

▼ 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

Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Dupilumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper gegen die Alpha-Untereinheit des Interleukin(IL)-4 Rezeptors, 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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der atopischen Dermatitis erfahrenen Arzt begonnen werden.

Dosierung

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

Dupixent 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.

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

Bei Patienten, die nach 16 Behandlungswochen kein Ansprechen aufweisen, 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.

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 körperlgeichtsbezogene Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupixent bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Dupixent 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 Dupixent an zwei unterschiedlichen Injektionsstellen nacheinander zu verabreichen.

Es wird empfohlen, bei jeder Injektion eine andere Injektionsstelle zu wählen. Dupixent 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 Dupixent 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 Dupixent 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

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 Dupixent sofort beendet und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. In

klinischen Studien wurde nach der Anwendung von Dupixent in sehr seltenen Fällen von Serumkrankheit/Serumkrankheit-ähnlichen Reaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Helminthose

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

Konjunktivitis-bezogene Ereignisse

Patienten, die unter der Dupixent-Behandlung eine Konjunktivitis entwickeln, die nach der Standardbehandlung nicht abklingt, sollten sich einer ophthalmologischen Untersuchung unterziehen.

Komorbides Asthma

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupixent bei der Behandlung von Asthma ist nicht erwiesen. Patienten mit einem komorbiden Asthma dürfen ihre Asthma-Behandlung ohne vorherige Absprache mit ihren Ärzten weder anpassen noch absetzen. Nach dem Absetzen von Dupixent sind Patienten mit einem komorbiden Asthma sorgfältig zu überwachen.

Sonstige Bestandteile

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit der gleichzeitigen Anwendung von Dupixent und Lebendimpfstoffen ist nicht untersucht worden.

In einer Studie, in der Patienten mit atopischer Dermatitis 16 Wochen lang einmal wöchentlich mit 300 mg Dupilumab behandelt wurden, wurden Immunreaktionen 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 Immunreaktionen 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 Dupixent behandelte Patienten gleichzeitig inaktivierte oder Totimpfstoffe erhalten.

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.

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). Dupixent 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 Dupixent 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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Injektionsstelle, Konjunktivitis, Blepharitis und oraler Herpes.

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

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

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

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

Tabelle 1: Liste der Nebenwirkungen

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</i>	Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

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

Eczema herpeticum

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

Eosinophilie

Eine vorübergehende Eosinophilie wurde bei < 2 % der Patienten, die mit Dupixent behandelt wurden, berichtet.

Infektionen

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

Herpes zoster

Herpes zoster wurde in den 16-wöchigen Monotherapie-Studien in den Dupixent-Gruppen mit einer Häufigkeit < 0,1 % und in der Placebo-Gruppe mit einer Häufigkeit < 1 % berichtet. In der 52-wöchigen Studie mit Dupixent + TCS wurde Herpes zoster in der mit Dupixent + TCS behandelten Gruppe bei 1 % der Patienten gemeldet und in der Gruppe mit Placebo + TCS bei 2 %.

Immunogenität

Wie alle therapeutischen Proteine kann Dupixent potenziell eine Immunogenität hervorrufen.

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

In der 52-wöchigen Studie hatten etwa 3 % der Patienten in der Placebo-Gruppe und 2 % der Patienten in der Dupixent-Gruppe ADA-Reaktionen, die länger als zwölf Wochen anhielten. Von diesen hatten 0,7 % der mit Placebo behandelten und 0,2 % der mit Dupixent behandelten Patienten neutralisierende Antikörperreaktionen, die im Allgemeinen nicht mit einem Wirksamkeitsverlust assoziiert waren.

Unter allen exponierten Patienten zeigten weniger als 0,1 % 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).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51-59

D-63225 Langen
Tel.: +49 (0) 6103 77 0
Fax: +49 (0) 6103 77 1234
Website: <http://www.pei.de>

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

4.9 Überdosierung

Es gibt keine besondere Behandlung bei einer Überdosierung mit Dupixent. 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:
ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Dupilumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der die Signalwege von Interleukin-4 und Interleukin-13 hemmt. Den IL-4-Signalweg hemmt Dupilumab über den Typ-I-Rezeptor (IL-4R α / γ c) und sowohl den IL-4-, als auch den IL-13-Signalweg über den Typ-II-Rezeptor (IL-4R α /IL-13R α).
IL-4 und IL-13 sind wichtige Typ-2-Zytokine (einschließlich Th2) bei der atopischen Dermatitis.

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien 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 Dupixent beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupixent als Monotherapie sowie mit begleitenden TCS wurde 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 wurden 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*) ≥ 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 Dupixent (zwei Injektionen zu je 300 mg) an Tag 1, gefolgt von 300 mg einmal alle zwei Wochen (Q2W),
- 2) eine Anfangsdosis von 600 mg Dupixent 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 Dupixent 300 mg Q2W und 223 in die Gruppe mit Dupixent 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 Dupixent 300 mg Q2W und 239 in die Gruppe mit Dupixent 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 Dupixent 300 mg Q2W + TCS und 319 in die Gruppe mit Dupixent 300 mg QW + TCS). Der Behandlungszeitraum betrug 52 Wochen. Ab Baseline erhielten die Patienten gemäß standardisiertem Behandlungsschema Dupixent oder ein Placebo mit begleitender TCS-Anwendung. Patienten durften auch TCI anwenden.

Endpunkte

In allen drei Studien bestanden die co-primären 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 der 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 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 Dupixent + 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.

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 Dupixent 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 2).

Im Vergleich zum Placebo erreichte ein signifikant höherer Anteil an Patienten, die Dupixent 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 stellen die mittlere prozentuale Veränderung der EASI- bzw. NRS-Werte von der Baseline bis Woche 16 dar.

Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse der Dupixent-Monotherapie in Woche 16 (FAS)

	SOLO 1 (FAS) ^a			SOLO 2 (FAS) ^a		
	Placebo	Dupixent 300 mg Q2W	Dupixent 300 mg QW	Placebo	Dupixent 300 mg Q2W	Dupixent 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]

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

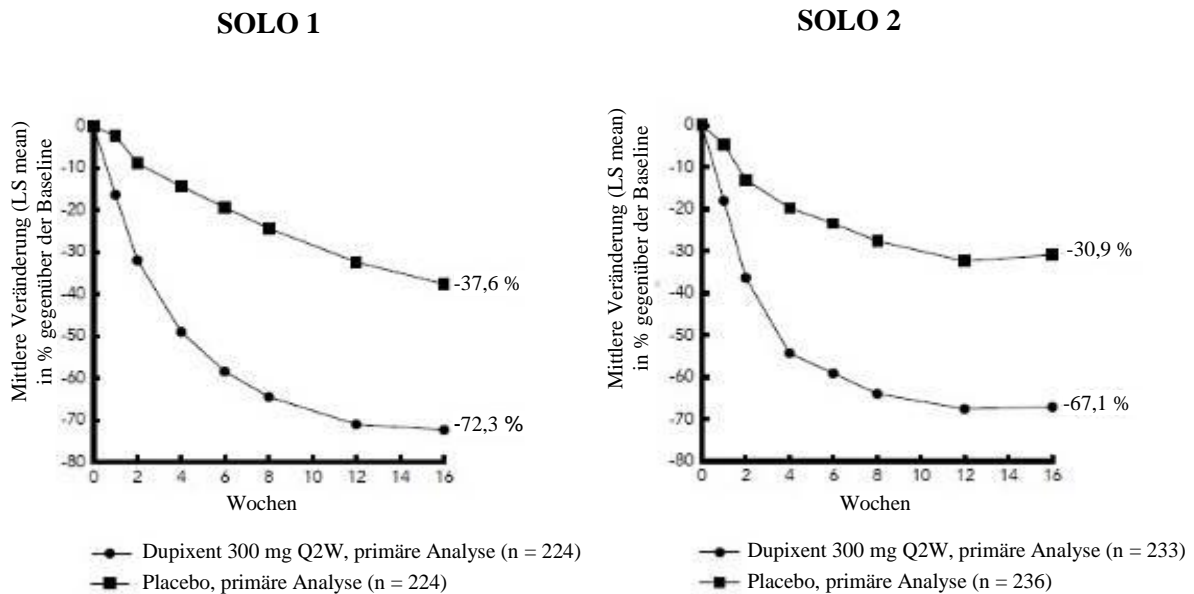
^b Responder wurde definiert als ein Patient mit IGA 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“) mit einer Verbesserung um ≥ 2 Punkte auf einer von 0 bis 4 reichenden IGA-Skala.

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

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

^e p-Wert $< 0,0001$

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

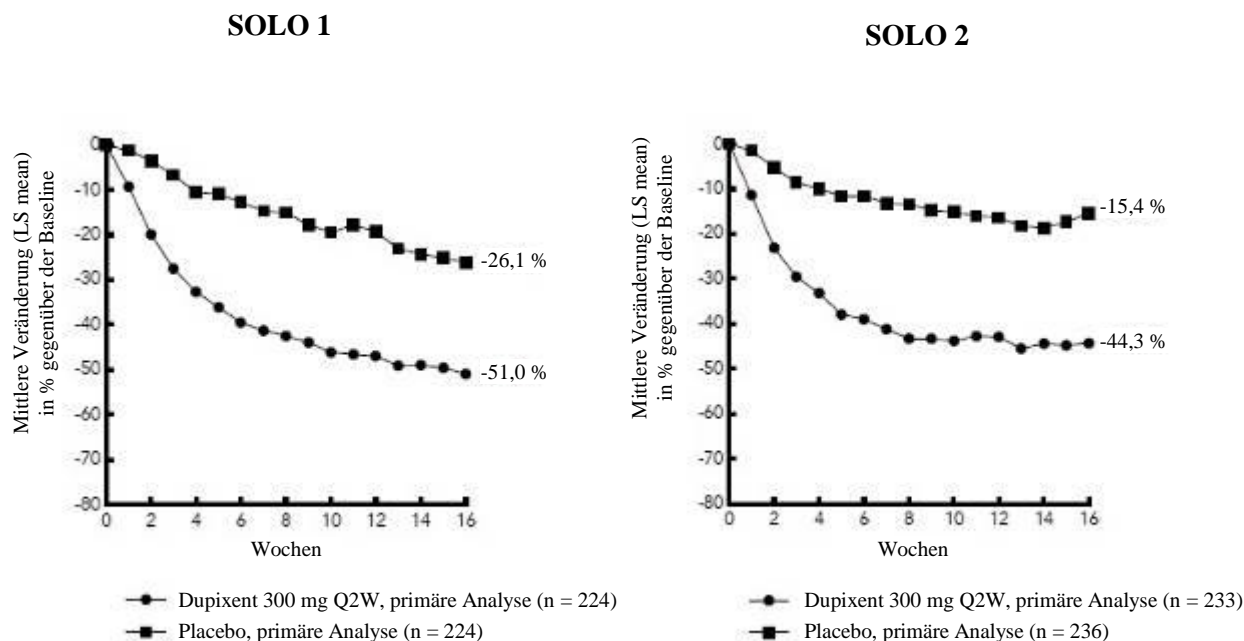


LS mean = Mittelwert nach Methode der kleinsten Quadrate

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

^b Der FAS (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

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

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

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 Dupixent 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 3).

Im Vergleich zu Placebo + TCS erreichte ein signifikant höherer Anteil an Patienten, die Dupixent + 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 und Abbildung 4 stellen die mittlere prozentuale Veränderung der EASI- bzw. NRS-Werte der CHRONOS-Studie von Baseline bis Woche 52 dar.

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse von Dupixent 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	Dupixent 300 mg Q2W + TCS	Dupixent 300 mg QW + TCS	Placebo + TCS	Dupixent 300 mg Q2W + TCS	Dupixent 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

^a Alle Patienten erhielten eine Hintergrundbehandlung mit TCS und durften TCI anwenden.

^b Der 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.

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

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

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

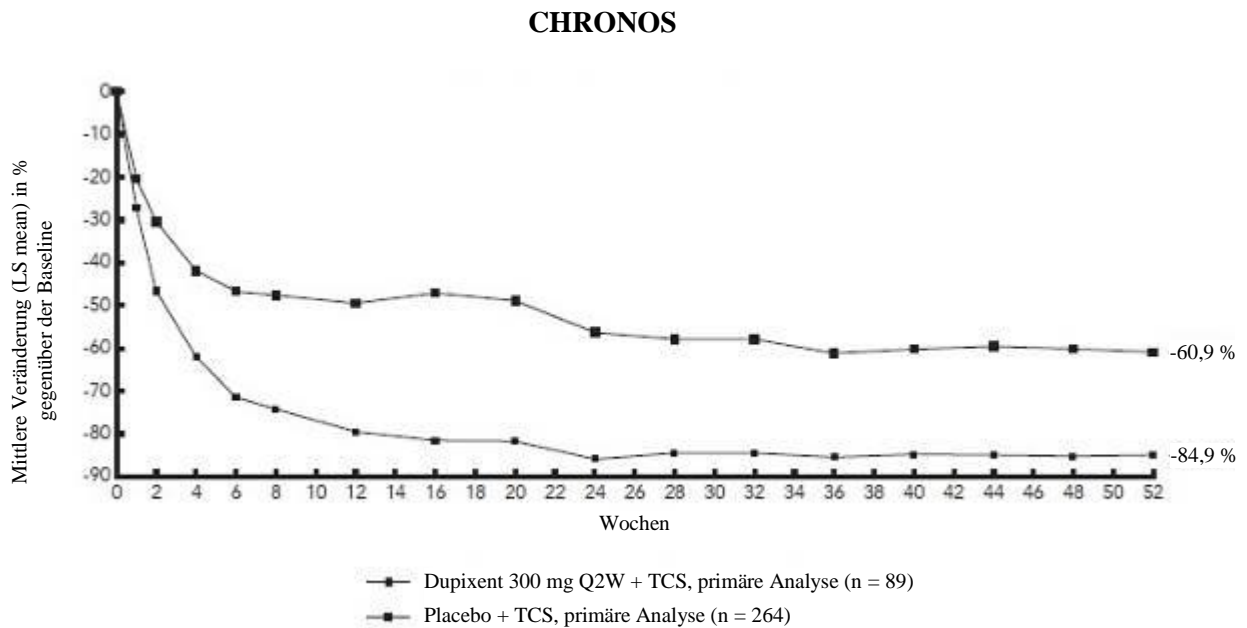
^f p-Wert $< 0,0001$

^g p-Wert = 0,0015

^h p-Wert = 0,0003

ⁱ p-Wert = 0,0005

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

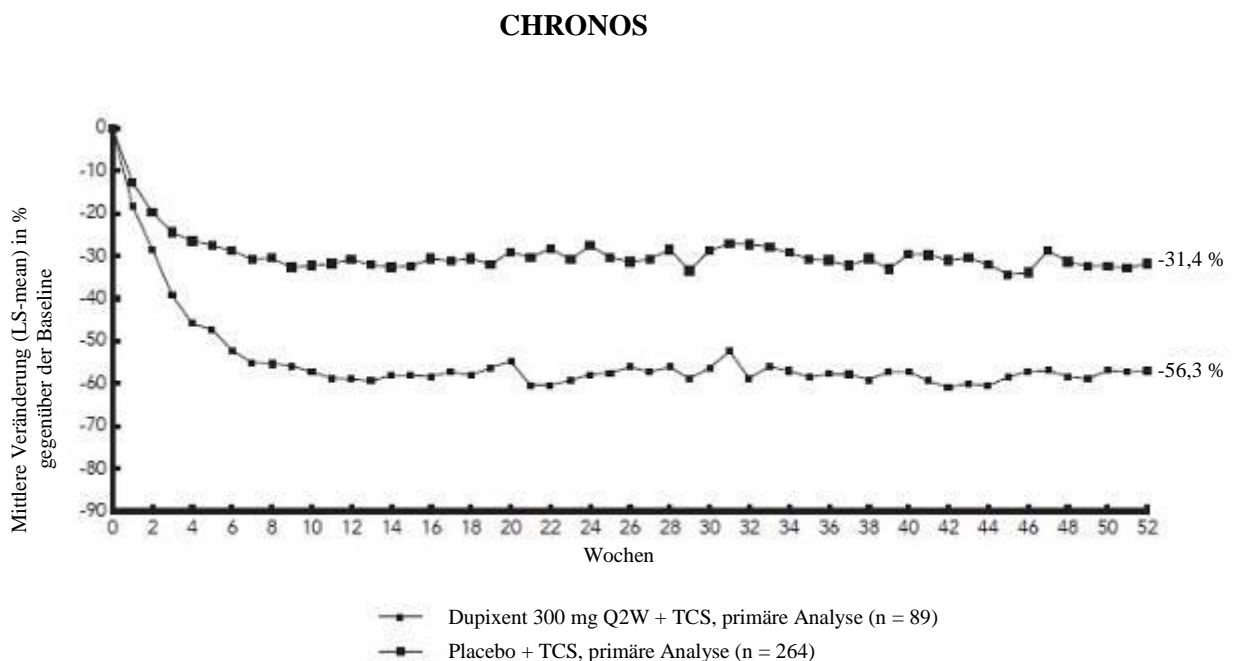


LS mean = Mittelwert nach Methode der kleinsten Quadrate

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

^b Der FAS 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 Baseline in der CHRONOS-Studie^a (FAS Woche 52)^b



LS mean = Mittelwert nach Methode der kleinsten Quadrate

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

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

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 Dupixent gegenüber Placebo mit begleitender TCS-Gabe bewertet. Bei den Studienteilnehmern handelte es sich um erwachsene Patienten mit AD, die unter oralem Ciclosporin unzureichend eingestellt waren, dieses nicht vertrugen oder für die diese Behandlung medizinisch nicht ratsam oder kontraindiziert war.

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

Tabelle 4: Ergebnisse der primären und sekundären Endpunkte der CAFE-Studie

	Placebo + TCS	Dupixent 300 mg Q2W + TCS	Dupixent 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)

In der Patientenuntergruppe der 52-wöchigen CHRONOS-Studie, die der Studienpopulation der CAFE-Studie ähnelte, erreichten bis Woche 16 69,6 % der mit Dupixent 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 Dupixent 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 bei -51,4 % unter Dupixent 300 mg Q2W und bei -30,2 % unter Placebo, beziehungsweise bis Woche 52 bei -54,8 % in der Gruppe mit Dupixent 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 Dupixent 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 Dupixent oder

Placebo, womit die Gesamtdauer der Studienbehandlung 52 Wochen betrug. Die Beurteilung der Endpunkte erfolgte in Woche 51 oder 52.

Die co-primären Endpunkte waren

- der Unterschied zwischen der Baseline (Woche 0) und Woche 36 in prozentualem 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 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: 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
Co-primäre 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 ≤ 0,0001

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/Patienten-berichtete Endpunkte

Im Vergleich zu Placebo wurden in beiden Monotherapie-Studien (SOLO 1 und SOLO 2) bis Woche 16 sowohl in der Gruppe mit Dupixent 300 mg Q2W, als auch in der Gruppe mit Dupixent 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 Dupixent 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 Dupixent-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 ≥ 8 aufwiesen (Grenzwert, ab dem eine klinisch manifeste Angststörung- bzw. Depression in Betracht gezogen werden kann), erreichten im Vergleich zur Placebo-Gruppe in den Dupixent-Gruppen mehr Patienten bis Woche 16 einen HADS-Angst- oder HADS-Depressionswert < 8 (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Weitere sekundäre Endpunktergebnisse der Dupixent-Monotherapie in Woche 16

	Monotherapie					
	SOLO 1 in Woche 16			SOLO 2 in Woche 16		
	Placebo	Dupixent 300 mg Q2W	Dupixent 300 mg QW	Placebo	Dupixent 300 mg Q2W	Dupixent 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 \geq 4 bei der Baseline	213	209	209	225	223	234
DLQI (\geq 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 \geq 4 bei der Baseline	223	222	222	234	233	239
POEM (\geq 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 \geq 8 oder HADS-Depression \geq 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

^a p-Wert $<$ 0,0001

^b p-Wert $<$ 0,001

In der Studie mit begleitenden TCS (CHRONOS) verbesserten Dupixent 300 mg Q2W + TCS und Dupixent 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 Dupixent 300 mg Q2W + TCS bzw. Dupixent 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 Dupixent 300 mg Q2W + TCS und Dupixent 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 Dupixent 300 mg Q2W + TCS und in der Gruppe mit Dupixent 300 mg QW + TCS mehr Patienten bis Woche 52 einen HADS-Angst- oder HADS-Depressionswert < 8 (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Sonstige sekundäre Endpunktergebnisse der Dupixent-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	Dupixent 300 mg Q2W + TCS	Dupixent 300 mg QW + TCS	Placebo + TCS	Dupixent 300 mg Q2W + TCS	Dupixent 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

^a p-Wert < 0,0001

^b p-Wert < 0,001

^c p-Wert < 0,05

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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) lag die geschätzte absolute Bioverfügbarkeit von Dupilumab nach einer s. c. Dosis bei 64 %.

Nach der Anwendung einer Anfangsdosis von 600 mg und einer Dosis von 300 mg alle zwei Wochen wurden die Steady-State-Konzentrationen bis Woche 16 erreicht. In den klinischen Studien reichten bei Patienten, denen alle zwei Wochen eine Dosis von 300 mg verabreicht wurde, die mittleren (\pm SD) minimalen Serumkonzentrationen im Steady State von $73,3 \pm 40,0$ $\mu\text{g/ml}$ bis $79,9 \pm 41,4$ $\mu\text{g/ml}$.

Verteilung

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

Biotransformation

Es wurden keine spezifischen 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 Konzentrationsabnahme von Dupilumab bis unter die untere Nachweisgrenze ab der letzten Steady-State-Dosis 10 Wochen für das Behandlungsschema mit 300 mg Q2W und 13 Wochen für das Behandlungsschema mit 300 mg QW.

Linearität/Nicht-Linearität

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 Dupixent 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 Patienten beobachtet wurden, ist die Anzahl der Patienten im Alter von 65 Jahren und älter nicht ausreichend, um zu bestimmen, ob sich das Ansprechen im Vergleich zu jüngeren Patienten unterscheidet.

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

Ethnische Herkunft

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

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

Körpergewicht

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

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Dupilumab bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Dupilumab durchgeführt. Sowohl die Bewertung der vorliegenden Nachweise der IL-4R α -Inhibition als auch die 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
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

24 Monate.

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 (1/2-Zoll)-Edelstahlkanüle.

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 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 durchstichsicheres 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

September 2018

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