impfstatus von Patienten hinsichtlich Impfungen mit Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen entsprechend den aktuellen Impfempfehlungen auf den neuesten Stand zu bringen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 300-mg-Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

Es ist nicht damit zu rechnen, dass sich Dupilumab auf die PK gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auswirkt. Ausgehend von der Populationsanalyse hatten häufig angewendete Begleitmedikationen keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dupi-

lumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Atopische Dermatitis

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Injektionsstelle, Konjunktivitis, Blepharitis und oraler Herpes. Im Entwicklungsprogramm zu atopischer Dermatitis wurde in sehr seltenen Fällen von Serumkrankheit/Serumkrankheit-ähnlichen Reaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

In den Monotherapie-Studien lag der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen bei 1,9% in der Placebo-Gruppe, bei 1,9% in der Gruppe, die Q2W (einmal alle zwei Wochen) mit Dupilumab 300 mg behandelt wurde und bei 1,5% in der Gruppe, die QW (einmal wöchentlich) mit Dupilumab 300 mg behandelt wurde. In der Studie mit begleitender topischer Kortikosteroid-(TCS-)Therapie lag der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen bei 7,6% in der Gruppe mit Placebo + TCS, bei 1,8% in der Gruppe mit Dupilumab 300 mg Q2W + TCS und bei 2,9% in der Gruppe mit Dupilumab 300 mg QW + TCS.

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Dupilumab wurde in vier randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien und einer Dosisfindungsstudie bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bewertet. In diesen fünf Studien wurden 1.689 Studienteilnehmer subkutan mit Dupilumab mit oder ohne begleitende TCS behandelt. Insgesamt wurden 305 Patienten mindestens ein Jahr lang mit Dupilumab behandelt.

In Tabelle 1 sind die in den klinischen Studien zu atopischer Dermatitis beobachteten Nebenwirkungen gemäß der Systemorganklasse und Häufigkeit anhand von folgenden Kategorien aufgeführt: Sehr häufig (≥ 1/10); Häufig (≥ 1/100, < 1/10); Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); Sehr selten (< 1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad geordnet.

Asthma

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste Nebenwirkung war ein Erythem an der Injektionsstelle. Eine anaphylaktische Reaktion wurde sehr selten im Rahmen des Asthma-Entwicklungsprogramms gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

In den Studien DRI12544 und QUEST betrug der Anteil an Patienten, welche die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen, 4,3 % in der Placebo-Gruppe, 3,2 % in der Gruppe mit Dupilumab 200 mg Q2W und 6,1 % in der Gruppe, die mit Dupilumab 300 mg Q2W behandelt wurde.

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Es wurden insgesamt 2.888 erwachsene und jugendliche Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma in drei randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Studien mit 24- bis 52-wöchiger Dauer beurteilt (DRI12544, QUEST und VENTURE). Von diesen Studienteilnehmern hatten 2.678 eine oder mehrere schwere Exazerbationen im Jahr vor der Studienaufnahme, trotz regelmäßiger Anwendung von inhalativen Kortikosteroiden in mittlerer bis hoher Dosierung plus einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie (DRI12544 und QUEST). Insgesamt 210 Patienten, die zur Asthmabehandlung auf orale Kortikosteroide angewiesen waren und zusätzlich hochdosierte inhalative Kortikosteroide plus bis zu zwei weitere Arzneimittel zur Erhaltungstherapie erhielten, wurden in die VENTURE-Studie eingeschlossen.

In Tabelle 2 sind die in den klinischen Studien zu Asthma beobachteten Nebenwirkungen gemäß der Systemorganklasse und Häufigkeit anhand von folgenden Kategorien aufgeführt: Sehr häufig (≥ 1/10); Häufig (≥ 1/100, < 1/10); Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); Sehr selten (< 1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad geordnet.

Tabelle 1: Liste der Nebenwirkungen bei atopischer Dermatitis

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Häufig	Konjunktivitis Oraler Herpes
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Häufig	Eosinophilie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Sehr selten	Serumkrankheit/Serumkrankheit-ähnliche Reaktionen
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	Kopfschmerzen
<i>Augenerkrankungen</i>	Häufig	Konjunktivitis allergisch Augenjucken Blepharitis
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle

Tabelle 2: Liste der Nebenwirkungen bei Asthma

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Sehr selten	Anaphylaktische Reaktion
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Sehr häufig Häufig Häufig Häufig	Erythem an der Injektionsstelle Ödem an der Injektionsstelle Schmerzen an der Injektionsstelle Jucken an der Injektionsstelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei den Indikationen atopische Dermatitis und Asthma

Überempfindlichkeit

Es wurden nach der Anwendung von Dupilumab sehr selten Fälle von Serumkrankheit/Serumkrankheit-ähnlichen Reaktionen und anaphylaktischen Reaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Konjunktivitis und Konjunktivitis-bezogene Ereignisse

Eine Konjunktivitis trat häufiger bei Patienten mit atopischer Dermatitis auf, die Dupilumab erhielten. Bei den meisten Patienten klang die Konjunktivitis während des Behandlungszeitraums ab bzw. war im Abklingen begriffen. Bei Asthmapatienten war die Häufigkeit einer Konjunktivitis gering und in den Gruppen mit Dupilumab und Placebo vergleichbar (siehe Abschnitt 4.4).

Eczema herpeticum

In den 16-wöchigen Monotherapie-Studien zu atopischer Dermatitis lag der Anteil der Patienten, bei denen ein Eczema herpeticum berichtet wurde, sowohl in den Dupilumab-Gruppen als auch in der Placebo-Gruppe bei < 1 %. In der 52-wöchigen Studie zu atopischer Dermatitis mit Dupilumab + TCS wurde ein Eczema herpeticum in der mit Dupilumab + TCS behandelten Gruppe bei 0,2 % der Patienten gemeldet und in der Gruppe mit Placebo + TCS bei 1,9 %.

Eosinophilie

Bei Patienten, die mit Dupilumab behandelt wurden, kam es im Schnitt zu einem größeren initialen Anstieg der Eosinophilenzahl gegenüber der Baseline (Ausgangswert) als bei Patienten, die Placebo erhielten. Während der Studienbehandlung gingen die

Eosinophilenzahlen annähernd auf die Ausgangswerte zurück.

Eine unter der Behandlung auftretende Eosinophilie (≥ 5.000 Zellen/μl) wurde bei < 2 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und < 0,5 % der Patienten unter Placebo berichtet.

Infektionen

In den 16-wöchigen Monotherapie-Studien zu atopischer Dermatitis lag der Anteil der Patienten, bei denen schwere Infektionen berichtet wurden, in der Placebo-Gruppe bei 1,0 % und in der Dupilumab-Gruppe bei 0,5 %. In der 52-wöchigen CHRONOS-Studie zu atopischer Dermatitis lag der Anteil der Patienten, bei denen schwerwiegende Infektionen berichtet wurden, in der Placebo-Gruppe bei 0,6 % und in der Dupilumab-Gruppe bei 0,2 %.

Immunogenität

Wie alle therapeutischen Proteine kann Dupilumab potenziell eine Immunogenität hervorrufen.

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

Etwa 6 % der Patienten mit atopischer Dermatitis oder Asthma, die Dupilumab 300 mg Q2W über 52 Wochen erhielten, entwickelten ADA gegen Dupilumab; ca. 2 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 2 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Etwa 9 % der Patienten mit Asthma, die Dupilumab 200 mg Q2W über 52 Wochen erhielten, entwickelten ADA gegen Dupilumab; ca. 4 % zeigten anhaltende ADA-

Reaktionen und ungefähr 4 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

In den 52-wöchigen Studien wurden auch ungefähr 5 % der Patienten in den Placebo-Gruppen positiv auf Antikörper gegen Dupilumab getestet; ca. 2 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und etwa 1 % wies neutralisierende Antikörper auf.

Weniger als 0,4 % der Patienten zeigten eine Reaktion mit hohem ADA-Titer, die mit einer verringerten Exposition und Wirksamkeit assoziiert war. Zudem trat bei einem Patienten eine Serumkrankheit und bei einem Patienten eine Serumkrankheit-ähnliche Reaktion auf (< 0,1 %), die mit hohen ADA-Titern assoziiert waren (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Insgesamt 107 Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit Asthma wurden in die 52-wöchige QUEST-Studie eingeschlossen. Das beobachtete Sicherheitsprofil war mit dem bei Erwachsenen vergleichbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Deutschland

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

Österreich

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Dupilumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der die Signalwege von Interleukin-4 und Interleu-

kin-13 hemmt. Den IL-4-Signalweg hemmt Dupilumab über den Typ-I-Rezeptor (IL-4R α / γ c) und sowohl den IL-4- als auch den IL-13-Signalweg über den Typ-II-Rezeptor (IL-4R α /IL-13R α). IL-4 und IL-13 sind wichtige Treiber von humanen Erkrankungen, denen eine Typ-2-Entzündung zugrunde liegt, wie atopische Dermatitis und Asthma. Durch Hemmung des IL-4-/IL-13-Signalwegs mit Dupilumab bei diesen Patienten kommt es zu einer Verringerung vieler Mediatoren der Typ-2-Entzündung.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

In klinischen Studien an Asthmapatienten kam es unter der Behandlung mit Dupilumab im Vergleich zu Placebo zu einer deutlichen Verringerung der FeNO-Werte und der Konzentrationen an Eotaxin-3, Gesamt-IgE, allergenspezifischem IgE, TARC und Periostin im Blutkreislauf. Diese Verringerungen von Biomarkern der Typ-2-Entzündung waren für die Behandlungsschemata mit 200 mg Q2W und 300 mg Q2W vergleichbar. Diese Marker waren nach 2-wöchiger Behandlung fast maximal supprimiert, mit Ausnahme von IgE, das eine langsamere Abnahme zeigte. Diese Wirkungen hielten über die gesamte Behandlungsdauer an.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei atopischer Dermatitis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab als Monotherapie sowie mit begleitenden TCS wurden in drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien (SOLO 1, SOLO 2 und CHRONOS) mit 2.119 Patienten ab 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD beurteilt. Diese wurde definiert als ein Wert ≥ 3 gemäß IGA (*Investigator's Global Assessment*), ein Wert ≥ 16 gemäß EASI (*Eczema Area and Severity Index*) und einer betroffenen Körperoberfläche (*Body Surface Area*, BSA) $\geq 10\%$. Patienten, die für die drei Studien geeignet waren und in diese eingeschlossen wurden, hatten zuvor nur unzureichend auf eine topische Medikation angesprochen.

In allen drei Studien erhielten die Patienten 1) eine Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab (zwei Injektionen zu je 300 mg) an Tag 1, gefolgt von 300 mg einmal alle zwei Wochen (Q2W),
2) eine Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab an Tag 1, gefolgt von 300 mg einmal wöchentlich (QW) oder
3) ein entsprechendes Placebo.

Dupilumab wurde in allen Studien als subkutane (s. c.) Injektion verabreicht.

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

In die Studie SOLO 1 wurden 671 Patienten eingeschlossen (224 in die Placebo-Gruppe, 224 in die Gruppe mit Dupilumab 300 mg Q2W und 223 in die Gruppe mit Dupilumab 300 mg QW). Der Behandlungszeitraum betrug 16 Wochen.

In die Studie SOLO 2 wurden 708 Patienten eingeschlossen (236 in die Placebo-Gruppe, 233 in die Gruppe mit Dupilumab 300 mg Q2W und 239 in die Gruppe mit Dupilumab 300 mg QW). Der Behandlungszeitraum betrug 16 Wochen.

In die Studie CHRONOS wurden 740 Patienten eingeschlossen (315 in die Gruppe Placebo + TCS, 106 in die Gruppe mit Dupilumab 300 mg Q2W + TCS und 319 in die Gruppe mit Dupilumab 300 mg QW + TCS). Der Behandlungszeitraum betrug 52 Wochen. Ab Baseline erhielten die Patienten gemäß standardisiertem Behandlungsschema Dupilumab oder ein Placebo mit begleitender TCS-Anwendung. Patienten durften auch TCIs anwenden.

Endpunkte

In allen drei Studien bestanden die koprimären Endpunkte aus dem Anteil der Patienten mit einem IGA-Wert von 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“), bei denen sich der Wert ausgehend von der Baseline bis Woche 16 auf einer IGA-Skala von 0 bis 4 um ≥ 2 Punkte verbesserte, sowie dem Anteil der Patienten, deren EASI-Wert sich von der Baseline bis Woche 16 um mindestens 75 % (EASI-75) verbesserte. Die weiteren bewerteten sekundären Zielkriterien umfassten den Anteil der Patienten mit einer EASI-Verbesserung von mindestens 50 % bzw. 90 % (EASI-50 bzw. EASI-90), einer Verringerung des Juckreizes gemäß Pruritus NRS (*Numerical Rating Scale*) und einer prozentualen Veränderung des SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*) von der Baseline bis Woche 16. Zusätzliche sekundäre Endpunkte umfassten die mittlere Veränderung von der Baseline bis Woche 16 des POEM (*Patient-Oriented Eczema Measure*), im DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) sowie in den Punktwerten der HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*). In der CHRONOS-Studie wurde zudem die Wirksamkeit in Woche 52 bewertet.

Patientencharakteristika bei der Baseline

In den Monotherapie-Studien (SOLO 1 und SOLO 2) lag das mittlere Alter der Behandlungsgruppenübergreifend bei 38,3 Jahren und das mittlere Gewicht bei 76,9 kg. 42,1 % der Studienteilnehmer waren Frauen, 68,1 % Weiße, 21,8 % Asiaten und 6,8 % Schwarze. In diesen Studien hatten 51,6 % der Patienten einen Baseline-IGA-Wert von 3 (mittelschwere AD), 48,3 % einen Baseline-IGA-Wert von 4 (schwere AD) und 32,4 % der Patienten hatten in der Vergangenheit

systemische Immunsuppressiva erhalten. Zur Baseline betrug der mittlere EASI-Wert 33,0, der wöchentliche Durchschnittswert gemäß Pruritus NRS 7,4, der mittlere SCORAD-Wert 67,8, der mittlere POEM-Wert 20,5, der mittlere DLQI-Wert 15,0 und der mittlere HADS-Gesamtwert 13,3.

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

Klinisches Ansprechen

16-wöchige Monotherapie-Studien (SOLO 1 und SOLO 2)

Im Vergleich zum Placebo erreichte in den Studien SOLO 1 und SOLO 2 von der Baseline bis Woche 16 ein signifikant höherer Anteil an Patienten, denen randomisiert Dupilumab zugewiesen worden war, ein IGA-Ansprechen von 0 oder 1, den EASI-75 und/oder eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte auf der Pruritus NRS (siehe Tabelle 3).

Im Vergleich zum Placebo erreichte ein signifikant höherer Anteil an Patienten, die Dupilumab erhielten, eine schnelle Verbesserung auf der Pruritus NRS (definiert als Verbesserung um ≥ 4 Punkte bereits in Woche 2; $p < 0,01$); im Laufe des Behandlungszeitraums stieg der Patientenanteil mit einem Ansprechen gemäß Pruritus NRS weiterhin an. Die Verbesserung auf der Pruritus NRS trat im Zusammenhang mit einer Verbesserung der objektiven Anzeichen der atopischen Dermatitis auf.

Abbildung 1 und Abbildung 2 auf Seite 6 stellen die mittlere prozentuale Veränderung der EASI- bzw. NRS-Werte von der Baseline bis Woche 16 dar.

In den Studien SOLO 1 und SOLO 2 stimmten die Behandlungseffekte in den Untergruppen (Gewicht, Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft sowie Hintergrundbehandlung einschließlich Immunsuppressiva) mit den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation überein.

52-wöchige Studie mit begleitenden TCS (CHRONOS)

Im Vergleich zu Placebo + TCS erreichte in der CHRONOS-Studie sowohl von Baseline bis Woche 16 als auch bis Woche 52 ein signifikant höherer Anteil an Patienten, die Dupilumab 300 mg Q2W + TCS erhielten, ein IGA-Ansprechen von 0 oder 1, den EASI-75 und/oder eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte auf der Pruritus NRS (siehe Tabelle 4 auf Seite 7).

Im Vergleich zu Placebo + TCS erreichte ein signifikant höherer Anteil an Patienten, die Dupilumab + TCS erhielten, eine schnelle Verbesserung auf der Pruritus NRS (definiert als Verbesserung um ≥ 4 Punkte bereits in Woche 2; $p < 0,05$); im Laufe des Behandlungszeitraums stieg der Patientenanteil mit einem Ansprechen gemäß Pruritus NRS weiterhin an. Die Verbesserung auf der Pruritus NRS trat im Zusammenhang mit einer Verbesserung der objektiven Anzeichen der atopischen Dermatitis auf.

Abbildung 3 auf Seite 7 und Abbildung 4 auf Seite 8 stellen die mittlere prozentuale Veränderung der EASI- bzw. NRS-Werte der CHRONOS-Studie von Baseline bis Woche 52 dar.

In der CHRONOS-Studie stimmten die Behandlungseffekte in den Untergruppen (Gewicht, Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft sowie Hintergrundbehandlung einschließlich Immunsuppressiva) mit den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation überein.

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

Im Rahmen eines 16-wöchigen Behandlungszeitraums wurde in der CAFE-Studie die Wirksamkeit von Dupilumab gegenüber Placebo mit begleitender TCS-Gabe bewertet. Bei den Studienteilnehmern handelte

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse der Dupilumab-Monotherapie in Woche 16 (FAS)

	SOLO 1 (FAS) ^a			SOLO 2 (FAS) ^a		
	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Dupilumab 300 mg QW	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Dupilumab 300 mg QW
Randomisierte Patienten	224	224	223	236	233	239
IGA 0 oder 1 ^b , %-Responder ^c	10,3 %	37,9 % ^e	37,2 % ^e	8,5 %	36,1 % ^e	36,4 % ^e
EASI-50, %-Responder ^c	24,6 %	68,8 % ^e	61,0 % ^e	22,0 %	65,2 % ^e	61,1 % ^e
EASI-75, %-Responder ^c	14,7 %	51,3 % ^e	52,5 % ^e	11,9 %	44,2 % ^e	48,1 % ^e
EASI-90, %-Responder ^c	7,6 %	35,7 % ^e	33,2 % ^e	7,2 %	30,0 % ^e	30,5 % ^e
EASI, mittlere LS-Veränderung in % gegenüber der Baseline (+/- SE)	-37,6 % (3,28)	-72,3 % ^e (2,63)	-72,0 % ^e (2,56)	-30,9 % (2,97)	-67,1 % ^e (2,52)	-69,1 % ^e (2,49)
SCORAD, mittlere LS-Veränderung in % gegenüber der Baseline (+/- SE)	-29,0 % (3,21)	-57,7 % ^e (2,11)	-57,0 % ^e (2,11)	-19,7 % (2,52)	-51,1 % ^e (2,02)	-53,5 % ^e (2,03)
Pruritus NRS, mittlere LS-Veränderung in % gegenüber der Baseline (+/- SE)	-26,1 % (3,02)	-51,0 % ^e (2,50)	-48,9 % ^e (2,60)	-15,4 % (2,98)	-44,3 % ^e (2,28)	-48,3 % ^e (2,35)
Anzahl Patienten mit Pruritus NRS-Wert bei der Baseline ≥ 4	212	213	201	221	225	228
Pruritus NRS (≥ 4 Punkte Verbesserung), %-Responder ^{c, d}	12,3 %	40,8 % ^e	40,3 % ^e	9,5 %	36,0 % ^e	39,0 % ^e

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

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

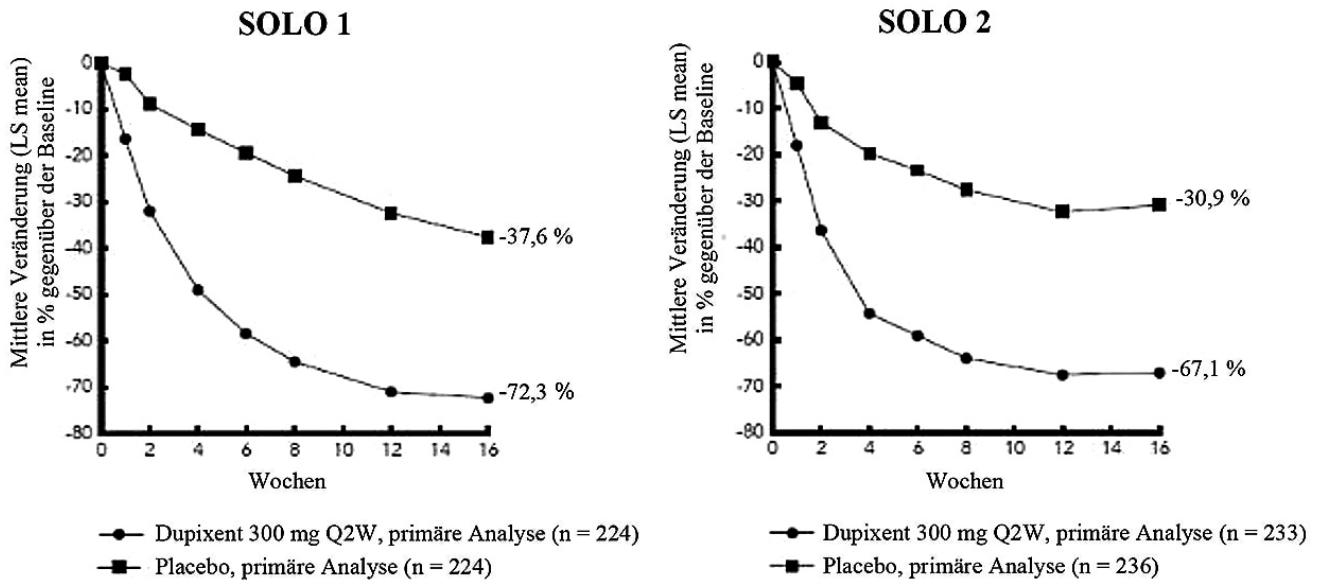
^bResponder wurde definiert als ein Patient mit IGA 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“) mit einer Verbesserung um ≥ 2 Punkte auf einer von 0 bis 4 reichenden IGA-Skala.

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

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

^ep-Wert $< 0,0001$

Abbildung 1: Mittlere prozentuale EASI-Veränderung gegenüber der Baseline in SOLO 1^a und SOLO 2^a (FAS)^b

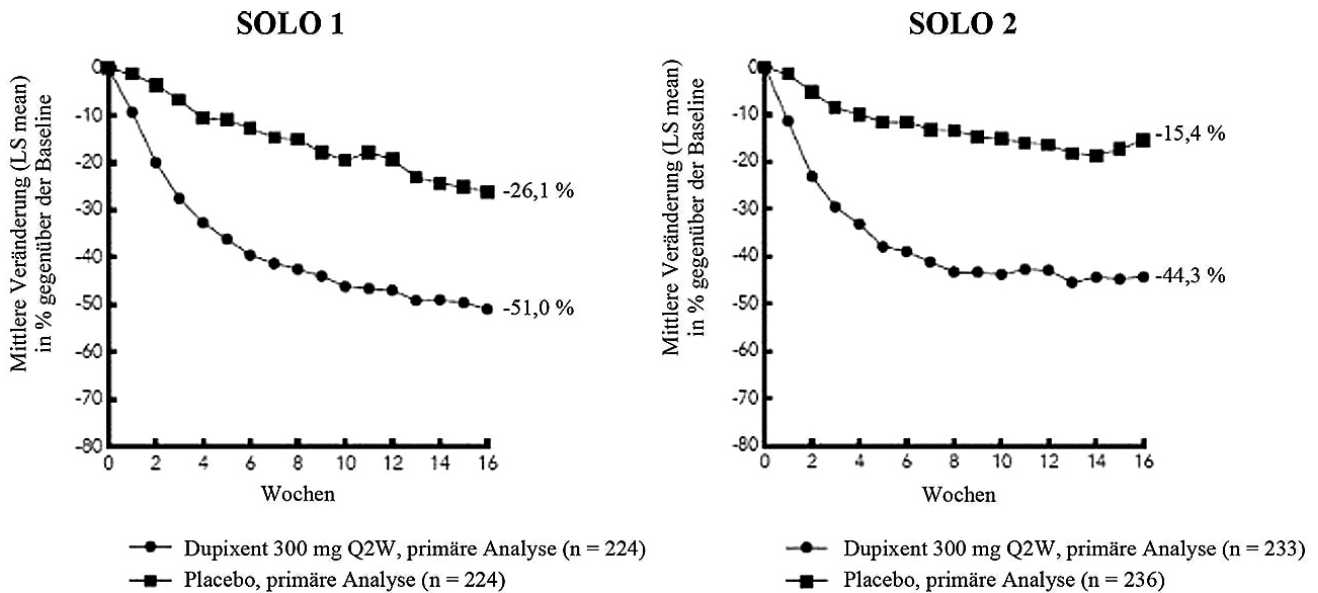


LS mean = Mittelwert nach Methode der kleinsten Quadrate

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

^bDer FAS (Gesamtanalyse-Datensatz) umfasst alle randomisierten Patienten.

Abbildung 2: Mittlere prozentuale Pruritus NRS-Veränderung gegenüber der Baseline in SOLO 1^a und SOLO 2^a (FAS)^b



LS mean = Mittelwert nach Methode der kleinsten Quadrate

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

^bDer FAS (Gesamtanalyse-Datensatz) umfasst alle randomisierten Patienten.

es sich um erwachsene Patienten mit AD, die unter oralem Ciclosporin unzureichend eingestellt waren, dieses nicht vertrugen oder für die diese Behandlung medizinisch nicht ratsam oder kontraindiziert war.

Insgesamt wurden 325 Patienten eingeschlossen, von denen 210 bereits in der Vergangenheit Ciclosporin erhalten hatten und 115 Patienten, die noch nie Ciclosporin erhalten hatten, da für sie eine Ciclosporin-Behandlung medizinisch nicht ratsam war. Das mittlere Alter lag bei 38,4 Jahren, 38,8% der Patienten waren

Frauen, der mittlere EASI-Wert betrug bei der Baseline 33,1, die mittlere betroffene BSA 55,7%, der wöchentliche Durchschnittswert gemäß Pruritus NRS 6,4, der mittlere SCORAD-Wert 67,2 und der mittlere DLQI-Wert 13,8.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die eine 75%-ige Reduktion des EASI (EASI-75) in Woche 16 erreichten. Sowohl die primären als auch die sekundären Endpunkte der 16-wöchigen CAFE-Studie sind in Tabelle 5 auf Seite 8 zusammenfassend dargestellt.

In der Patientenuntergruppe der 52-wöchigen CHRONOS-Studie, die der Studienpopulation der CAFE-Studie ähnelte, erreichten bis Woche 16 69,6% der mit Dupilumab 300 mg Q2W behandelten Patienten ein EASI-75-Ansprechen, während es bei den mit Placebo behandelten Patienten 18,0% waren. Bis Woche 52 erreichten 52,4% der mit Dupilumab 300 mg Q2W behandelten Patienten ein EASI-75-Ansprechen gegenüber der Placebo-Gruppe mit 18,6%. In dieser Untergruppe lag die prozentuale Veränderung des Pruritus NRS-Werts von der Baseline bis Woche 16

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse von Dupilumab mit begleitenden TCS^a in Woche 16 und Woche 52 in der CHRONOS-Studie

	Woche 16 (FAS) ^b			Woche 52 (FAS Woche 52) ^b		
	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW + TCS
Randomisierte Patienten	315	106	319	264	89	270
IGA 0 oder 1 ^c , %-Responder ^d	12,4 %	38,7 % ^f	39,2 % ^f	12,5 %	36,0 % ^f	40,0 % ^f
EASI-50, %-Responder ^d	37,5 %	80,2 % ^f	78,1 % ^f	29,9 %	78,7 % ^f	70,0 % ^f
EASI-75, %-Responder ^d	23,2 %	68,9 % ^f	63,9 % ^f	21,6 %	65,2 % ^f	64,1 % ^f
EASI-90, %-Responder ^d	11,1 %	39,6 % ^f	43,3 % ^f	15,5 %	50,6 % ^f	50,7 % ^f
EASI, mittlere LS-Veränderung in % gegenüber der Baseline (+/- SE)	-48,4 % (3,82)	-80,5 % ^f (6,34)	-81,5 % ^f (5,78)	-60,9 % (4,29)	-84,9 % ^g (6,73)	-87,8 % ^h (6,19)
SCORAD, mittlere LS-Veränderung in % gegenüber der Baseline (+/- SE)	-36,2 % (1,66)	-63,9 % ^f (2,52)	-65,9 % ^f (1,49)	-47,3 % (2,18)	-69,7 % ^f (3,06)	-70,4 % ^f (1,72)
Pruritus NRS, mittlere LS-Veränderung in % gegenüber der Baseline (+/- SE)	-30,3 % (2,36)	-56,6 % ^f (3,95)	-57,1 % ^f (2,11)	-31,7 % (3,95)	-57,0 % ⁱ (6,17)	-56,5 % ^f (3,26)
Anzahl Patienten mit Pruritus NRS-Wert bei Baseline ≥ 4	299	102	295	249	86	249
Pruritus NRS (≥ 4 Punkte Verbesserung), %-Responder ^{d, e}	19,7 %	58,8 % ^f	50,8 % ^f	12,9 %	51,2 % ^f	39,0 % ^f

LS = Methode der kleinsten Quadrate; SE = Standardfehler

^aAlle Patienten erhielten eine Hintergrundbehandlung mit TCS und durften TCIs anwenden.

^bDer FAS (Gesamtanalyse-Datensatz) umfasst alle randomisierten Patienten. Der FAS in Woche 52 umfasst alle Patienten, die mindestens ein Jahr vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts der primären Analyse randomisiert wurden.

^cResponder wurde definiert als ein Patient mit IGA 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“) mit einer Verbesserung um ≥ 2 Punkte auf einer von 0 bis 4 reichenden IGA-Skala.

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

^eIn Woche 2 zeigten im Vergleich zum Placebo signifikant mehr mit Dupilumab behandelte Patienten eine Verbesserung auf der Pruritus NRS um ≥ 4 Punkte (p < 0,05).

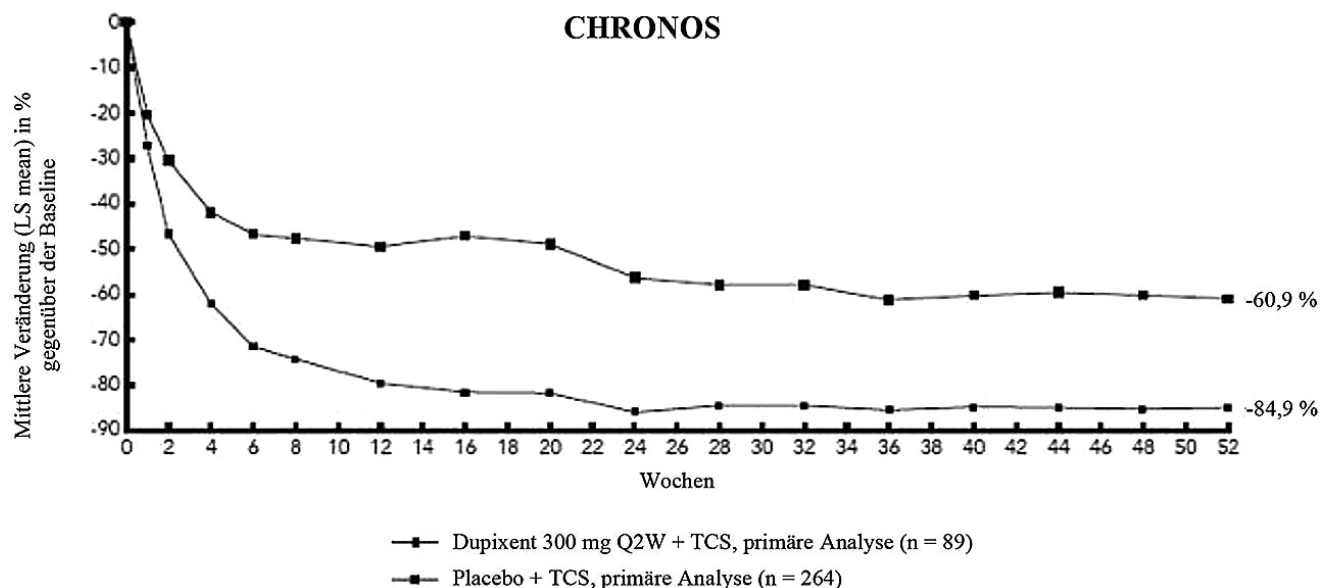
^fp-Wert < 0,0001

^gp-Wert = 0,0015

^hp-Wert = 0,0003

ⁱp-Wert = 0,0005

Abbildung 3: Mittlere prozentuale EASI-Veränderung gegenüber der Baseline in der CHRONOS-Studie^a (FAS Woche 52)^b

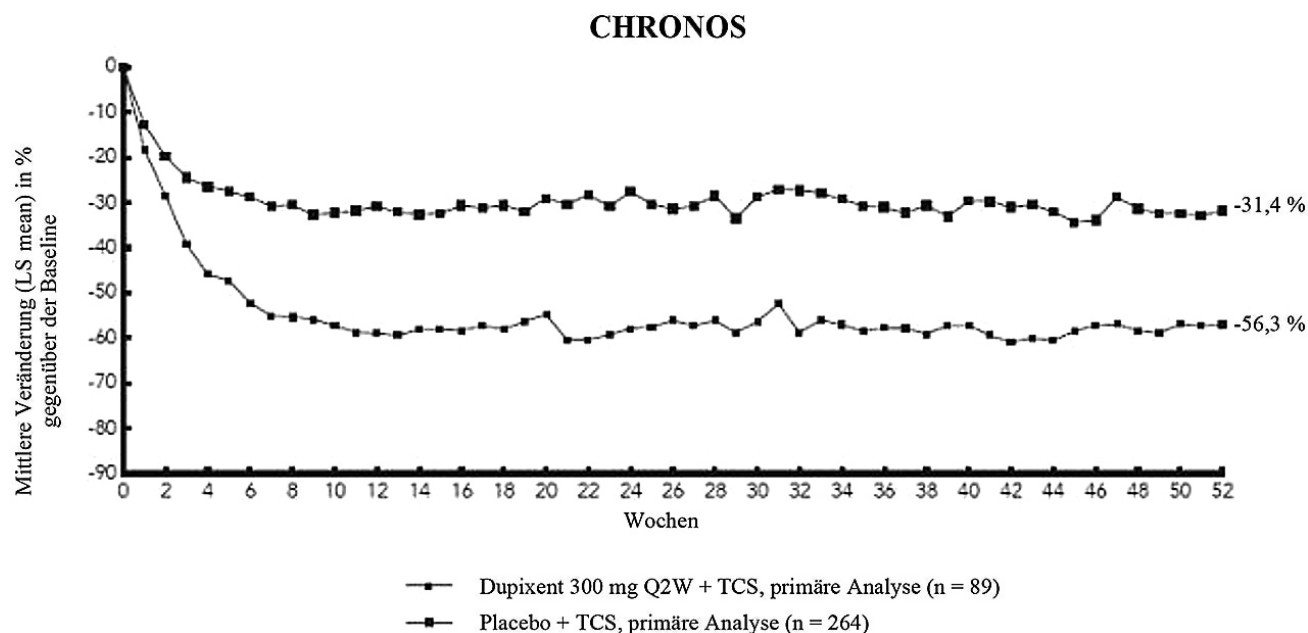


LS mean = Mittelwert nach Methode der kleinsten Quadrate

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

^bDer FAS in Woche 52 umfasst alle Patienten, die mindestens ein Jahr vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts der primären Analyse randomisiert wurden.

Abbildung 4: Mittlere prozentuale NRS-Veränderung gegenüber der Baseline in der CHRONOS-Studie^a (FAS Woche 52)^b



LS mean = Mittelwert nach Methode der kleinsten Quadrate

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

^bDer FAS in Woche 52 umfasst alle Patienten, die mindestens ein Jahr vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts der primären Analyse randomisiert wurden.

Tabelle 5: Ergebnisse der primären und sekundären Endpunkte der CAFE-Studie

	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW + TCS
Randomisierte Patienten	108	107	110
EASI-75, %-Responder	29,6%	62,6%	59,1%
EASI, mittlere LS-Veränderung in % gegenüber der Baseline (+/- SE)	- 46,6 (2,76)	- 79,8 (2,59)	- 78,2 (2,55)
Pruritus NRS, mittlere LS-Veränderung in % gegenüber der Baseline (+/- SE)	- 25,4% (3,39)	- 53,9% (3,14)	- 51,7% (3,09)
SCORAD, mittlere LS-Veränderung in % gegenüber der Baseline (+/- SE)	- 29,5% (2,55)	- 62,4% (2,48)	- 58,3% (2,45)
DLQI, mittlere LS-Veränderung gegenüber der Baseline (SE)	- 4,5 (0,49)	- 9,5 (0,46)	- 8,8 (0,45)

(sämtliche p-Werte < 0,0001)

bei - 51,4% unter Dupilumab 300 mg Q2W und bei - 30,2% unter Placebo, beziehungsweise bis Woche 52 bei - 54,8% in der Gruppe mit Dupilumab 300 mg Q2W und bei - 30,9% in der Placebo-Gruppe.

Aufrechterhaltung und Dauer des Ansprechens (SOLO CONTINUE Studie)

Um Aufrechterhaltung und Dauer des Ansprechens zu bewerten, wurden die Studienteilnehmer, die in den Vorläufer-Studien SOLO 1 und SOLO 2 16 Wochen lang mit Dupilumab behandelt wurden und einen IGA-Wert von 0 oder 1 oder ein EASI-75-Ansprechen erreichten, in die Studie SOLO CONTINUE randomisiert. Diese umfasste zusätzliche 36 Wochen Behandlung mit Dupilumab oder Placebo, womit die Gesamtdauer der Studienbehandlung 52 Wochen betrug. Die Beurteilung der Endpunkte erfolgte in Woche 51 oder 52.

Die koprimären Endpunkte waren

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

Bei Patienten, die dasselbe Behandlungsschema beibehielten, das sie in den Studien SOLO 1 und SOLO 2 erhielten (300 mg Q2W oder 300 mg QW), konnte ein optimaler Erhaltungseffekt des klinischen Ansprechens nachgewiesen werden, wohingegen sich die Wirksamkeit bei verlängerten Dosierungsintervallen (Q4W bzw. Q8W) dosisabhängig verminderte.

Primäre und sekundäre Endpunkte für die 52-wöchige SOLO CONTINUE-Studie sind in Tabelle 6 auf Seite 9 zusammengefasst.

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

Ergebnisse zur Lebensqualität/Patientenberichtete Endpunkte bei atopischer Dermatitis

Im Vergleich zu Placebo wurden in beiden Monotherapie-Studien (SOLO 1 und SOLO 2) bis Woche 16 sowohl in der Gruppe mit Dupilumab 300 mg Q2W als auch in der Gruppe mit Dupilumab 300 mg QW Verbesserungen hinsichtlich der subjektiv von Patienten angegebenen Symptome verzeichnet. Dies galt auch für die Auswirkungen der AD auf die Schlafqualität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß den POEM- und DLQI-Gesamtwerten. Bei einem signifikant höheren Anteil an Patienten, denen Dupilumab verabreicht wurde, traten im Vergleich zur Placebo-Gruppe von der Baseline bis Woche 16 klinisch bedeutsame Senkungen in der POEM- und der DLQI-Gesamtbewertung (jeweils definiert als Verbesserung um ≥ 4 Punkte) auf. Zudem wurde in Woche 16 in den Dupilumab-Gruppen eine signifikante Reduktion der Angst- und Depressionssymptome gemäß HADS-Gesamtbewertung im Vergleich zur Placebo-Gruppe festgestellt. In einer Untergruppe von Patienten, die bei der Baseline auf einer der Subskalen HADS-Angst oder HADS-Depression einen Wert

Tabelle 6: Ergebnisse der primären und sekundären Endpunkte der SOLO CONTINUE-Studie

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

†p < 0,05; *p < 0,01; **p < 0,001; ***p \leq 0,0001

≥ 8 aufwiesen (Grenzwert, ab dem eine klinisch manifeste Angststörung- bzw. Depression in Betracht gezogen werden kann), erreichten im Vergleich zur Placebo-Gruppe in den Dupilumab-Gruppen mehr Patienten bis Woche 16 einen HADS-Angst- oder HADS-Depressionswert < 8 (siehe Tabelle 7 auf Seite 10).

In der Studie mit begleitenden TCS (CHRONOS) verbesserten Dupilumab 300 mg Q2W + TCS und Dupilumab 300 mg QW + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS die subjektiv von Patienten angegebenen Symptome sowie die Auswirkungen der AD auf die Schlafqualität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß POEM- und DLQI-Gesamtbewertung in Woche 52. Bei einem höheren Anteil an Patienten, denen Dupilumab 300 mg Q2W + TCS bzw. Dupilumab 300 mg QW + TCS verabreicht wurde, traten im Vergleich zur Gruppe mit Placebo + TCS von der Baseline bis Woche 52 klinisch bedeutsame Senkungen in der POEM- und der DLQI-Gesamtbewertung (jeweils definiert als Verbesserung um ≥ 4 Punkte) auf. Zudem wurde in Woche 52 in den Gruppen mit Dupilumab 300 mg Q2W + TCS und Dupilumab 300 mg QW + TCS eine Reduzierung von Angst und Depression gemäß HADS-Gesamtbewertung im Vergleich zur Gruppe mit Placebo + TCS festgestellt. Bei einer Post-hoc-Analyse in einer Untergruppe von Patienten, die bei der Baseline auf einer der Subskalen HADS-Angst oder HADS-Depression einen Wert

≥ 8 aufwiesen (Grenzwert, ab dem eine klinisch manifeste Angststörung bzw. Depression in Betracht gezogen werden kann), erreichten im Vergleich zur Gruppe mit Placebo + TCS in der Gruppe mit Dupilumab 300 mg Q2W + TCS und in der Gruppe mit Dupilumab 300 mg QW + TCS mehr Patienten bis Woche 52 einen HADS-Angst- oder HADS-Depressionswert < 8 (siehe Tabelle 8 auf Seite 10).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Asthma

Das Entwicklungsprogramm zu Asthma beinhaltete drei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudien (DRI12544, QUEST und VENTURE) mit 24- bis 52-wöchiger Behandlungsdauer, in die insgesamt 2.888 Patienten (ab 12 Jahren) eingeschlossen wurden. Für die Aufnahme der Patienten war kein Mindestausgangswert für Eosinophile im Blut oder andere Biomarker der Typ-2-Inflammation (z.B. FeNO oder IgE) erforderlich. In den Behandlungsleitlinien für Asthma ist eine Typ-2-Inflammation definiert als eine Eosinophilie mit ≥ 150 Zellen/ μ l und/oder FeNO-Werte ≥ 20 ppb. In den Studien DRI12544 und QUEST umfassten die präspezifizierten Subgruppenanalysen Eosinophilen-(EOS-)Werte im Blut von ≥ 150 und ≥ 300 Zellen/ μ l sowie FeNO-Werte von ≥ 25 und ≥ 50 ppb.

Bei DRI12544 handelte es sich um eine 24-wöchige Dosisfindungsstudie, in die

776 Patienten (ab 18 Jahren) eingeschlossen wurden. Dupilumab im Vergleich zu Placebo wurde bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma, die ein mittel- bis hochdosiertes inhalatives Kortikosteroid und ein langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum anwendeten, beurteilt. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des FEV₁ (l) (Einsekundenkapazität, engl. Forced Expiratory Volume in 1 Second) zwischen dem Ausgangswert (Baseline) und Woche 12. Die jährliche Rate schwerer Asthma-Exazerbationsereignisse während des 24-wöchigen placebokontrollierten Behandlungszeitraums wurde ebenfalls bestimmt. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte für die Gesamtpopulation (nicht durch einen Mindestausgangswert für Eosinophile oder andere Biomarker der Typ-2-Inflammation eingeschränkt) und Subgruppen, die auf dem Eosinophilen-Ausgangswert im Blut beruhten.

Bei QUEST handelte es sich um eine 52-wöchige konfirmatorische Studie, in die 1.902 Patienten (ab 12 Jahren) eingeschlossen wurden. Dupilumab im Vergleich zu Placebo wurde bei 107 jugendlichen und 1.795 erwachsenen Patienten mit persistierendem Asthma, die ein mittel- bis hochdosiertes inhalatives Kortikosteroid (ICS) und ein zweites Arzneimittel zur Erhaltungstherapie anwendeten, beurteilt. Patienten, die ein drittes Arzneimittel zur Erhaltungstherapie benötigten, durften an dieser Studie teilnehmen. Nach der Randomisierung erhielten die Patienten entweder 200 mg (n = 631) oder 300 mg (n = 633) Dupilumab jede zweite Woche (oder das entsprechende Placebo für entweder 200 mg (n = 317) oder 300 mg (n = 321) jede zweite Woche) nach einer Anfangsdosis von 400 mg bzw. 600 mg bzw. Placebo. Die primären Endpunkte waren die jährliche Rate schwerer Exazerbationsereignisse während des 52-wöchigen placebokontrollierten Zeitraums und die Veränderung des FEV₁ vor Anwendung eines Bronchodilatators zwischen der Baseline und Woche 12 in der Gesamtpopulation (nicht durch einen Mindestausgangswert für Eosinophile oder andere Biomarker der Typ-2-Inflammation eingeschränkt) und Subgruppen, die auf dem Eosinophilen-Ausgangswert im Blut sowie FeNO beruhten.

Bei VENTURE handelte es sich um eine 24-wöchige Studie zur Reduktion von oralen Kortikosteroiden (OCS) bei 210 Asthmapatienten ohne Einschränkung in den Ausgangswerten der Typ-2-Biomarkerlevel, die täglich orale Kortikosteroide zusätzlich zur regelmäßigen Anwendung hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus ein weiteres Arzneimittel zur Erhaltungstherapie benötigten. Nach Optimierung der OCS-Dosis während des Screeningzeitraums erhielten die Patienten 300 mg Dupilumab (n = 103) oder Placebo (n = 107) einmal alle zwei Wochen über 24 Wochen, nach einer Anfangsdosis von 600 mg oder Placebo. Während der Studie erhielten die Patienten weiter ihre bestehende Asthmamedikation, die OCS-Dosis wurde jedoch während der OCS-Reduktionsphase (Woche 4–20) alle 4 Wochen verringert, solange die Asthmakontrolle aufrechterhalten werden konnte.

Tabelle 7: Weitere sekundäre Endpunktergebnisse der Dupilumab-Monotherapie in Woche 16

	Monotherapie					
	SOLO 1 in Woche 16			SOLO 2 in Woche 16		
	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Dupilumab 300 mg QW	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W	Dupilumab 300 mg QW
Randomisierte Patienten	224	224	223	236	233	239
DLQI, mittlere LS-Veränderung gegenüber der Baseline (SE)	-5,3 (0,50)	-9,3 ^a (0,40)	-9,0 ^a (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3 ^a (0,38)	-9,5 ^a (0,39)
POEM, mittlere LS-Veränderung gegenüber der Baseline (SE)	-5,1 (0,67)	-11,6 ^a (0,49)	-11,0 ^a (0,50)	-3,3 (0,55)	-10,2 ^a (0,49)	-11,3 ^a (0,52)
HADS, mittlere LS-Veränderung gegenüber der Baseline (SE)	-3,0 (0,65)	-5,2 ^b (0,54)	-5,2 ^b (0,51)	-0,8 (0,44)	-5,1 ^a (0,39)	-5,8 ^a (0,38)
Anzahl der Patienten mit DLQI ≥ 4 bei der Baseline	213	209	209	225	223	234
DLQI (≥ 4 Punkte Verbesserung), %-Responder	30,5 %	64,1 % ^a	58,4 % ^a	27,6 %	73,1 % ^a	62,0 % ^a
Anzahl der Patienten mit POEM ≥ 4 bei der Baseline	223	222	222	234	233	239
POEM (≥ 4 Punkte Verbesserung), %-Responder	26,9 %	67,6 % ^a	63,1 % ^a	24,4 %	71,7 % ^a	64,0 % ^a
Anzahl der Patienten mit HADS-Angst ≥ 8 oder HADS-Depression ≥ 8 bei der Baseline	97	100	102	115	129	136
Patienten, die einen HADS-Angst- und HADS-Depressionswert < 8 erreichten, %	12,4 %	41,0 % ^a	36,3 % ^b	6,1 %	39,5 % ^a	41,2 % ^a

LS = Methode der kleinsten Quadrate; SE = Standardfehler

^ap-Wert < 0,0001, ^bp-Wert < 0,001

Tabelle 8: Sonstige sekundäre Endpunktergebnisse der Dupilumab-Behandlung mit begleitenden TCS in Woche 16 und Woche 52 in der CHRONOS-Studie

	Begleitende Anwendung von TCS					
	CHRONOS in Woche 16			CHRONOS in Woche 52		
	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW + TCS
Randomisierte Patienten	315	106	319	264	89	270
DLQI, mittlere LS-Veränderung gegenüber der Baseline (SE)	-5,8 (0,34)	-10,0 ^a (0,50)	-10,7 ^a (0,31)	-7,2 (0,40)	-11,4 ^a (0,57)	-11,1 ^a (0,36)
POEM, mittlere LS-Veränderung gegenüber der Baseline (SE)	-5,3 (0,41)	-12,7 ^a (0,64)	-12,9 ^a (0,37)	-7,0 (0,57)	-14,2 ^a (0,78)	-13,2 ^a (0,45)
HADS, mittlere LS-Veränderung gegenüber der Baseline (SE)	-4,0 (0,37)	-4,9 (0,58)	-5,4 ^c (0,35)	-3,8 (0,47)	-5,5 ^c (0,71)	-5,9 ^b (0,42)
Anzahl der Patienten mit DLQI ≥ 4 bei der Baseline	300	100	311	254	85	264
DLQI (≥ 4 Punkte Verbesserung), %-Responder	43,0 %	81,0 % ^a	74,3 % ^a	30,3 %	80,0 % ^a	63,3 % ^a
Anzahl der Patienten mit POEM ≥ 4 bei der Baseline	312	106	318	261	89	269
POEM (≥ 4 Punkte Verbesserung), %-Responder	36,9 %	77,4 % ^a	77,4 % ^a	26,1 %	76,4 % ^a	64,7 % ^a
Anzahl der Patienten mit HADS-Angst ≥ 8 oder HADS-Depression ≥ 8 bei der Baseline	148	59	154	133	53	138
Patienten, die einen HADS-Angst- und HADS-Depressionswert < 8 erreichten, %	26,4 %	47,5 % ^c	47,4 % ^b	18,0 %	43,4 % ^b	44,9 % ^a

LS = Methode der kleinsten Quadrate; SE = Standardfehler

^ap-Wert < 0,0001, ^bp-Wert < 0,001, ^cp-Wert < 0,05

Der primäre Endpunkt war die prozentuale Verringerung der oralen Kortikosteroiddosis, beurteilt in der Gesamtpopulation, beruhend auf einem Vergleich der oralen Kortikosteroiddosis in den Wochen 20 bis 24, bei der die Asthmakontrolle aufrechterhalten wurde, mit der zuvor (bei Studienbeginn) optimierten Dosis oraler Kortikosteroide.

Die demografischen Angaben und Baseline-Charakteristika für diese 3 Studien sind in Tabelle 9 dargestellt.

Exazerbationen

In der Gesamtpopulation der Studien DRI12544 und QUEST kam es bei den Teilnehmern, die entweder 200 mg oder 300 mg Dupilumab alle zwei Wochen erhielten, zu einem signifikanten Rückgang der Rate schwerer Asthmaexazerbationen im Vergleich zu Placebo. Es gab stärkere Verringerungen von Exazerbationen bei Teilnehmern mit höheren Ausgangswerten von Biomarkern der Typ-2-Inflammation, wie Eosinophilenzahl im Blut oder FeNO (Tabelle 10 und Tabelle 11 auf Seite 12).

In der gepoolten Analyse von DRI12544 und QUEST war die Rate schwerer Exazerbationen, die zu Krankenhauseinweisungen und/oder Besuchen in der Notaufnahme führten, unter der Behandlung mit Dupilumab 200 mg oder 300 mg alle zwei Wochen um 25,5 % bzw. 46,9 % vermindert.

Lungenfunktion

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

Signifikante Verbesserungen des FEV₁ wurden bereits in Woche 2 nach der ersten Gabe von Dupilumab für beide Dosisstärken (200 mg und 300 mg) beobachtet und hielten bis Woche 24 (DRI12544) bzw. Woche 52 (QUEST) an (siehe Abbildung 5 auf Seite 12).

Ergebnisse zur Lebensqualität/Patientenberichtete Endpunkte bei Asthma

Präspezifizierte sekundäre Endpunkte bezüglich ACQ-5-(Fragebogen zur Asthmakontrolle, *Asthma Control Questionnaire-5*)- und AQLQ(S)-(Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (*Asthma Quality of Life Questionnaire (standardised)*))-Responderaten wurden nach 24 Wochen (DRI12544 und VENTURE) bzw. nach 52 Wochen (QUEST) analysiert. Die Responderate war definiert als eine Verbesserung des Wertes um mindestens 0,5 Punkte (Skalenbereich 0–6 für ACQ-5 und 1–7 für AQLQ(S)). Verbesserungen bezüglich ACQ-5 und AQLQ(S) wurden bereits in Woche 2 beobachtet und hielten über 24 Wochen (DRI12544-Studie) bzw. 52 Wochen (QUEST-Studie) an. Ähnliche Ergebnisse wurden in der VENTURE-Studie festgestellt. Die Ergebnisse der Responderate bez. ACQ-5 und AQLQ(S) bei Patienten mit erhöhten Baseline-Biomarkern der Typ-2-Inflammation in Woche 52 der QUEST-Studie sind in Tabelle 14 auf Seite 13 dargestellt.

Tabelle 9: Demografische Angaben und Baseline-Charakteristika in den Asthma-Studien

Parameter	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1.902)	VENTURE (n = 210)
Mittleres Alter in Jahren (SD)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% Weiblich	63,1	62,9	60,5
% Weiß	78,2	82,9	93,8
Dauer des Asthmas (Jahre), Mittelwert ± SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Nie geraucht (%)	77,4	80,7	80,5
Mittlere Anzahl der Exazerbationen im vorherigen Jahr ± SD	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Anwendung hochdosierter ICS (%) ^a	49,5	51,5	88,6
FEV ₁ (l) vor Verabreichung bei der Baseline ± SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Mittlerer Prozentsatz der vorher- gesagten FEV ₁ bei der Baseline (%) (± SD)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% Reversibilität (± SD)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Mittlerer ACQ-5-Score (± SD)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Mittlerer AQLQ-Score (± SD)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Atopische Krankheiten in der Anamnese % insgesamt (AD %, NP %, AR %)	72,9 (8,0, 10,6, 61,7)	77,7 (10,3, 12,7, 68,6)	72,4 (7,6, 21,0, 55,7)
Mittelwert FeNO in ppb (± SD)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% Patienten mit FeNO ppb ≥ 25 ≥ 50	49,9 21,6	49,6 20,5	54,3 25,2
Mittelwert Gesamt-IgE, I.E./ml (± SD)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Mittlere Eosinophilenzahl bei der Baseline (± SD) in Zellen/µl	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% Patienten mit EOS ≥ 150 Zellen/µl ≥ 300 Zellen/µl	77,8 41,9	71,4 43,7	71,4 42,4

ICS = inhalatives Kortikosteroid; FEV₁ = Einsekundenkapazität; ACQ-5 = Fragebogen zur Asthmakontrolle (*Asthma Control Questionnaire-5*); AQLQ = Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (*Asthma Quality of Life Questionnaire*); AD = atopische Dermatitis; NP = Nasenpolypen; AR = allergische Rhinitis; FeNO = fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; EOS = Eosinophilenzahl im Blut

^aDie Population, die in Studien zur Therapie von Asthma mit Dupilumab behandelt wurde, umfasste Patienten mit mittleren und hochdosierten ICS. Die mittlere ICS-Dosis war definiert als gleichwertig zu 500 µg Fluticason oder Äquivalent pro Tag.

Studie zur Reduktion oraler Kortikosteroide (VENTURE)

In der VENTURE-Studie wurde die Wirkung von Dupilumab in Bezug auf die Reduktion der Anwendung oraler Kortikosteroide für die Erhaltungstherapie untersucht. Die Baseline-Charakteristika werden in Tabelle 9 dargestellt. Alle Patienten wurden mindestens 6 Monate vor Studienbeginn mit oralen Kortikoiden behandelt. Bei der Baseline lag die im Mittel angewendete Dosis oraler Kortikosteroide bei 11,75 mg in der Placebo-Gruppe und 10,75 mg in der Gruppe, die Dupilumab erhielt.

In dieser 24-wöchigen Studie traten bei Patienten, die mit Dupilumab behandelt wurden, 59 % weniger Asthmaexazerbationen (definiert als vorübergehende Erhöhung der Dosis oraler Kortikosteroide über mindestens 3 Tage) auf als bei Patienten, die Placebo erhielten (annualisierte Rate 0,65 und 1,60 für die Dupilumab- bzw. Placebo-Gruppe; Ratenverhältnis 0,41 [95 %-KI 0,26, 0,63]), und die Verbesserung des FEV₁ vor Anwendung eines Bronchodilatators zwischen der Baseline und Woche 24

war bei Patienten, die Dupilumab erhielten, größer als unter Placebo (mittlere LS-Veränderung für Dupilumab versus Placebo von 0,22 l [95 %-KI: 0,09 bis 0,34 l]). Auswirkungen auf die Lungenfunktion, die Anwendung oraler Steroide und die Verringerung von Exazerbationen fielen, unabhängig von den Ausgangswerten von Biomarkern der Typ-2-Inflammation (z. B. Eosinophilen im Blut, FeNO), ähnlich aus. Die Fragebögen ACQ-5 und AQLQ(S) wurden in der VENTURE-Studie ebenfalls beurteilt und ergaben ähnliche Verbesserungen, wie sie in der QUEST-Studie festgestellt wurden.

Die Ergebnisse der VENTURE-Studie anhand von Baseline-Biomarkern werden in Tabelle 15 auf Seite 14 dargestellt.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt 107 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem Asthma wurden in die QUEST-Studie eingeschlossen und erhielten alle zwei Wochen entweder 200 mg (n = 21) oder 300 mg (n = 18) Dupilumab (oder entsprechendes Placebo für entweder 200 mg

Tabelle 10: Rate schwerer Exazerbationen in den Studien DRI12544 und QUEST (Eosinophilen-Ausgangswert im Blut ≥ 150 und ≥ 300 Zellen/ μ l)

Behandlung	EOS-Ausgangswert im Blut							
	≥ 150 Zellen/ μ l			Prozentuale Reduktion	≥ 300 Zellen/ μ l			
	n	Rate (95 %-KI)	Ratenverhältnis (95 %-KI)		n	Rate (95 %-KI)	Ratenverhältnis (95 %-KI)	Prozentuale Reduktion
Alle schweren Exazerbationen								
DRI12544-Studie								
Dupilumab 200 mg Q2W	120	0,29 (0,16, 0,53)	0,28 ^a (0,14, 0,55)	72 %	65	0,30 (0,13, 0,68)	0,29 ^c (0,11, 0,76)	71 %
Dupilumab 300 mg Q2W	129	0,28 (0,16, 0,50)	0,27 ^b (0,14, 0,52)	73 %	64	0,20 (0,08, 0,52)	0,19 ^d (0,07, 0,56)	81 %
Placebo	127	1,05 (0,69, 1,60)			68	1,04 (0,57, 1,90)		
QUEST-Studie								
Dupilumab 200 mg Q2W	437	0,45 (0,37, 0,54)	0,44 ^e (0,34, 0,58)	56 %	264	0,37 (0,29, 0,48)	0,34 ^e (0,24, 0,48)	66 %
Placebo	232	1,01 (0,81, 1,25)			148	1,08 (0,85, 1,38)		
Dupilumab 300 mg Q2W	452	0,43 (0,36, 0,53)	0,40 ^e (0,31, 0,53)	60 %	277	0,40 (0,32, 0,51)	0,33 ^e (0,23, 0,45)	67 %
Placebo	237	1,08 (0,88, 1,33)			142	1,24 (0,97, 1,57)		

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

Tabelle 11: Rate schwerer Exazerbationen in der QUEST-Studie anhand von Subgruppen, die durch den FeNO-Ausgangswert definiert sind

Behandlung	Exazerbationen pro Jahr			Prozentuale Reduktion
	n	Rate (95 %-KI)	Ratenverhältnis (95 %-KI)	
FeNO ≥ 25 ppb				
Dupilumab 200 mg Q2W	299	0,35 (0,27, 0,45)	0,35 (0,25, 0,50) ^a	65 %
Placebo	162	1,00 (0,78, 1,30)		
Dupilumab 300 mg Q2W	310	0,43 (0,35, 0,54)	0,39 (0,28, 0,54) ^a	61 %
Placebo	172	1,12 (0,88, 1,43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
Dupilumab 200 mg Q2W	119	0,33 (0,22, 0,48)	0,31 (0,18, 0,52) ^a	69 %
Placebo	71	1,057 (0,72, 1,55)		
Dupilumab 300 mg Q2W	124	0,39 (0,27, 0,558)	0,31 (0,19, 0,49) ^a	69 %
Placebo	75	1,27 (0,90, 1,80)		

^ap-Wert < 0,0001

[n = 34] oder 300 mg [n = 34]). Eine Wirksamkeit hinsichtlich schwerer Asthmaexazerbationen und Lungenfunktion wurde sowohl bei Jugendlichen als auch bei Erwachsenen beobachtet. Für beide Dosierungen (200 mg und 300 mg alle 2 Wochen) wurden signifikante Verbesserungen des FEV₁ (mittlere LS-Veränderung gegenüber der Baseline in Woche 12) beobachtet (0,36 l bzw. 0,27 l). Für die Dosis von 200 mg alle 2 Wochen war die Reduktion der Rate von schweren Exazerbationen bei den Patienten mit der bei Erwachsenen vergleichbar. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen (< 12 Jahren) mit schwerem Asthma sind nicht erwiesen. Im Allgemeinen war das Nebenwirkungsprofil bei Jugendlichen mit dem von Erwachsenen vergleichbar.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Dupilumab bei atopischer Dermatitis und Asthma eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bez. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Abbildung 5: Mittlere Veränderung des FEV₁ (l) vor Anwendung eines Bronchodilatators gegenüber der Baseline im Zeitverlauf (Eosinophilen-Ausgangswert ≥ 150 und ≥ 300 Zellen/ μ l und FeNO ≥ 25 ppb) in der QUEST-Studie

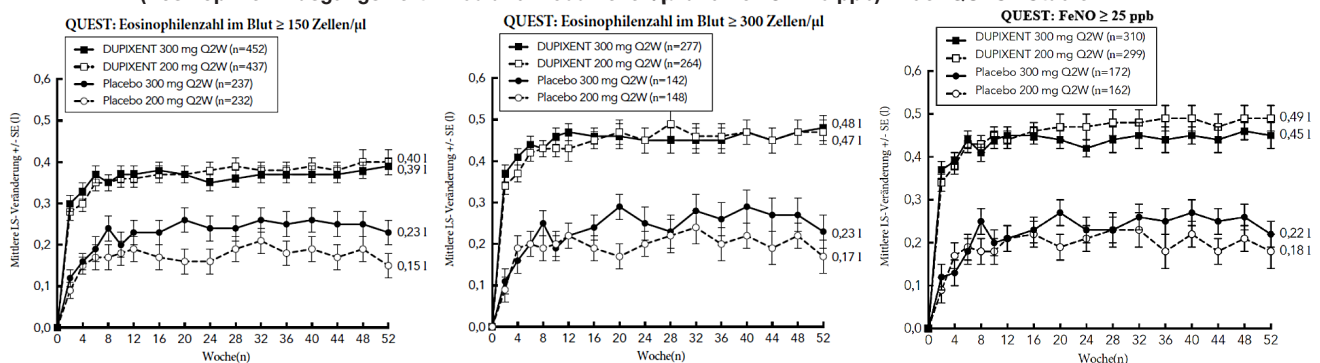


Tabelle 12: Mittlere Veränderung des FEV₁ vor Anwendung eines Bronchodilatators gegenüber der Baseline in Woche 12 in den Studien DRI12544 und QUEST (Eosinophilen-Ausgangswert im Blut ≥ 150 und ≥ 300 Zellen/ μ l)

Behandlung	EOS-Ausgangswert im Blut					
	≥ 150 Zellen/ μ l			≥ 300 Zellen/ μ l		
	n	Mittlere LS-Veränderung gegenüber der Baseline I (%)	Mittlerer LS-Unterschied vs. Placebo (95 %-KI)	n	Mittlere LS-Veränderung gegenüber der Baseline I (%)	Mittlerer LS-Unterschied vs. Placebo (95 %-KI)
DRI12544-Studie						
Dupilumab 200 mg Q2W	108	0,32 (18,25)	0,19 ^a (0,09, 0,29)	65	0,43 (25,9)	0,26 ^c (0,11, 0,40)
Dupilumab 300 mg Q2W	120	0,26 (17,1)	0,16 ^b (0,06, 0,26)	64	0,39 (25,8)	0,21 ^d (0,06, 0,36)
Placebo	102	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
QUEST-Studie						
Dupilumab 200 mg Q2W	425	0,36 (23,6)	0,17 ^e (0,11, 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 ^e (0,13, 0,29)
Placebo	224	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumab 300 mg Q2W	434	0,37 (25,3)	0,15 ^e (0,09, 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 ^e (0,16, 0,32)
Placebo	229	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

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

Tabelle 13: Mittlere Veränderung des FEV₁ vor Anwendung eines Bronchodilatators gegenüber der Baseline in Woche 12 und Woche 52 der QUEST-Studie nach Subgruppen anhand des FeNO-Ausgangswerts

Behandlung	n	In Woche 12		In Woche 52	
		Mittlere LS-Veränderung gegenüber der Baseline I (%)	Mittlerer LS-Unterschied vs. Placebo (95 %-KI)	Mittlere LS-Veränderung gegenüber der Baseline I (%)	Mittlerer LS-Unterschied vs. Placebo (95 %-KI)
FeNO ≥ 25 ppb					
Dupilumab 200 mg Q2W	288	0,44 (29,0 %)	0,23 (0,15, 0,31) ^a	0,49 (31,6 %)	0,30 (0,22, 0,39) ^a
Placebo	157	0,21 (14,1 %)		0,18 (13,2 %)	
Dupilumab 300 mg Q2W	295	0,45 (29,8 %)	0,24 (0,16, 0,31) ^a	0,45 (30,5 %)	0,23 (0,15, 0,31) ^a
Placebo	167	0,21 (13,7 %)		0,22 (13,6 %)	
FeNO ≥ 50 ppb					
Dupilumab 200 mg Q2W	114	0,53 (33,5 %)	0,30 (0,17, 0,44) ^a	0,59 (36,4 %)	0,38 (0,24, 0,53) ^a
Placebo	69	0,23 (14,9 %)		0,21 (14,6 %)	
Dupilumab 300 mg Q2W	113	0,59 (37,6 %)	0,39 (0,26, 0,52) ^a	0,55 (35,8 %)	0,30 (0,16, 0,44) ^a
Placebo	73	0,19 (13,0 %)		0,25 (13,6 %)	

^ap-Wert < 0,0001

Tabelle 14: ACQ-5- und AQLQ(S)-Responderraten in Woche 52 der QUEST-Studie

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

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

Nach der Anwendung einer Anfangsdosis von 600 mg und einer Dosis von 300 mg alle zwei Wochen wurden die Steady-State-

Tabelle 15: Wirkung von Dupilumab auf die Reduktion der OCS-Dosis, VENTURE (Eosinophilen-Ausgangswert im Blut ≥ 150 Zellen/ μ l und ≥ 300 Zellen/ μ l sowie FeNO ≥ 25 ppb)

	EOS-Ausgangswert im Blut ≥ 150 Zellen/ μ l		EOS-Ausgangswert im Blut ≥ 300 Zellen/ μ l		FeNO ≥ 25 ppb	
	Dupilumab 300 mg Q2W n = 81	Placebo n = 69	Dupilumab 300 mg Q2W n = 48	Placebo n = 41	Dupilumab 300 mg Q2W n = 57	Placebo n = 57
Primärer Endpunkt (Woche 24)						
Prozentuale Reduktion der OCS gegenüber dem Ausgangswert						
Mittlere prozentuale Gesamtreduktion gegenüber dem Ausgangswert (%) Unterschied (%) [95 %-KI] (Dupilumab vs. Placebo)	75,91 29,39 ^b (15,67, 43,12)	46,51	79,54 36,83 ^b (18,94, 54,71)	42,71	77,46 34,53 ^b (19,08, 49,97)	42,93
Mediane prozent. Reduktion der täglichen OCS-Dosis gegenüber dem Ausgangswert	100	50	100	50	100	50
Prozentuale Reduktion gegenüber dem Ausgangswert						
100 %	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
≥ 90 %	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
≥ 75 %	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
≥ 50 %	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
> 0 %	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
Keine Reduktion oder jegliche Erhöhung der OCS-Dosis oder Studienabbruch	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
Sekundärer Endpunkt (Woche 24)^a						
Anteil der Patienten, die eine Reduktion der OCS-Dosis auf < 5 mg/Tag erreichten	77	44	84	40	79	34
Odds Ratio (95 %-KI)	4,29 ^c (2,04, 9,04)		8,04 ^d (2,71, 23,82)		7,21 ^b (2,69, 19,28)	

^aModellschätzungen mittels logistischer Regression, ^bp-Wert $< 0,0001$, ^cp-Wert = 0,0001, ^dp-Wert = 0,0002

Konzentrationen bis Woche 16 erreicht. In den klinischen Studien reichten bei Patienten, denen alle zwei Wochen eine Dosis von 300 mg bzw. 200 mg verabreicht wurde, die mittleren (\pm SD) minimalen Serumkonzentrationen im Steady State von $60,3 \pm 35,1$ μ g/ml bis $79,9 \pm 41,4$ μ g/ml bzw. von $29,2 \pm 18,7$ bis $36,5 \pm 22,2$ μ g/ml.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

Die Elimination von Dupilumab wird über parallele lineare und nichtlineare Wege vermittelt. Bei höheren Konzentrationen erfolgt die Elimination primär über eine nicht sättigbare Proteolyse, während bei geringeren Konzentrationen die nichtlineare sättigbare zielvermittelte IL-4R- α -Elimination überwiegt. Gemäß den Schätzungen der populationsbezogenen PK-Analyse betrug die mittlere Dauer der Abnahme der Dupilumab-Konzentration bis unter die untere Nachweisgrenze ab der letzten Steady-State-Dosis 9 Wochen für das Behandlungsschema mit 200 mg Q2W, 10–11 Wochen für das Behandlungsschema mit 300 mg Q2W und

13 Wochen für das Behandlungsschema mit 300 mg QW.

Linearität/Nichtlinearität

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

Besondere Patientengruppen

Geschlecht

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

Ältere Patienten

Von den 1.472 Patienten mit einer atopischen Dermatitis, die Dupilumab in einer Phase-II-Dosisfindungsstudie oder in placebokontrollierten Phase-III-Studien erhielten, waren insgesamt 67 Patienten mindestens 65 Jahre alt. Obwohl keine Unterschiede hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis beobachtet wurden, ist die Anzahl der Patienten im Alter von 65 Jahren und älter nicht ausreichend, um zu bestimmen, ob sich das Ansprechen im Vergleich zu jüngeren Patienten unterscheidet.

Im Rahmen der populationsbezogenen PK-Analyse wurden keine klinisch bedeutenden Auswirkungen des Alters auf die syste-

mische Exposition von Dupilumab festgestellt. Allerdings umfasste diese Analyse nur 61 Patienten ab 65 Jahren.

Von den 1.977 Asthmapatienten, die Dupilumab erhielten, waren insgesamt 240 Patienten mindestens 65 Jahre alt und 39 Patienten mindestens 75 Jahre alt. Die Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Altersgruppe waren ähnlich wie in der Gesamtstudienpopulation.

Ethnische Herkunft

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

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

ten für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung vor.

Körpergewicht

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

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Dupilumab bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahren) mit atopischer Dermatitis wurde nicht untersucht.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Argininhydrochlorid
- Histidin
- Polysorbat 80
- Natriumacetat
- Essigsäure 99 %
- Sucrose
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Wenn erforderlich, können die Fertigspritzen maximal 14 Tage lang bei einer Raumtemperatur von bis zu 25 °C gelagert werden. Nicht über 25 °C lagern. Wenn Sie den Umkarton dauerhaft aus dem Kühlschrank entnehmen müssen, notieren Sie das Datum der Entnahme in dem dafür vorgesehenen Bereich auf dem Umkarton. Sobald Dupixent aus dem Kühlschrank entnommen wurde, muss es innerhalb von 14 Tagen verwendet oder verworfen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml Lösung in einer silikonisierten Fertigspritze, bestehend aus Typ-1-Glas mit oder ohne automatisches Sicherheitssystem und mit einer festen 27G 12,7 mm (½-Zoll)-Edelstahlkanüle.

Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Packungsgröße:

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Hinweise zur Vorbereitung und Anwendung von Dupixent in einer Fertigspritze sind in der Packungsbeilage enthalten.

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

Nach der Entnahme der 300-mg-Fertigspritze aus dem Kühlschrank ist Dupixent erst nach 45 Minuten zu injizieren, wenn es Raumtemperatur angenommen hat.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Nach Gebrauch ist die Fertigspritze in ein durchsicheres Behältnis zu geben und entsprechend den nationalen Bestimmungen zu entsorgen. Das Behältnis nicht recyceln. Das Behältnis für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

- EU/1/17/1229/001
- EU/1/17/1229/002
- EU/1/17/1229/003
- EU/1/17/1229/004
- EU/1/17/1229/005
- EU/1/17/1229/006
- EU/1/17/1229/007
- EU/1/17/1229/008

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. September 2017

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2019

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

VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland
Verschreibungspflichtig.

Österreich
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

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

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Postanschrift:
Postfach 80 08 60
D-65908 Frankfurt am Main

Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Leonard-Bernstein-Straße 10
A-1220 Wien

Telefon: +43 1 80 185-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt