1[r1]. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dupixent 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Dupixent 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dupilumab 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik bevat 200 mg dupilumab in een oplossing van 1,14 ml (175 mg/ml).

Dupilumab 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen voor eenmalig gebruik bevat 200 mg dupilumab in een oplossing van 1,14 ml (175 mg/ml).

Dupilumab is een volledig humaan monoklonaal antilichaam en wordt geproduceerd uit ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO, Chinese hamster ovary) door middel van recombinant-DNA-technologie.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 2,28 mg polysorbaat 80 in elke dosis van 200 mg (1,14 ml). Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

Een heldere tot licht doorschijnende, kleurloze tot lichtgele steriele oplossing, die vrij is van zichtbare deeltjes, met een pH van ongeveer 5,9.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Atopische dermatitis

Volwassenen en adolescenten
Dupixent is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 12 jaar en ouder die in aanmerking komen voor een systemische behandeling.

Kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar
Dupixent is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige atopische dermatitis bij kinderen van 6 *maanden* tot en met 11 jaar oud die in aanmerking komen voor systemische behandeling.

Astma

Volwassenen en adolescenten
Dupixent is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder als aanvullende onderhoudsbehandeling van ernstig astma met type 2 inflammatie gekenmerkt door verhoogde bloedeosinofielen en/of verhoogde fractie van stikstofmonoxide in de uitgeademde lucht (FeNO), zie rubriek 5.1, die onvoldoende kunnen worden behandeld met hooggedoseerde geïnhaleerde corticosteroïden (ICS) plus een ander geneesmiddel voor onderhoudsbehandeling.

Kinderen van 6 tot en met 11 jaar
Dupixent is geïndiceerd voor gebruik bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud als aanvullende onderhoudsbehandeling van ernstig astma met type 2 inflammatie gekenmerkt door verhoogde bloedeosinofielen en/of verhoogde fractie van stikstofmonoxide in de uitgeademde lucht (FeNO), zie rubriek 5.1, die onvoldoende kunnen worden behandeld met gemiddeld tot hooggedoseerde geïnhaleerde corticosteroïden (ICS) plus een ander geneesmiddel voor onderhoudsbehandeling.

Eosinofiele oesofagitis (EoE)

Dupixent is geïndiceerd voor de behandeling van eosinofiele oesofagitis bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 1 jaar en ouder, met een gewicht van ten minste 15 kg, die onvoldoende onder controle zijn met, intolerant of geen kandidaat zijn voor een conventionele behandeling met geneesmiddelen (zie rubriek 5.1).

Chronische spontane urticaria (CSU)

Dupixent is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige chronische spontane urticaria bij volwassenen, adolescenten en kinderen (2 jaar en ouder) met onvoldoende respons op H1-antihistaminica en die niet eerder behandeld zijn met anti-IgE-behandeling voor CSU.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden opgestart door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die bekend zijn met de diagnose en behandeling van de aandoeningen waarvoor dupilumab is geïndiceerd (zie rubriek 4.1).

Dosering

Atopische dermatitis

Volwassenen
De aanbevolen dosis dupilumab voor volwassen patiënten is een startdosis van 600 mg (twee injecties van 300 mg), gevolgd door 300 mg eenmaal per twee weken, toegediend als subcutane injectie.

Adolescenten (12 tot en met 17 jaar oud)
De aanbevolen dosis dupilumab voor adolescente patiënten van 12 tot en met 17 jaar is gespecificeerd in tabel 1.

Tabel 1: Dosis dupilumab voor subcutane toediening bij adolescente patiënten van 12 tot en met 17 jaar oud met atopische dermatitis

Lichaamsgewicht van de patiënt	Initiële dosis	Volgende doses (eenmaal per twee weken)
minder dan 60 kg	400 mg (twee injecties van 200 mg)	200 mg
60 kg of meer	600 mg (twee injecties van 300 mg)	300 mg

Kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud
De aanbevolen dosis dupilumab voor kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud is gespecificeerd in tabel 2.

Tabel 2: Dosis dupilumab voor subcutane toediening bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud met atopische dermatitis

Lichaamsgewicht van de patiënt	Initiële dosis	Volgende doses
15 kg tot minder dan 60 kg	300 mg (één injectie van 300 mg) op dag 1, gevolgd door 300 mg op dag 15	300 mg om de vier weken (Q4W)*, te starten 4 weken na de dosis van dag 15
60 kg of meer	600 mg (twee injecties van 300 mg)	300 mg om de twee weken (Q2W)

* de dosis kan naargelang het oordeel van de arts verhoogd worden naar 200 mg Q2W bij patiënten met een lichaamsgewicht van 15 kg tot minder dan 60 kg.

Kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar
De aanbevolen dosis dupilumab voor kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar oud is gespecificeerd in tabel 3.

Tabel 3: Dosis dupilumab voor subcutane toediening bij kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar oud met atopische dermatitis

Lichaamsgewicht van de patiënt	Initiële dosis	Volgende doses
5 kg tot minder dan 15 kg	200 mg (één injectie van 200 mg)	200 mg om de vier weken (Q4W)
15 kg tot minder dan 30 kg	300 mg (één injectie van 300 mg)	300 mg om de vier weken (Q4W)

Dupilumab kan gebruikt worden met of zonder behandeling met topische corticosteroïden. Het is mogelijk topische calcineurineremmers te gebruiken, maar dit zou moeten worden beperkt tot enkel de probleemgebieden, zoals het gezicht, de hals, intertrigineuze gebieden en de genitaliën.

Als patiënten na 16 weken behandeling voor atopische dermatitis geen reactie vertonen, overweeg dan de behandeling te stoppen. Sommige patiënten met een initiële gedeeltelijke respons kunnen daarna verbetering ervaren met voortzetting van de behandeling na 16 weken. Als een onderbreking van de behandeling met dupilumab noodzakelijk wordt, kunnen patiënten nog steeds met succes opnieuw behandeld worden.

Astma

Volwassenen en adolescenten
De aanbevolen dosering dupilumab voor volwassenen en adolescenten (van 12 jaar en ouder) is:

- Een initiële dosis van 400 mg (twee injecties van 200 mg), gevolgd door 200 mg eenmaal per twee weken, toegediend als subcutane injectie.
- Voor patiënten met ernstig astma en die orale corticosteroïden gebruiken, of voor patiënten met ernstig astma en comorbide matige tot ernstige atopische dermatitis of volwassenen met comorbide ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen, een initiële dosis van 600 mg (twee injecties van 300 mg), gevolgd door 300 mg eenmaal per twee weken, toegediend als subcutane injectie.

Kinderen van 6 tot en met 11 jaar
De aanbevolen dosis dupilumab voor pediatrische patiënten van 6 tot en met 11 jaar staat vermeld in tabel 4.

Tabel 4: Dosis dupilumab voor subcutane toediening bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar met astma

Lichaamsgewicht	Eerste en daaropvolgende doses
15 tot minder dan 30 kg	300 mg om de vier weken (Q4W)
30 tot minder dan 60 kg	200 mg om de twee weken (Q2W) of 300 mg om de vier weken (Q4W)
60 kg of meer	200 mg om de twee weken (Q2W)

Voor pediatrische patiënten (6 tot en met 11 jaar) met astma en comorbide ernstige atopische dermatitis wordt de aanbevolen dosis volgens de goedgekeurde indicatie weergegeven in tabel 2.

Patiënten die gelijktijdig orale corticosteroïden ontvangen, kunnen hun dosis steroïden verlagen als er klinische verbetering is opgetreden met dupilumab (zie rubriek 5.1). Het wordt aanbevolen om het afbouwen van steroïden geleidelijk uit te voeren (zie rubriek 4.4).

Dupilumab is bedoeld voor langdurige behandeling. De noodzaak van het voortzetten van de behandeling dient ten minste jaarlijks geëvalueerd te worden op basis van de beoordeling van de arts op de mate van astmacontrole van de patiënt.

Eosinofiele oesofagitis (EoE)

De aanbevolen dosis dupilumab voor volwassenen, adolescenten en kinderen van 1 jaar en ouder, met een gewicht van ten minste 15 kg, is gespecificeerd in tabel 5.
Tabel 5: Dosis dupilumab voor subcutane toediening bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 1 jaar en ouder met EoE

Lichaamsgewicht van de patiënt	Dosis
15 kg tot minder dan 30 kg	200 mg om de twee weken (Q2W)
30 kg tot minder dan 40 kg	300 mg om de twee weken (Q2W)
40 kg of meer	300 mg elke week (QW)

Dupilumab is bedoeld voor langdurige behandeling.

Chronische spontane urticaria (CSU)

Volwassenen
De aanbevolen dosis dupilumab voor volwassen patiënten is een startdosis van 600 mg (twee injecties van 300 mg), gevolgd door 300 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en adolescenten (6 tot en met 17 jaar)
De aanbevolen dosis dupilumab voor kinderen en adolescente patiënten van 6 tot en met 17 jaar is gespecificeerd in tabel 6.

Tabel 6: Dosis dupilumab voor subcutane toediening bij kinderen en adolescente patiënten van 6 tot en met 17 jaar met CSU*

Lichaamsgewicht	Initiële dosis	Volgende doses
15 kg tot minder dan 30 kg	300 mg (één injectie van 300 mg) op dag 1, gevolgd door 300 mg op dag 15	300 mg om de vier weken (Q4W), te starten 4 weken na de dosis van dag 15
30 kg tot minder dan 60 kg	400 mg (twee injecties van 200 mg)	200 mg om de twee weken (Q2W)
60 kg of meer	600 mg (twee injecties van 300 mg)	300 mg om de twee weken (Q2W)

*Voor patiënten die 5 kg tot minder dan 15 kg wegen, is de aanbevolen dosis 200 mg om de 4 weken (Q4W).

Kinderen van 2 tot en met 5 jaar
De aanbevolen dosis dupilumab voor kinderen van 2 tot en met 5 jaar staat vermeld in tabel 7.

Tabel 7: Dosis dupilumab voor subcutane toediening bij kinderen van 2 tot en met 5 jaar met CSU

Lichaamsgewicht	Eerste en daaropvolgende doses
5 kg tot minder dan 15 kg	200 mg om de vier weken (Q4W)
15 kg tot minder dan 30 kg	300 mg om de vier weken (Q4W)

De dosering dupilumab na 24 weken is niet onderzocht bij CSU. Na 24 weken moet de noodzaak van voortgezette behandeling periodiek worden beoordeeld. Er dient te worden overwogen om de behandeling stop te zetten bij patiënten die geen respons vertonen na 24 weken behandeling voor CSU.

Gemiste dosis

In het geval dat een wekelijkse dosis wordt gemist, dien de dosis dan zo snel mogelijk toe, waarbij een nieuw schema wordt gestart op basis van deze datum.

Als een tweewekelijkse dosis wordt gemist, dien de injectie dan toe binnen 7 dagen na de gemiste dosis en hervat het oorspronkelijke schema van de patiënt. Als de gemiste dosis niet binnen 7 dagen wordt toegediend, wacht dan tot de volgende dosis volgens het oorspronkelijke schema.

Als een vierwekelijkse dosis wordt gemist, dien de injectie dan toe binnen 7 dagen na de gemiste dosis en hervat het oorspronkelijke schema van de patiënt. Als de gemiste dosis niet binnen 7 dagen wordt toegediend, dien de dosis toe en begin met een nieuw schema op basis van deze datum.

Speciale populaties

Ouderen
Voor ouderen (≥ 65 jaar) hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis
Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis. Er is zeer beperkte informatie beschikbaar over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis
Er is geen informatie beschikbaar over patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Lichaamsgewicht
De dosis hoeft niet te worden aangepast aan het lichaamsgewicht voor patiënten met astma van 12 jaar en ouder of bij volwassenen met atopische dermatitis of CSU (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van dupilumab bij kinderen met atopische dermatitis jonger dan 6 maanden zijn niet vastgesteld. De veiligheid en werkzaamheid van dupilumab bij kinderen met een lichaamsgewicht van < 5 kg zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

De veiligheid en werkzaamheid van dupilumab bij kinderen met ernstig astma jonger dan 6 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

De veiligheid en werkzaamheid van dupilumab bij kinderen met EoE jonger dan 1 jaar, of met een lichaamsgewicht <15 kg, zijn niet vastgesteld.

De veiligheid en werkzaamheid van dupilumab bij kinderen met CSU jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Subcutaan gebruik

De voorgevulde pen met dupilumab is bestemd voor gebruik bij volwassen en pediatrische patiënten van 2 jaar en ouder.
De voorgevulde spuit met dupilumab is bestemd voor gebruik bij volwassen en pediatrische patiënten van 6 maanden en ouder. De voorgevulde pen met dupilumab is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Dupilumab wordt toegediend door middel van subcutane injectie in de dij of buik, met uitzondering van het gebied van 5 cm rond de navel. Indien iemand anders de injectie toedient, kan de bovenarm ook worden gebruikt.

Elke voorgevulde spuit of voorgevulde pen dient enkel voor eenmalig gebruik.

Voor indicaties die een initiële dosis van 400 mg vereisen (zie Dosering in rubriek 4.2), dien twee injecties van 200 mg opeenvolgend toe op verschillende injectieplaatsen.

Het wordt aanbevolen om van injectieplaats te wisselen bij iedere injectie. Vermijd het injecteren van dupilumab in pijnlijke, beschadigde of

gekneusde huid of in de buurt van littekenweefsel.

Een patiënt mag zelf dupilumab toedienen of de mantelzorger van de patiënt kan dupilumab toedienen indien de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg bepaalt dat dit aangewezen is. Instrueer de patiënt en/of mantelzorgers goed in het voorbereiden en toedienen van dupilumab voorafgaand aan het gebruik, volgens de rubriek “Instructies voor gebruik” aan het einde van de bijsluiter. Bij kinderen van 12 jaar en ouder wordt aanbevolen dupilumab toe te laten dienen door of onder toezicht van een volwassene. Bij kinderen van 6 maanden tot jonger dan 12 jaar wordt aanbevolen dat dupilumab wordt toegediend door een verzorger.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Acute exacerbaties van astma of COPD

Dupilumab mag niet gebruikt worden voor het behandelen van acute symptomen of acute exacerbaties van astma of COPD. Dupilumab mag niet gebruikt worden voor het behandelen van acuut bronchospasme of status asthmaticus.

Corticosteroïden

Het wordt aanbevolen om bij initiatie van de behandeling met dupilumab niet abrupt te stoppen met het gebruik van systemische, topische of geïnhaleerde corticosteroïden. Verlaging van de dosis corticosteroïden, indien van toepassing, dient geleidelijk te gebeuren en onder rechtstreeks toezicht van een arts. Een verlaging van de dosis corticosteroïden kan gepaard gaan met systemische ontwenningssymptomen en/of kan aandoeningen aan het licht brengen die voorheen door de systemische behandeling met corticosteroïden werden onderdrukt.

Type 2 ontstekingsbiomarkers kunnen worden onderdrukt door systemisch gebruik van corticosteroïden. Dit dient men in overweging te nemen om de type 2 status vast te stellen bij patiënten die orale corticosteroïden gebruiken (zie rubriek 5.1).

Overgevoeligheid

Vindt er een systemische overgevoeligheidsreactie (onmiddellijk of vertraagd) plaats, stop dan onmiddellijk met het toedienen van dupilumab en start met een adequate behandeling. Er zijn gevallen van een anafylactische reactie, angio-oedeem, serumziekte of een serumziekteachtige reactie gemeld. De gevallen van een anafylactische reactie en angio-oedeem hebben zich vanaf enkele minuten tot maximaal zeven dagen na de injectie met dupilumab voorgedaan (zie rubriek 4.8).

Eosinofiele aandoeningen

Gevallen van eosinofiele pneumonie en gevallen van vasculitis die overeenkomen met eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA) zijn gemeld bij dupilumab bij volwassen patiënten die deelnamen aan het ontwikkelingsprogramma voor astma. Gevallen van vasculitis in overeenstemming met EGPA zijn gemeld met dupilumab en placebo bij volwassen patiënten met comorbide astma in het CRSwNP-ontwikkelingsprogramma. Artsen dienen te letten op vasculitische rash, verslechterende pulmonale symptomen, cardiale complicaties, en/of neuropathie die zich presenteren bij hun patiënten met eosinofilie. Patiënten die worden behandeld voor astma kunnen ernstige systemische eosinofilie vertonen, soms met klinische tekenen van eosinofiele pneumonie of vasculitis die overeenkomen met eosinofiele granulomatose met polyangiitis, aandoeningen die vaak worden behandeld met systemische corticosteroïden. Deze voorvallen kunnen vaak, maar niet altijd, samenhangen met het verlagen van de behandeling met orale corticosteroïden.

Intestinale worminfectie

Patiënten met bekende intestinale worminfecties werden uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken. Dupilumab kan invloed hebben op de reactie van het immuunsysteem op intestinale worminfecties, omdat het de IL-4/IL-13-signaaltransductie blokkeert. Patiënten met bestaande intestinale worminfecties moeten daarvoor behandeld worden alvorens men dupilumab opstart. Als patiënten geïnfecteerd raken gedurende de behandeling met dupilumab en zij reageren niet op een behandeling tegen intestinale wormen, stop dan met dupilumab tot de infectie is verholpen. Er zijn gevallen van enterobiasis gemeld bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar die deelnamen aan het pediatrisch astma ontwikkelingsprogramma (zie rubriek 4.8).

Aan conjunctivitis en keratitis gerelateerde voorvallen

Er zijn aan conjunctivitis en keratitis gerelateerde voorvallen gemeld bij dupilumab, voornamelijk bij patiënten met atopische dermatitis. Sommige patiënten hebben visuele stoornissen (bv. wazig zicht) gemeld in verband met conjunctivitis of keratitis (zie rubriek 4.8).

Adviseer patiënten om nieuw opgetreden of verergerende oogsymptomen te melden aan hun zorgverlener. Patiënten die worden behandeld met dupilumab en die conjunctivitis ontwikkelen die zich niet met standaardbehandeling laat verhelpen, of tekenen en symptomen vertonen die op

keratitis wijzen, dienen een oogonderzoek te ondergaan, indien van toepassing (zie rubriek 4.8).

Patiënten met comorbide astma

Adviseer patiënten die dupilumab gebruiken en comorbide astma hebben hun behandeling voor astma niet aan te passen of stop te zetten zonder hierover eerst met hun arts te overleggen. Volg patiënten met comorbide astma zorgvuldig op na stopzetting van dupilumab.

Vaccinaties

Gelijktijdig gebruik van levende en levende verzwakte vaccins met dupilumab moet worden vermeden, aangezien de klinische veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld. Het wordt aanbevolen om patiënten in orde te zetten voor wat betreft hun vaccinaties met levende en levende verzwakte organismen in overeenstemming met de huidige richtlijnen voorafgaand aan de behandeling met dupilumab. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar ter ondersteuning van meer specifieke richtlijnen voor toediening van levende of levende verzwakte vaccins bij patiënten die met dupilumab worden behandeld. De immuunreactie op het TdaP-vaccin en het meningokokken-polysacharidevaccin werden beoordeeld (zie rubriek 4.5).

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 200 mg, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Polysorbaat 80 (E433)

Dit geneesmiddel bevat 2,28 mg polysorbaat 80 in elke dosis van 200 mg (1,14 ml). Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Immuunreacties op vaccinatie werden beoordeeld in een onderzoek waarbij patiënten met atopische dermatitis werden behandeld met 300 mg dupilumab, eenmaal per Week toegediend gedurende 16 weken. Na 12 weken behandeling met dupilumab kregen patiënten een Tdap-vaccin (T-celafhankelijk) en een meningokokken-polysacharidevaccin (T-celonafhankelijk) toegediend, waarna na 4 weken de immuunreacties werden beoordeeld. Reacties van antilichamen op zowel het Tdap-vaccin als het meningokokken-polysacharidevaccin waren vergelijkbaar bij patiënten die werden behandeld met dupilumab en met placebo. Tijdens het onderzoek werden geen negatieve interacties waargenomen tussen de niet-levende vaccins en dupilumab.

Patiënten die met dupilumab worden behandeld, mogen daarom gelijktijdig vaccinatie met inactieve of niet-levende vaccins ondergaan. Voor meer informatie over levende vaccins, zie rubriek 4.4.

In een klinisch onderzoek bij patiënten met atopische dermatitis zijn de effecten beoordeeld van dupilumab op de farmacokinetiek (FK) van CYP-substraten. De gegevens die in dit onderzoek werden verzameld, duidden niet op klinisch relevante effecten van dupilumab op de activiteit van CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6 of CYP2C9.

Er wordt geen effect verwacht van dupilumab op de FK van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Gebaseerd op populatieanalysen had vaak gebruikte gelijktijdig toegediende geneesmiddelen geen effect op de farmacokinetiek van dupilumab bij patiënten met matig tot ernstig astma.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van dupilumab bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Men zou dupilumab alleen bij zwangerschap moeten gebruiken als de potentiële voordelen opwegen tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dupilumab in de moedermelk wordt uitgescheiden of dat het na inname systemisch wordt geabsorbeerd. Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met dupilumab moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Dieronderzoek toonde geen verminderde vruchtbaarheid aan (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dupilumab heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen bij atopische dermatitis, astma en CRSwNP zijn reacties op de injectieplaats (waaronder erytheem, oedeem, pruritus, pijn en zwelling), conjunctivitis, allergische conjunctivitis, artralgie, orale herpes en eosinofilie. Een bijkomende bijwerking van injectieplaatskneuzing of hematoom werd gemeld bij EoE, COPD en CSU. Bijkomende bijwerkingen met name verharding op de injectieplaats en dermatitis op de injectieplaats werden gemeld bij COPD en CSU. Bijkomende bijwerkingen van huiduitslag op de injectieplaats werden gemeld bij COPD. Er werden zeldzame gevallen van serumziekte/serumziekteachtige reactie, anafylactische reactie en ulceratieve keratitis gemeld (zie rubriek 4.4).

Tabel met bijwerkingen

De veiligheidsgegevens van dupilumab die in tabel 8 worden weergegeven, zijn hoofdzakelijk afkomstig van 12 gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken, met onder meer patiënten met atopische dermatitis, astma en CRSwNP. Deze onderzoeken, waarin 4.206 patiënten dupilumab en 2.326 patiënten een placebo kregen in de gecontroleerde periode, zijn representatief voor het algemene veiligheidsprofiel van dupilumab.

In tabel 8 worden de bijwerkingen opgesomd die in klinische onderzoeken en/of in de postmarketingsetting zijn waargenomen, gepresenteerd per systeem/orgaanklasse en frequentie, volgens de volgende categorieën: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 8: Lijst van bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	**Frequentie**	**Bijwerking**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Conjunctivitis* Orale herpes*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Eosinofilie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms Zelden	Angio-oedeem# Anafylactische reactie Serumziekte Serumziekteachtige reacties
Oogaandoeningen	Vaak Soms Zelden	Allergische conjunctivitis* Keratitis*# Blefaritis*† Oculaire pruritus*† Droog oog*† Ulceratieve keratitis*†#
Huid- en onderhuidaan-doeningen	Soms	Rash in gezicht#
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Artralgie#
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Reacties op de injectieplaats (waaronder erytheem, oedeem, pruritus, pijn, zwelling en blauwe plekken)

* oogaandoeningen en orale herpes deden zich vooral voor in onderzoeken naar atopische dermatitis.
† de frequenties voor oculaire pruritus, blefaritis en droog oog waren vaak en ulceratieve keratitis deed zich soms voor in onderzoeken naar atopische dermatitis.

#uit postmarketing rapportering.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheid
Er zijn na toediening van dupilumab gevallen van een anafylactische reactie, angio-oedeem, serumziekte of een serumziekteachtige reactie gemeld (zie rubriek 4.4).

Conjunctivitis en keratitis gerelateerde voorvallen
Conjunctivitis en keratitis kwamen vaker voor bij patiënten met atopische dermatitis die dupilumab ontvingen ten opzichte van placebo in onderzoeken naar atopische dermatitis. De meeste patiënten met conjunctivitis of keratitis herstelden of waren herstellende tijdens de behandelingsperiode. In het langetermijn OLE-onderzoek naar atopische dermatitis (AD-1225) bleven de respectieve percentages voor conjunctivitis en keratitis na 5jaar vergelijkbaar met die van de dupilumab-groep in de placebogecontroleerde onderzoeken naar atopische dermatitis. Bij de patiënten met astma en COPD was de frequentie van conjunctivitis en keratitis laag en vergelijkbaar tussen dupilumab en placebo. Bij patiënten met CRSwNP of prurigo nodularis (PN) was de frequentie van conjunctivitis hoger met dupilumab dan met placebo, hoewel lager dan waargenomen bij patiënten met atopische dermatitis. Bij de patiënten met EoE en CSU was de frequentie van conjunctivitis laag en vergelijkbaar tussen de dupilumab- en de placebogroep. Er waren geen gevallen van keratitis in het CRSwNP,- PN-,EoE- en CSU-ontwikkelingsprogramma (zie rubriek 4.4).

Eczema herpeticum
Eczema herpeticum werd gemeld bij < 1% van de dupilumab groepen en bij < 1% van de placebogroep in de 16 weken durende monotherapie onderzoeken bij volwassenen met atopische dermatitis. In het 52 weken durende dupilumab + TCS onderzoek bij volwassenen met atopische dermatitis is eczema herpeticum gemeld bij 0,2% van de dupilumab + TCS-groep en 1,9% van de placebo + TCS-groep. Deze percentages bleven stabiel na 5 jaar in het langetermijn OLE-onderzoek (AD-1225).

Eosinofilie
Patiënten die werden behandeld met dupilumab hadden een grotere gemiddelde initiële verhoging vanaf de baseline van het aantal eosinofielen in vergelijking met patiënten die met een placebo werden behandeld bij de indicaties atopische dermatitis, astma, CRSwNP COPD en CSU. Het aantal eosinofielen nam af gedurende de onderzoeksbehandeling tot nabij het niveau bij baseline en daalde tot de baselinewaarden tijdens het astma open-label uitbreidingsonderzoek naar de veiligheid (TRAVERSE). Het gemiddeld aantal eosinofielen in het bloed daalde tot onder de baseline tegen Week 20 en bleef tot 5 jaar gehandhaafd in het langetermijn OLE-onderzoek (AD-1225). Ten opzichte van behandeling met placebo werd geen toename van het gemiddelde aantal eosinofielen waargenomen bij PN (PRIME en PRIME2). Gemiddelde en mediane eosinofielentellingen in het bloed daalden naar de nabije baseline of bleven onder de baselinewaarden bij EoE en COPD (BOREAS en NOTUS) tijdens de onderzoeksbehandeling.

Tijdens de behandeling optredende eosinofilie (≥ 5.000 cellen/mcl) werd waargenomen bij < 3% van de patiënten behandeld met dupilumab en < 0,5% bij patiënten die placebo ontvingen (onderzoeken SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST en VOYAGE; SINUS-24 en SINUS-52; PRIME en PRIME2 studies; TREET, deel A en B; BOREAS en NOTUS; CUPID-onderzoek A, B en C.).

Tijdens de behandeling optredende eosinofilie (≥ 5.000 cellen/mcl) werd in onderzoek AD-1539 waargenomen bij 8,4% van de met dupilumab behandelde patiënten en bij 0% van de met placebo behandelde patiënten, waarbij de mediane aantallen eosinofielen daalden tot onder de baselinewaarde aan het einde van de behandelingsperiode.

Infecties
In de 16 weken durende klinische monotherapie-onderzoeken bij volwassenen met atopische dermatitis werden ernstige infecties gemeld bij 1,0% van de patiënten die placebo kregen en bij 0,5% van de patiënten die werden behandeld met dupilumab. In het 52 weken durende CHRONOS-onderzoek bij volwassenen met atopische dermatitis werden ernstige infecties gemeld bij 0,6% van de patiënten die placebo kregen en bij 0,2% van de patiënten die werden behandeld met dupilumab. De percentages van ernstige infecties bleven stabiel na 5 jaar in het langetermijn OLE-onderzoek (AD-1225).

Er werd geen toename waargenomen in de totale incidentie van infecties met dupilumab in vergelijking met placebo in de veiligheidspool voor klinische onderzoeken naar astma. In de 24 weken durende veiligheidspool werden ernstige infecties gemeld bij 1,0% van de patiënten die werden behandeld met dupilumab en bij 1,1% van de patiënten die placebo kregen. In het 52 weken durende QUEST-onderzoek werden ernstige infecties gemeld bij 1,3% van de patiënten die werden behandeld met dupilumab en bij 1,4% van de patiënten die placebo kregen.

Er werd geen toename waargenomen in de totale incidentie van infecties met dupilumab in vergelijking met placebo in de veiligheidspool voor klinische onderzoeken naar CRSwNP. In het 52 weken durende SINUS-52-onderzoek werden ernstige infecties gemeld bij 1,3% van de patiënten die werden behandeld met dupilumab en bij 1,3% van de patiënten die placebo kregen.

Er werd geen toename waargenomen in de totale incidentie van infecties met dupilumab in vergelijking met placebo in de veiligheidspool voor klinische onderzoeken naar PN. In de veiligheidspool werden ernstige infecties gemeld bij 1,3% van de patiënten die werden behandeld met dupilumab en bij 1,3% van de patiënten die placebo kregen.

De totale incidentie van infecties was numeriek hoger bij dupilumab (32,0%) in vergelijking met placebo (24,8%) in de 24 weken durende veiligheidspool voor de EoE TREET-onderzoeken (deel A en B). De totale incidentie van infecties was numeriek hoger bij placebo (41,2%) in vergelijking met dupilumab (35,8%) in het EoE KIDS (deel A)-onderzoek. In de 24 weken durende veiligheidspool voor de EoE TREET-onderzoeken (deel A en B) zijn ernstige infecties gemeld bij 0,5% van de patiënten die behandeld werden met dupilumab en bij 0% van de patiënten behandeld met placebo. Er werden geen ernstige infecties gemeld in het EoE KIDS (deel A)-onderzoek. Infecties van de bovenste luchtwegen bestaande uit verschillende termen, waaronder, maar niet beperkt tot, COVID-19, sinusitis en infectie van de bovenste luchtwegen waren numeriek hoger met dupilumab (17,2%) in vergelijking met placebo (10,3%) in EoE TREET (deel A en B), en met dupilumab (26,9%) in vergelijking met placebo (20,6%) in het EoE KIDS (deel A)-onderzoek.

Er werd geen toename waargenomen in de algehele incidentie van infecties met dupilumab in vergelijking met placebo in de veiligheidspool voor klinische COPD-onderzoeken. Ernstige infecties werden gemeld bij 4,9% van de patiënten behandeld met dupilumab en 4,8% van de patiënten behandeld met placebo.

In de veiligheidspool voor CUPID-onderzoeken (A, B en C) werd geen toename waargenomen in de algehele incidentie van infecties met dupilumab in vergelijking met placebo. In de veiligheidspool werden ernstige infecties waargenomen bij 0,5% van de patiënten behandeld met dupilumab en 0,5% van de patiënten behandeld met placebo. Er werden geen ernstige infecties waargenomen bij kinderen die werden behandeld met dupilumab in het PKM16982-onderzoek.

Immunogeniciteit
Zoals bij alle therapeutische eiwitten bestaat ook bij dupilumab kans op immunogeniciteit.

Reacties door antistoffen tegen het geneesmiddel (ADA's) hadden over het algemeen geen invloed op de blootstelling aan, veiligheid of werkzaamheid van dupilumab.

Ongeveer 5% van de patiënten met atopische dermatitis, astma of CRSwNP die dupilumab 300 mg Q2W ontvingen gedurende 52 weken, ontwikkelden ADA's tegen dupilumab; ongeveer 2% vertoonde een blijvende ADA-respons, en ongeveer 2% had neutraliserende antistoffen. Er zijn gelijkaardige resultaten waargenomen bij volwassen patiënten met PN die dupilumab 300 mg Q2W gedurende 24 weken kregen, pediatrische patiënten (6 maanden tot en met 11 jaar oud) met atopische dermatitis die ofwel dupilumab 200 mg Q2W, 200 mg Q4W of 300 mg Q4W ontvingen gedurende 16 weken en patiënten (6 tot en met 11 jaar) met astma die dupilumab 100 mg Q2W of 200 mg Q2W kregen gedurende 52 weken. Vergelijkbare ADA-responsen zijn waargenomen bij volwassen patiënten met atopische dermatitis die tot 5 jaar behandeld zijn met dupilumab in het langetermijn OLE-onderzoek (AD-1225).

Ongeveer 16% van de adolescente patiënten met atopische dermatitis die dupilumab 300 mg of 200 mg Q2W ontvingen gedurende 16 weken, ontwikkelden antistoffen tegen dupilumab; ongeveer 3% vertoonde een blijvende ADA-respons, en ongeveer 5% had neutraliserende antistoffen.

Ongeveer 9% van de patiënten met astma die dupilumab 200 mg Q2W ontvingen gedurende 52 weken, ontwikkelden antilichamen tegen dupilumab; ongeveer 4% vertoonde een blijvende ADA-respons, en ongeveer 4% had neutraliserende antistoffen.

Ongeveer 1% van de patiënten van1 jaar en ouder met EoE die dupilumab 300 mg QW (≥ 40 kg), 300 mg Q2W (≥30 tot <60 kg), 200 mg Q2W (≥15 tot <30 kg) of 100 mg Q2W (≥5 tot <15 kg) gedurende 52 weken kregen toegediend,, ontwikkelde antilichamen tegen dupilumab; de ADA-responsen waren niet aanhoudend noch neutraliserend..

Ongeveer 8% van de patiënten met COPD die 52 weken lang dupilumab 300 mg Q2W kregen, ontwikkelden antilichamen tegen dupilumab; ongeveer 3% vertoonde aanhoudende ADA-responsen en ongeveer 3% had neutraliserende antilichamen.
Ongeveer 4,7% van de volwassen patiënten met CSU die 300 mg dupilumab Q2W kregen en adolescenten met CSU die 300 mg of 200 mg dupilumab Q2W kregen gedurende 24 weken, ontwikkelde antilichamen tegen dupilumab; ongeveer 0,5% vertoonde aanhoudende ADA-responsen en ongeveer 1% had neutraliserende antilichamen. Geen enkele pediatrische patiënt van 2 tot en met 11 jaar met CSU die 24 weken lang dupilumab 200 mg Q4W, 300 mg Q4W of 200 mg Q2W kreeg, ontwikkelde een positieve ADA-respons op dupilumab.

Ongeacht de leeftijd of de populatie was tot 7% van de patiënten in de placebogroepen positief voor antilichamen tegen dupilumab; tot 3% vertoonde een blijvende ADA-respons, en tot 2% had neutraliserende antistoffen.

Minder dan 1% van de patiënten die dupilumab ontvingen volgens het goedgekeurde toedieningsschema, vertoonde hoge titer ADA's die gepaard ging met verminderde blootstelling en werkzaamheid. Daarnaast was er één patiënt met serumziekte en één met een serumziekteachtige reactie (< 0,1%) gepaard gaande met hoge ADA-titers (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Atopische dermatitis

Adolescenten (12 tot en met 17 jaar oud)
De veiligheid van dupilumab werd beoordeeld in een onderzoek met 250 patiënten van 12 tot en met 17 jaar oud met matige tot ernstige atopische dermatitis (AD-1526). Het veiligheidsprofiel van dupilumab bij deze patiënten die werden gevolgd tot en met Week 16 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel uit onderzoeken bij volwassenen met atopische dermatitis.

Kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud
De veiligheid van dupilumab werd beoordeeld in een onderzoek bij 367 patiënten van 6 tot en met 11 jaar oud met ernstige atopische dermatitis (AD-1652). Het veiligheidsprofiel van dupilumab met gelijktijdig TCS bij deze patiënten was tot en met week 16 vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel uit onderzoeken bij volwassenen en adolescenten met atopische dermatitis.

Kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar oud
De veiligheid van dupilumab met gelijktijdig TCS werd beoordeeld in een onderzoek bij 161 patiënten van 6 maanden tot en met 5 jaar oud met matige tot ernstige atopische dermatitis, waaronder een subgroep van 124 patiënten met ernstige atopische dermatitis (AD-1539). Het veiligheidsprofiel van dupilumab met gelijktijdig TCS bij deze patiënten was tot en met week 16 vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel uit onderzoeken bij volwassenen en pediatrische patiënten van 6 tot en met 17 jaar oud met atopische dermatitis.

Atopische hand- en voetdermatitis
De veiligheid van dupilumab werd beoordeeld bij 27 patiënten van 12 tot en met 17 jaar met matige tot ernstige atopische hand- en voetdermatitis (AD-1924). Het veiligheidsprofiel van dupilumab bij deze patiënten tot en met week 16 kwam overeen met het veiligheidsprofiel uit studies bij volwassen en pediatrische patiënten van 6 maanden en ouder met matige tot ernstige AD.

Astma

Adolescenten (12 tot en met 17 jaar oud)
In totaal werden 107 adolescenten van 12 tot en met 17 jaar met astma geïncludeerd in het 52 weken durende QUEST-onderzoek. Het waargenomen veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met wat werd gezien bij volwassenen.

De veiligheid op lange termijn van dupilumab werd beoordeeld bij 89 adolescente patiënten die werden geïncludeerd in een open-label uitbreidingsonderzoek naar matig tot ernstig astma (TRAVERSE). In dit onderzoek werden patiënten gevolgd gedurende maximaal 96 weken. Het veiligheidsprofiel van dupilumab in TRAVERSE was consistent met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen in centrale astmaonderzoeken gedurende een behandeling van 52 weken.

Kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud
Bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar met matig tot ernstig astma (VOYAGE) werd de extra bijwerking enterobiasis gemeld bij 1,8% (5 patiënten) in de dupilumabgroepen en bij niemand in de placebogroep. Alle gevallen van enterobiasis waren licht tot matig en patiënten herstelden met anthelmintische behandeling, zonder stopzetting van de behandeling met dupilumab.

Bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar met matig tot ernstig astma werd eosinofilie (≥ 3000 cellen/mcl eosinofielen in het bloed of door de onderzoeker als bijwerking beschouwd) gemeld bij 6,6% in de dupilumabgroepen en bij 0,7% in de placebogroep. De meeste gevallen van eosinofilie waren licht tot matig en gingen niet gepaard met klinische symptomen. Deze gevallen waren van voorbijgaande aard, namen in de loop van de tijd af en leidden niet tot stopzetting van de behandeling met dupilumab.

De veiligheid op lange termijn van dupilumab werd beoordeeld in een open-label uitbreidingsonderzoek (EXCURSION) bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud met matig tot ernstig astma die eerder hadden deelgenomen aan VOYAGE. Van de 365 patiënten die in EXCURSION werden

opgenomen, hadden 350 patiënten 52 weken behandeling afgerond en 228 patiënten hadden een cumulatieve behandelingsduur van 104 weken afgerond (VOYAGE en EXCURSION). Het veiligheidsprofiel op lange termijn van dupilumab in EXCURSION was consistent met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen in centrale astmaonderzoeken gedurende een behandeling van 52 weken.

EoE

Adolescenten (12 tot en met 17 jaar)

In totaal werden 99 adolescenten van 12 tot en met 17 jaar met EoE geïncludeerd in de TREET-onderzoeken (deel A en B). Het waargenomen veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met wat werd gezien bij volwassenen.

Kinderen van 1 tot en met 11 jaar
De veiligheid van dupilumab werd beoordeeld in een studie met 101 kinderen van 1 tot en met 11 jaar met EoE (EoE KIDS deel A). Het veiligheidsprofiel van dupilumab bij deze patiënten tot en met week 16 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij volwassen en adolescente patiënten van 12 tot en met 17 jaar met EoE.
In totaal kregen 98 patiënten die deel A voltooiden de optie om deel te nemen aan een 36 weken durende actieve verlengingsperiode van de behandeling (EoE-KIDS deel B). Het veiligheidsprofiel van dupilumab tot en met week 52 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen op week 16.

Chronische spontane urticaria

Adolescenten (12 tot en met 17 jaar)

De veiligheid van dupilumab werd beoordeeld bij 12 adolescenten van 12 tot en met 17 jaar met CSU die deelnamen aan het CUPID-onderzoek (onderzoek A, B en C). Een bijwerking werd gemeld bij één adolescent die met dupilumab werd behandeld.

Kinderen (2 tot en met 11 jaar)

De veiligheid van dupilumab werd beoordeeld bij 18 kinderen van 2 tot en met 11 jaar met CSU geïncludeerd in PKM16982 en CUPID (onderzoek A en C). Deze gegevens kwamen over het algemeen overeen met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij CSU-patiënten die met dupilumab werden behandeld.

Veiligheid op lange termijn

Atopische dermatitis
Het veiligheidsprofiel van dupilumab + TCS (CHRONOS) bij volwassen patiënten met atopische dermatitis tot en met Week 52 was consistent met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen in Week 16. De veiligheid van dupilumab op lange termijn werd beoordeeld in een open-label uitbreidingsonderzoek bij patiënten van 6 maanden tot en met 17 jaar oud met matige tot ernstige atopische dermatitis (AD-1434). Het veiligheidsprofiel van dupilumab bij patiënten gevolgd tot en met Week 52 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen in Week 16 in de onderzoeken AD-1526, AD-1652 en AD-1539. Het veiligheidsprofiel op lange termijn van dupilumab dat werd waargenomen bij kinderen en adolescenten was consistent met wat werd gezien bij volwassenen met atopische dermatitis.

In een multicentrische, open-label fase 3-uitbreidingsonderzoek (OLE) (AD-1225) werd de langetermijnveiligheid van herhaalde doses dupilumab beoordeeld bij 2.677 volwassenen met matige tot ernstige atopische dermatitis (AD) blootgesteld aan toediening van 300 mg per Week (99,7%), waaronder 179 die minstens 260weken van het onderzoek hadden afgerond. Het langetermijnveiligheidsprofiel dat in dit onderzoek tot 5 jaar is waargenomen, kwam over het algemeen overeen met het veiligheidsprofiel van dupilumab dat waargenomen is in gecontroleerde onderzoeken.

Astma
Het veiligheidsprofiel van dupilumab in het 96 weken durende langetermijnveiligheidsonderzoek (TRAVERSE) was consistent met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen in beslissende astmaonderzoeken gedurende een behandeling van maximaal 52 weken.

Het veiligheidsprofiel van dupilumab bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud die hadden deelgenomen aan het langetermijnveiligheidsonderzoek van 52 weken (EXCURSION) was consistent met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen in centrale astmaonderzoeken gedurende een behandeling van 52 weken.

CRSwNP
Het veiligheidsprofiel van dupilumab bij volwassenen met CRSwNP tot en met Week 52 was consistent met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen in Week 24.

Eosinofiele oesofagitis
Het veiligheidsprofiel van dupilumab tot en met week 52 bij volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder (TREET deel C) en bij kinderen van 1 tot en met 11 jaar (EoE KIDS deel B) was over het algemeen consistent met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen in week 24 in TREET deel A en B en op week 16 in EoE KIDS deel A.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: www.fagg.be – Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg-afmps.be
Nederland: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb – Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling voor een overdosering met dupilumab. In het geval van een overdosering, controleer de patiënt op eventuele klachten en symptomen van bijwerkingen en start onmiddellijk een gepaste symptomatische behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige dermatologische preparaten, dermatica met uitsluiting van corticosteroïden, ATC-code: D11AH05

Werkingsmechanisme

Dupilumab is een recombinant humaan IgG4 monoklonaal antilichaam dat de signaaltransductie van interleukine-4 en interleukine-13 blokkeert. Dupilumab blokkeert IL-4-signaaltransductie via de type I-receptor (IL-4Rα/γc), en zowel IL-4- als IL-13-signaaltransductie via de type II-receptor (IL-4Rα/IL-13Rα). IL-4 en IL-13 spelen een belangrijke rol bij humane ziekten met type 2 inflammatie, zoals atopische dermatitis, astma, EoE en CSU. Blokkering van de IL-4/IL-13-signaalroute met dupilumab bij patiënten resulteerde in een afname van veel van de mediatoren van type 2 inflammatie.

Farmacodynamische effecten

In klinische onderzoeken bij atopische dermatitis ging de behandeling met dupilumab gepaard met een afname ten opzichte van baseline van de concentraties van de type 2-immuniteitsbiomarkers, zoals 'thymus and activation-regulated chemokine'(TARC/CCL17), totaal serum IgE en allergeenspecifiek IgE in serum. Een afname in lactaatdehydrogenase (LDH), een biomarker gepaard gaande met ziekteactiviteit en ernst bij atopische dermatitis, werd waargenomen bij behandeling met dupilumab van volwassenen en adolescenten met atopische dermatitis.

Bij volwassen en adolescente patiënten met astma namen FeNO en circulerende concentraties van eotaxine-3, totaal IgE, allergeenspecifiek IgE, TARC en periostine, de type 2-biomarkers die in klinische onderzoeken zijn beoordeeld, aanzienlijk af bij behandeling met dupilumab ten opzichte van placebo. Deze afnames in type 2 ontstekingsbiomarkers waren vergelijkbaar voor de schema's van 200 mg Q2W en 300 mg Q2W. Bij pediatrische patiënten (6 tot en met 11 jaar) met astma namen FeNO en circulerende concentraties van totaal IgE, allergeenspecifiek IgE en TARC, de type 2-biomarkers die in klinische onderzoeken zijn beoordeeld, aanzienlijk af bij behandeling met dupilumab ten opzichte van placebo. Na 2 weken behandeling waren de markers nabij de maximale onderdrukking, afgezien van IgE, dat in langzamere mate afnam. Deze effecten bleven gedurende de behandeling gehandhaafd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij atopische dermatitis

Adolescenten met atopische dermatitis (12 tot en met 17 jaar oud)

De werkzaamheid en veiligheid van dupilumab als monotherapie bij adolescente patiënten werden beoordeeld in een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (AD-1526) bij 251 adolescente patiënten van 12 tot en met 17 jaar oud met matige tot ernstige atopische dermatitis (AD), gedefinieerd door de score voor de algemene beoordeling door de onderzoeker (Investigator's Global Assessment, IGA) van ≥ 3 betreffende de algehele beoordeling van AD-laesies op een ernstschaal van 0 tot 4, een score volgens de Eczema Area and Severity Index (EASI) van ≥ 16 op een schaal van 0 tot 72, en een minimaal aangedaan lichaamsoppervlak (BSA) van ≥ 10%. De patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname aan dit onderzoek hadden eerder onvoldoende respons op topische medicatie.

Patiënten kregen dupilumab toegediend via subcutane (SC) injecties als ofwel 1) een initiële dosis van 400 mg dupilumab (twee injecties van 200 mg) op dag 1, gevolgd door 200 mg eenmaal per twee weken (Q2W) voor patiënten met een baselinegewicht van < 60 kg of een initiële dosis van 600 mg dupilumab (twee injecties van 300 mg) op dag 1, gevolgd door 300 mg Q2W voor patiënten met een baselinegewicht van ≥ 60 kg; ofwel 2) een initiële dosis van 600 mg dupilumab (twee injecties van 300 mg) op dag 1, gevolgd door 300 mg om de vier weken (Q4W) ongeacht het lichaamsgewicht bij de baseline ofwel 3) overeenkomende placebo. Indien het nodig was om ondraaglijke symptomen te behandelen, was het patiënten toegestaan een 'reddingsbehandeling' (rescue treatment) te ontvangen afhankelijk van het oordeel van de onderzoeker. Patiënten die een reddingsbehandeling hadden gekregen, werden beschouwd als non-responder.

In dit onderzoek was de gemiddelde leeftijd 14,5 jaar, het mediane gewicht 59,4 kg, 41,0% was vrouwelijk, 62,5% was blank, 15,1% was Aziatisch en 12,0% had een donkere huidskleur. Bij baseline had 46,2% van de patiënten een baseline IGA-score van 3 (matige AD), 53,8% van de patiënten had een baseline IGA van 4 (ernstige AD), de gemiddelde BSA betrokkenheid was 56,5% en 42,4% van de patiënten had eerder systemische immunosuppressiva ontvangen. Ook bij baseline was de gemiddelde score volgens de Eczema Area and Severity Index (EASI) 35,5, de wekelijkse gemiddelde score op de pruritus Numerical Rating Scale (NRS) was 7,6, de gemiddelde score op de Patient Oriented Eczema Measure (POEM) bij de baseline was 21,0 en de baseline gemiddelde Children Dermatology Life Quality Index (CDLQI) was 13,6. In totaal had 92,0% van de patiënten minstens één comorbide allergische aandoening, 65,6% had allergische rinitis, 53,6% had astma en 60,8% had voedselallergieën.

Het co-primaire eindpunt was het percentage patiënten met IGA 0 of 1 ('schoon' of 'bijna schoon') met een verbetering van ten minste 2 punten en het percentage patiënten met EASI-75 (een verbetering van ten minste 75% in EASI) vanaf baseline tot Week 16.
Klinische respons

De werkzaamheidsresultaten in Week 16 voor het atopische dermatitis-onderzoek bij adolescenten worden gepresenteerd in tabel 9.

Tabel 9: Werkzaamheidsresultaten van dupilumab in het atopische dermatitisonderzoek bij adolescenten in Week 16 (FAS))

	AD-1526 (FAS)[a]	
	Placebo	**Dupilumab 200 mg (< 60 kg) en 300 mg (≥ 60 kg) Q2W**
Gerandomiseerde patiënten	**85**[a]	**82**[a]
IGA 0 of 1[b], % responders[c]	2,4%	24,4% [d]
EASI-50, % responders[c]	12,9%	61,0% [d]
EASI-75, % responders[c]	8,2%	41,5% [d]
EASI-90, % responders[c]	2,4%	23,2% [d]
EASI, LS gemiddelde % verandering vanaf baseline (+/- SE)	-23,6% (5,49)	-65,9% [d] (3,99)
Pruritus NRS, LS gemiddelde% verandering vanaf baseline (+/- SE)	-19,0% (4,09)	-47,9% [d] (3,43)
Pruritus NRS (≥ 4 punten verbetering), % responders[c]	4,8%	36,6% [d]
CDLQI, LS gemiddelde verandering vanaf baseline (+/-SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 [d] (0,50)
CDLQI, (≥ 6 punten verbetering), % responders	19,7%	60,6% [e]
POEM, LS gemiddelde verandering vanaf baseline (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 [d] (0,76)
POEM, (**≥** 6 punten verbetering), % responders	9,5%	63,4% [e]

[a] volledige analysenet (FAS, full analysis set) omvat alle gerandomiseerde patiënten.
[b] responder was gedefinieerd als een patiënt met een IGA 0 of 1 (“schoon” of “bijna schoon”) met een afname van ≥ 2 punten op een IGA-schaal van 0-4.
[c] patiënten die een reddingsbehandeling hadden gekregen of bij wie gegevens ontbraken, werden beschouwd als non-responders (respectievelijk 58,8% en 20,7% in de placebo- en dupilumab-groep).
[d]p-waarde < 0,0001 (statistisch significant vs. Placebo met aanpassing voor multipliciteit)
[e]nominale p-waarde < 0,0001

Een hoger percentage patiënten gerandomiseerd naar placebo had reddingmedicatie nodig (topische corticosteroïden, systemische corticosteroïden of systemische niet-steroïde immunosuppressiva) vergeleken met de dupilumab-groep (respectievelijk 58,8% en 20,7%).

Een significant hoger percentage patiënten gerandomiseerd naar dupilumab bereikte een snelle verbetering op de pruritus-NRS in vergelijking met placebo (gedefinieerd als ≥ 4 punten verbetering al in Week 4; nominale p < 0,001) en het aandeel patiënten dat reageerde op de pruritus-NRS bleef stijgen gedurende de behandelingsperiode.

De dupilumab-groep vertoonde een belangrijke verbetering in door de patiënt gerapporteerde symptomen en in de impact van AD op slaap en gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit, zoals gemeten met respectievelijk de POEM en CDLQI-scores in Week 16 wanneer vergeleken met placebo.

De werkzaamheid op lange termijn van dupilumab bij adolescente patiënten met matige tot ernstige AD die hadden deelgenomen aan eerdere klinische onderzoeken met dupilumab, werd beoordeeld in een open-label uitbreidingsonderzoek (AD-1434). Werkzaamheidsgegevens uit dit onderzoek suggereren dat het klinisch voordeel dat in Week 16 werd ondervonden, bleef aanhouden tot en met Week 52.

Pediatrische patiënten (6 tot en met 11 jaar oud)

De werkzaamheid en veiligheid van dupilumab bij pediatrische patiënten gelijktijdig behandeld met TCS werd beoordeeld in een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (AD-1652) bij 367 patiënten van 6 tot en met 11 jaar oud met ernstige AD gedefinieerd door een IGA-score van 4 (schaal van 0 tot 4), een EASI-score van ≥ 21 (schaal van 0 tot 72) en een minimale BSA-betrokkenheid van ≥ 15%. De patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname aan dit onderzoek hadden eerder onvoldoende respons op topische medicatie. Inschrijving werd gestratificeerd volgens gewicht bij de baseline (< 30 kg; ≥ 30 kg).

Patiënten in de dupilumab Q2W + TCS-groep met een baselinegewicht van < 30 kg ontvingen een initiële dosis van 200 mg op dag 1, gevolgd door 100 mg Q2W van Week 2 tot Week 14, en patiënten met een baselinegewicht van ≥ 30 kg ontvingen een initiële dosis van 400 mg op dag 1, gevolgd door 200 mg Q2W van Week 2 tot Week 14. Patiënten in de dupilumab Q4W + TCS-groep ontvingen een initiële dosis van 600 mg op dag 1, gevolgd door 300 mg Q4W van Week 4 tot Week 12, ongeacht hun gewicht.

In dit onderzoek was de gemiddelde leeftijd 8,5 jaar, het mediane gewicht 29,8 kg, 50,1% was vrouwelijk, 69,2% was blank, 16,9% had een donkere huidskleur en 7,6% was Aziatisch. Bij de baseline was de gemiddelde BSA-betrokkenheid 57,6% en 16,9% van de patiënten had eerder systemische niet-steroïdale immunosuppressiva gekregen. Daarnaast was bij baseline de gemiddelde EASI-score 37,9 en de score voor het wekelijks gemiddelde van dagelijkse ergste jeuk 7,8 op een schaal van 0-10, de baseline gemiddelde SCORAD-score was 73,6, de baseline POEM-score was 20,9 en de baseline gemiddelde CDLQI was 15,1. Over het algemeen had 91,7% van de patiënten minstens één comorbide allergische aandoening; 64,4% had voedselallergieën, 62,7% had andere allergieën, 60,2% had allergische rinitis en 46,7% had astma.

Het co-primaire eindpunt was het percentage patiënten met IGA 0 of 1 ('schoon' of 'bijna schoon') met een verbetering van ten minste 2 punten en het percentage patiënten met EASI-75 (een verbetering van ten minste 75% in EASI) vanaf baseline tot Week 16.

Klinische respons

De resultaten volgens gewichtsstrata bij baseline volgens de goedgekeurde toedieningsschema's, worden weergegeven in tabel 10.

Tabel 10: Werkzaamheidsresultaten van dupilumab met gelijktijdige TCS in onderzoek AD-1652 in Week 16 (FAS)[a]

	Dupilumab 300 mg Q4W[d] + TCS	**Placebo +TCS**	**Dupilumab 200 mg Q2W[e] + TCS**	**Placebo + TCS**
	(N=122)	**(N=123)**	**(N=59)**	**(N=62)**
	≥ 15 kg	**≥ 15 kg**	**≥ 30 kg**	**≥ 30 kg**
IGA 0 of 1[b], % responders[c]	32,8% [f]	11,4%	39,0% [h]	9,7%
EASI-50, % responders[c]	91,0% [f]	43,1%	86,4% [g]	43,5%
EASI-75, % responders[c]	69,7% [f]	26,8%	74,6% [g]	25,8%
EASI-90, % responders[c]	41,8% [f]	7,3%	35,6% [h]	8,1%
EASI, LS gemiddelde% verandering vanaf baseline (+/- SE)	-82,1% [f] (2,37)	-48,6% (2,46)	-80,4% [g] (3,61)	-48,3% (3,63)
Pruritus NRS, LS gemiddelde % verandering vanaf baseline (+/- SE)	-54,6% [f] (2,89)	-25,9% (2,90)	-58,2% [g] (4,01)	-25,0% (3,95)
Pruritus NRS (> 4 punten verbetering), % responders[c]	50,8% [f]	12,3%	61,4% [g]	12,9%
CDLQI, LS gemiddelde verandering vanaf baseline (+/-SE)	-10,6 [f] (0,47)	-6,4 (0,51)	-9,8 [g] (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, (≥ 6 punten verbetering), % responders	77,3% [g]	38,8%	80,8% [g]	35,8%
POEM, LS gemiddelde verandering vanaf baseline (+/- SE)	-13,6 [f] (0,65)	-5,3 (0,69)	-13,6 [g] (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, (≥ 6 punten verbetering), % responders	81,7% [g]	32,0%	79,3% [g]	31,1%

[a]volledige analyseset (FAS, full analysis set) omvat alle gerandomiseerde patiënten.
[b]responder werd gedefinieerd als een patiënt met een IGA 0 of 1 ("schoon" of "bijna schoon").
[c]patiënten die een reddingsbehandeling hadden gekregen of bij wie gegevens ontbraken, werden beschouwd als non-responders.
[d]op dag 1 ontvingen patiënten 600 mg dupilumab (zie rubriek 5.2).
[e]op dag 1 ontvingen patiënten 400 mg (baselinegewicht ≥ 30 kg) dupilumab.
[f]p-waarde < 0,0001 (statistisch significant vs. Placebo met aanpassing voor multipliciteit)
[g]nominale p-waarden < 0,0001
[h]nominale p-waarde = 0,0002

Een hoger percentage patiënten gerandomiseerd naar dupilumab + TCS bereikte een verbetering van de piekscore op de pruritus-NRS in vergelijking met placebo + TCS (gedefinieerd als een verbetering van ≥ 4 punten in Week 4).

In de dupilumab-groepen waren significante verbeteringen te zien in door de patiënt gerapporteerde symptomen, de impact van AD op slaap en gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit, zoals gemeten met respectievelijk de POEM en CDLQI-scores in Week 16 wanneer vergeleken met placebo.

De werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van dupilumab + TCS bij pediatrische patiënten met matige tot ernstige AD die hadden deelgenomen aan de eerdere klinische onderzoeken met dupilumab + TCS, werden beoordeeld in een open-label uitbreidingsonderzoek (AD-1434).

Werkzaamheidsgegevens uit dit onderzoek suggereren dat het klinisch voordeel dat in Week 16 werd ondervonden, bleef aanhouden tot en met Week 52. Sommige patiënten die dupilumab 300 mg Q4W + TCS ontvingen, vertoonden verder klinisch voordeel wanneer verhoogd naar dupilumab 200 mg Q2W + TCS. Het veiligheidsprofiel van dupilumab bij patiënten die gevolgd werden tot en met Week 52 was gelijkaardig met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen in Week 16 in de AD-1526- en AD-1652-onderzoeken.

Pediatrische patiënten (6 maanden tot en met 5 jaar oud)

De werkzaamheid en veiligheid van dupilumab + TCS bij pediatrische patiënten werd beoordeeld in een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (AD-1539) bij 162 patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot en met 5 jaar oud, met matige tot ernstige AD (ITT-populatie) gedefinieerd door een IGA-score ≥ 3 (schaal van 0 tot 4), een EASI-score ≥ 16 (schaal van 0 tot 72) en een minimale BSA-betrokkenheid van ≥ 10. Van de 162 patiënten hadden 125 patiënten ernstige AD, gedefinieerd als een IGA-score van 4. De patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname aan dit onderzoek hadden voorheen onvoldoende respons op topische medicatie. Registratie werd gestratificeerd volgens baselinegewicht (≥ 5 tot < 15 kg en ≥ 15 tot < 30 kg).

Patiënten in de groep met dupilumab Q4W + TCS met een baselinegewicht van ≥ 5 tot < 15 kg kregen een initiële dosis van 200 mg op dag 1, gevolgd door 200 mg Q4W van week 4 tot week 12, en patiënten met een baselinegewicht van ≥ 15 tot < 30 kg kregen een initiële dosis van 300 mg op dag 1, gevolgd door 300 mg Q4W van week 4 tot week 12. Patiënten mochten reddingsbehandeling krijgen, naar het oordeel van de onderzoeker. Patiënten die een reddingsbehandeling ontvingen, werden beschouwd als non-responder.

In AD-1539 was de gemiddelde leeftijd 3,8 jaar, het mediane gewicht 16,5 kg, 38,9% van de patiënten was een meisje, 68,5% was blank, 18,5% was zwart en 6,2% was Aziatisch. Bij de baseline was de gemiddelde betrokkenheid van BSA 58,4%, en had 15,5% eerdere systemische niet-steroïdale immunosuppressiva gekregen. Daarnaast was bij de baseline de gemiddelde EASI-score 34,1, en was het wekelijkse gemiddelde van de dagelijkse ergste jeukscore 7,6 op een schaal van 0-10. In totaal had 81,4% van de patiënten ten minste één comorbide allergische aandoening, 68,3% had voedselallergieën, 52,8% andere allergieën, 44,1% allergische rhinitis en 25,5% astma.

Deze ziektekenmerken bij de baseline waren vergelijkbaar tussen de populatie met matige tot ernstige AD en die met ernstige AD.

Het co-primaire eindpunt was het aandeel patiënten met IGA 0 of 1 (“schoon” of “bijna schoon”, met een verbetering van minstens 2 punten), en het aandeel patiënten met EASI-75 (een verbetering van ten minste 75% in EASI), vanaf de baseline tot week 16. Het primaire eindpunt was het aandeel patiënten met een score van IGA 0 (schoon) of 1 (bijna schoon) in week 16.

Klinische respons

De werkzaamheidsresultaten in week 16 voor AD-1539 worden weergegeven in tabel 11.

Tabel 11: Werkzaamheidsresultaten van dupilumab met gelijktijdig TCS in Week 16 in AD-1539 (FAS)[a]

	Dupilumab 200 mg (5 tot < 15 kg) of 300 mg (15 tot < 30 kg) Q4W[d]+ TCS (ITT-populatie) (N=83)[a]	**Placebo + TCS (ITT-populatie) (N=79)**	**Dupilumab 200 mg (5 tot < 15 kg) of 300 mg (15 tot < 30 kg) Q4W[d]+ TCS (populatie met ernstige AD) (N=63)**	**Placebo + TCS (populatie met ernstige AD) (N=62)**
IGA 0 of 1[b,c]	27,7%[e]	3,9%	14,3%[f]	1,7%
EASI-50, % responders[c]	68,7%[e]	20,2%	60,3%[g]	19,2%
EASI-75[c]	53,0%[e]	10,7%	46,0%[g]	7,2%
EASI-90[c]	25,3%[e]	2,8%	15,9%[h]	0%
EASI, LS gemiddelde % verandering vanaf baseline (+/-SE)	-70,0%[e] (4,85)	-19,6% (5,13)	-55,4%[g] (5,01)	-10,3% (5,16)
Ergste schram/jeuk NRS, LS gemiddelde % verandering ten opzichte van de baseline (+/-SE)*	-49,4%[e] (5,03)	-2,2% (5,22)	-41,8[g] (5,35)	0,5 (5,40)
Ergste schram/jeuk NRS (≥ 4 punten verbetering)[c]*	48,1%[e]	8,9%	42,3%[i]	8,8%
NRS voor slaapkwaliteit van de patiënt, LS gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline (+/-SE)*	2,0[e] (0,25)	0,3 (0,26)	1,7[g] (0,25)	0,2 (0,25)
NRS voor huidpijn van de patiënt, LS gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline (+/-SE)*	-3,9[e] (0,30)	-0,6 (0,30)	-3,4[g] (0,29)	-0,3 (0,29)
POEM, LS gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline (+/- SE)*	-12,9[e] (0,89)	-3,8 (0,92)	-10,6[g] (0,93)	-2,5 (0,95)

[a] Volledige analyseset (FAS, full analysis set), omvat alle gerandomiseerde patiënten.
[b]Responder werd gedefinieerd als een patiënt met een IGA-score van 0 of 1 (“schoon” of “bijna schoon”).
[c]Patiënten die reddingsbehandeling kregen (respectievelijk 62% en 19% in de placebo- en dupilumabgroepen) of met ontbrekende gegevens werden beschouwd als niet-responders.
[d]Op dag 1 kregen patiënten 200 mg (5 tot < 15 kg) of 300 mg (15 tot < 30 kg) dupilumab.
[e]p-waarden < 0,0001,[f]nominale p-waarde < 0,05, [g]nominale p-waarde < 0,0001, [h]nominale p-waarde < 0,005, [i]nominale p-waarde < 0,001
*Door verzorger gemeld resultaat

Een significant groter aandeel patiënten gerandomiseerd naar dupilumab + TCS bereikte een snelle verbetering op de ergste schram/jeuk NRS in vergelijking met placebo + TCS (gedefinieerd als ≥ 4 punten verbetering al in week 3; nominale p< 0,005) en het aandeel patiënten dat reageerde op de ergste schram/jeuk NRS bleef stijgen gedurende de behandelingsperiode.

In dit onderzoek verbeterde dupilumab de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven aanzienlijk, zoals gemeten aan de hand van de CDLQI (bij 85 patiënten van 4 tot en met 5 jaar oud) en IDQOL (bij 77 patiënten van 6 maanden tot en met 3 jaar oud). In de ITT-populatie werden grotere LS gemiddelde veranderingen in CDLQI- en IDQOL-scores vanaf de baseline tot week 16 waargenomen in de groep met dupilumab + TCS (-10,0 en -10,9) in vergelijking met de groep met placebo + TCS (-2,5 en -2,0) (p< 0,0001). Vergelijkbare verbeteringen in zowel CDLQI als IDQOL werden waargenomen in de populatie met ernstige AD.

De werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van dupilumab + TCS bij pediatrische patiënten met matige tot ernstige atopische dermatitis die hadden deelgenomen aan de eerdere klinische onderzoeken naar dupilumab + TCS werden beoordeeld in een open-label uitbreidingsonderzoek (AD-1434). Werkzaamheidsgegevens uit dit onderzoek suggereren dat het klinisch voordeel dat in week 16 werd geboden, behouden bleef tot en met week 52. Het veiligheidsprofiel van dupilumab bij patiënten die tot en met week 52 werden gevolgd, was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen in week 16 in het AD-1539-onderzoek.
Atopische hand- en voetdermatitis (volwassenen en adolescenten)
De werkzaamheid en veiligheid van dupilumab werden beoordeeld in een 16 weken durende, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met parallelle groepen (AD-1924) met 133 volwassen en pediatrische patiënten van 12 tot en met 17 jaar met matige tot ernstige atopische hand- en voetdermatitis, gedefinieerd door een IGA-score (hand en voet) ≥ 3 (schaal van 0 tot 4) en een hand- en voetscore op de piek-pruritus numerieke beoordelingsschaal (NRS) voor maximale jeukintensiteit ≥ 4 (schaal van 0 tot 10). In aanmerking komende patiënten hadden een eerdere onvoldoende respons op of intolerantie voor de behandeling van hand- en voetdermatitis met topische AD-medicatie.
In AD-1924 was 38% van de patiënten mannelijk, 80% blanken, had 72% van de proefpersonen een baseline IGA-score (hand en voet) van 3 (matige atopische hand- en voetdermatitis) en 28% van de patiënten een baseline IGA-score (hand en voet) van 4 (ernstige atopische hand- en voetdermatitis). De wekelijkse gemiddelde piek-pruritus-NRS-score bij de baseline voor hand en voet was 7,1.
Het primaire eindpunt was het aandeel patiënten met een IGA hand- en voetscore van 0 (geen) of 1 (bijna geen) in week 16. Het belangrijkste secundaire eindpunt was vermindering van jeuk, gemeten aan de hand van de piek-pruritus-NRS voor hand en voet (≥ 4 punten verbetering). Andere door de patiënt gerapporteerde resultaten omvatten beoordeling van NRS voor huidpijn op de hand en voet (0-10), NRS voor slaapkwaliteit (0-10), kwaliteit van leven in de vragenlijst voor handeczeem (0-117) (QoLHEQ) en arbeidsproductiviteit en -beperking (WPAI) (0-100%).
Het aandeel patiënten met een IGA (hand en voet) van 0 tot 1 in week 16 was 40,3% voor dupilumab en 16,7% voor placebo (behandelingsverschil 23,6; 95%-BI: 8,84; 38,42). Het aandeel patiënten met verbetering (reductie) van wekelijks gemiddelde piek-pruritus-NRS voor hand en voet ≥ 4 in week 16 was 52,2% voor dupilumab en 13,6% voor placebo (behandelingsverschil 38,6; 95%-BI: 24,06; 53,15).
Er werden voor de NRS voor huidpijn op de hand en voet, slaapkwaliteit NRS, QoLHEQ-score en WPAI totale arbeidsbeperking en beperkingen in normale activiteiten vanaf de baseline tot week 16 grotere verbeteringen waargenomen in de dupilumab-groep in vergelijking met de placebogroep (LS gemiddelde verandering van dupilumab vs. placebo: respectievelijk -4,66 vs. -1,93 [p < 0,0001], 0,88 vs. -0,00 [p < 0,05], -40,28 vs. -16,18 [p.< 0,0001], -38.57% vs. -22.83% [nominaal p < 0,001] en -36.39% vs. -21.26% [nominaal p < 0,001]).

Volwassenen met atopische dermatitis

Raadpleeg voor klinische gegevens bij volwassenen met atopische dermatitis de samenvatting van de productkenmerken van dupilumab 300 mg.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij astma

Het ontwikkelingsprogramma voor astma bevatte onder andere drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met parallelle groepen in meerdere centra (DRI12544, QUEST en VENTURE), met een duur van 24 tot 52 weken behandeling, waarbij in totaal 2888 patiënten werden geïncludeerd (van 12 jaar en ouder). Patiënten werden geïncludeerd zonder vereisten van een minimaal aantal bloedeosinofielen bij baseline of andere type 2 ontstekingsbiomarkerwaarden (bijv. FeNO of IgE). De richtlijnen voor de behandeling van astma definiëren type 2 inflammatie als eosinofilie ≥ 150 cellen/mcl en/of FeNO ≥ 20 ppb. In DRI12544 en QUEST waren de vooraf gespecificeerde subgroepanalysen inclusief bloedeosinofielen ≥ 150 en ≥ 300 cellen/mcl, FeNO ≥ 25 en ≥ 50 ppb.

DRI12544 was een 24 weken durend onderzoek waarbij verschillende doseringen dupilumab zijn onderzocht bij 776 patiënten (van 18 jaar of ouder). Een vergelijking tussen dupilumab en placebo werd beoordeeld bij volwassen patiënten met matig tot ernstig astma met een matige tot hoge dosis inhaleerbare corticosteroïden (ICS) en een langwerkende bèta-agonist. Het primair eindpunt was de verandering vanaf baseline tot Week 12 in FEV_1 (L). Ook werd het jaarlijks percentage voorvallen van ernstige astma-exacerbaties vastgesteld tijdens de 24 weken durende gecontroleerde behandelingsperiode met placebo. De resultaten werden beoordeeld in de algehele populatie (niet beperkt door een minimaal aantal eosinofielen bij baseline of andere type 2 ontstekingsbiomarkers) en in subgroepen gebaseerd op het aantal eosinofielen in bloed bij baseline.

QUEST was een 52 weken durend bevestigingsonderzoek onder 1902 patiënten (van 12 jaar en ouder). Een vergelijking tussen dupilumab en placebo werd beoordeeld bij 107 adolescente en 1795 volwassen patiënten met persisterend astma die een matige tot hoge dosis ICS en een tweede controllermedicatie gebruikten. Patiënten die een derde controller nodig hadden, werden ook toegelaten in dit onderzoek. De primaire eindpunten waren de jaarlijkse aantallen ernstige exacerbaties tijdens de 52 weken durende placebogecontroleerde periode en verandering van baseline in prebronchodilator FEV_1 in Week 12 in de algehele populatie (niet beperkt door een minimaal aantal eosinofielen bij baseline of andere type 2 ontstekingsbiomarkers) en in subgroepen gebaseerd op het aantal eosinofielen in bloed en FeNO bij baseline.

VENTURE was een 24 weken durend onderzoek gericht op de afname van orale corticosteroïden (OCS), bij 210 patiënten met astma niet beperkt door biomarkerwaarden type 2 bij baseline die dagelijks OCS gebruikten naast regelmatig gebruik van hoge doses ICS plus een aanvullende controller. De dosis OCS werd geoptimaliseerd tijdens de screeningperiode. Patiënten gingen tijdens het onderzoek door met hun bestaande astmamedicatie; echter, hun dosis OCS werd iedere 4 weken verminderd tijdens de OCS-reductiefase (Week 4-20) zolang men het astma onder controle kon houden. Het primair eindpunt was het percentage reductie in de dosis OCS beoordeeld op de algehele populatie, gebaseerd op een vergelijking van de dosis OCS in Week 20 tot 24 waarmee het astma onder controle werd gehouden met de eerder (bij baseline) geoptimaliseerde dosis OCS.

De demografische en baselinekenmerken van deze 3 onderzoeken vindt u hieronder in tabel 12.

Tabel 12: Demografie en baseline kenmerken van astmaonderzoeken

Parameter	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n = 210)
Gemiddelde leeftijd (jaren) (SD)	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% Vrouw	63,1	62,9	60,5
% Blank	78,2	82,9	93,8
Duur van astma (jaren), gemiddelde ± SD	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Nooit gerookt, (%)	77,4	80,7	80,5
Gemiddeld aantal exacerbaties in voorgaand jaar ± SD	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Gebruik hoge dosis ICS (%)	49,5	51,5	88,6
Predosis FEV_1 (L) bij baseline ± SD	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Gemiddeld percentage voorspelde FEV_1 bij baseline (%) (± SD)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% Reversibiliteit (± SD)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Gemiddelde ACQ-5-score (± SD)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Gemiddelde AQLQ-score (± SD)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
Medische atopische voorgeschiedenis% algeheel (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)
Gemiddelde FeNO ppb (± SD)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% patiënten met FeNO ppb ≥ 25 ≥ 50	 49,9 21,6	 49,6 20,5	 54,3 25,2
Gemiddeld totaal IgE IE/ml **(±** SD)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Gemiddeld aantal eosinofielen bij baseline (± SD) cellen/mcl	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% patiënten met EOS ≥ 150 cellen/mcl ≥ 300 cellen/mcl	 77,8 41,9	 71,4 43,7	 71,4 42,4

ICS = inhaleerbare corticosteroïden; FEV_1 = 'forced expiratory volume', geforceerd expiratoir volume in 1 seconde; ACQ-5 = vragenlijst Asthma Control Questionnaire-5; AQLQ = vragenlijst Asthma Quality of Life Questionnaire; AD = atopische dermatitis; NP = nasale poliepen; AR = allergische rinitis; FeNO = 'fraction of exhaled nitric oxide', stikstofmonoxide in de uitademingslucht; EOS = bloedeosinofielen
[a]de populatie in de dupilumab astmaonderzoeken was inclusief patiënten met medium en hoge doses ICS. De medium dosis ICS was gedefinieerd als gelijk aan 500 mcg fluticason of equivalent per dag.

Exacerbaties

In de algehele populatie in DRI12544 en QUEST, werden bij proefpersonen die eenmaal per twee weken dupilumab 200 mg of 300 mg ontvingen belangrijke afnames waargenomen van de aantallen ernstige astma-exacerbaties in vergelijking met placebo. Er waren grotere afnames in

exacerbaties bij proefpersonen met hogere waarden bij baseline van type 2 ontstekingsbiomarkers, zoals bloedeosinofielen of FeNO (tabel 13 en tabel 14).

Tabel 13: Ratio ernstige exacerbaties in DRI12544 en QUEST (baseline bloedeosinofielenwaarden ≥ 150 en ≥ 300 cellen/mcl)

Behandeling	Baseline bloed EOS							
	≥ 150 cellen/mcl				≥ 300 cellen/mcl			
	Exacerbaties per jaar			% Afname	Exacerbaties per jaar			% Afname
	N	Percentage (95% CI)	Percentage verhouding (95%CI)		N	Percentage (95% CI)	Percentage verhouding (95%CI)	
Alle ernstige exacerbaties								
DRI12544 onderzoek								
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 onderzoek								
Dupilumab 200 mg Q2W	437	0,45 (0,37, 0,54)	0,44[f] (0,34, 0,58)	56%	264	0,37 (0,29, 0,48)	0,34[f] (0,24, 0,48)	66%
Placebo	232	1,01 (0,81, 1,25)			148	1,08 (0,85, 1,38)		
Dupilumab 300 mg Q2W	452	0,43 (0,36, 0,53)	0,40[e] (0,31, 0,53)	60%	277	0,40 (0,32, 0,51)	0,33[e] (0,23, 0,45)	67%
Placebo	237	1,08 (0,88, 1,33)			142	1,24 (0,97, 1,57)		

[a]p-waarde = 0,0003, [b]p-waarde = 0,0001, [c]p-waarde = 0,0116, [d]p-waarde = 0,0024, [e]p-waarde < 0,0001 (alle statistisch significant vs. placebo met aanpassing voor multipliciteit); [f]nominale p-waarde < 0,0001

Tabel 14: **Ratio ernstige exacerbaties in QUEST bij baseline FeNO-subgroepen**

Behandeling	Exacerbaties per jaar			Afname-percentage
	N	Ratio (95% BI)	Aantal ratio (95%BI)	
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)		

anominale p-waarde < 0,0001

In de gepoolde analyse van DRI12544 en QUEST werden ziekenhuisopnames en/of bezoeken aan de spoedeisende eerste hulp als gevolg van ernstige exacerbaties verminderd met respectievelijk 25,5% en 46,9% bij dupilumab 200 mg of 300 mg eenmaal per twee weken.

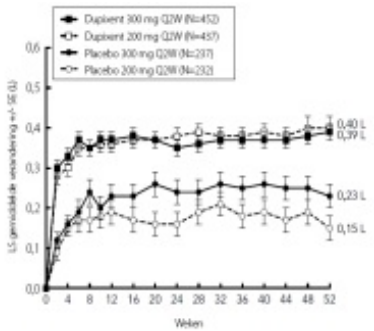
Longfunctie

Klinisch belangrijke toenames in prebronchodilator FEV_1 werden waargenomen in Week 12 voor DRI12544 en QUEST. Er waren grotere verbeteringen in FEV_1 bij proefpersonen met hogere baselinewaarden type 2 ontstekingsbiomarkers (zoals bloedeosinofielen of FeNO) (tabel 15 en tabel 16).

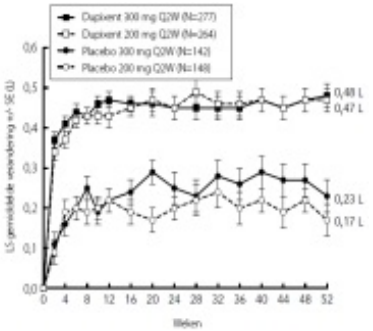
Er werden belangrijke verbeteringen van FEV_1 waargenomen al in Week 2 na de eerste dosis dupilumab voor zowel de 200 mg als de 300 mg dosis, en deze werden behouden tot Week 24 (DRI12544) en Week 52 in QUEST (zie afbeelding 1).

Afbeelding 1: Gemiddelde verandering vanaf baseline in prebronchodilator FEV_1 (L) in tijd (eosinofielen bij baseline ≥ 150 en ≥ 300 cellen/mcl en FeNO ≥ 25 ppb) in QUEST

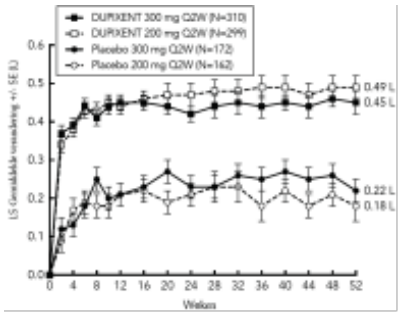
QUEST: bloedeosinofielen ≥ 150 cellen/mcl



QUEST: bloedeosinofielen ≥ 300 cellen/mcl



QUEST: FeNO ≥ 25 ppb



Tabel 15: Gemiddelde verandering vanaf baseline in prebronchodilator FEV_1 in Week 12 in DRI12544 en QUEST (bloedeosinofielenwaarden bij baseline ≥ 150 en ≥ 300 cellen/mcl)

Behandeling	Baseline bloed EOS					
	≥ 150 cellen/mcl			≥ 300 cellen/mcl		
	N	LS gemiddelde Δ vanaf baseline L (%)	LS gemiddelde verschil t.o.v. placebo (95% BI)	N	LS gemiddelde Δ vanaf baseline L (%)	LS gemiddelde verschil t.o.v. placebo (95% BI)
DRI12544 onderzoek						
Dupilumab 200 mg Q2W	120	0,32 (18,25)	0,23[a] (0,13, 0,33)	65	0,43 (25,9)	0,26[c] (0,11, 0,40)
Dupilumab 300 mg Q2W	129	0,26 (17,1)	0,18[b] (0,08, 0,27)	64	0,39 (25,8)	0,21[d] (0,06, 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
QUEST onderzoek						
Dupilumab 200 mg Q2W	437	0,36 (23,6)	0,17[f] (0,11, 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21[f] (0,13, 0,29)
Placebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumab 300 mg Q2W	452	0,37 (25,3)	0,15[e] (0,09, 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24[e] (0,16, 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

[a]p-waarde < 0,0001, [b]p-waarde = 0,0004, [c]p-waarde = 0,0008, [d]p-waarde = 0,0063, [e]p-waarde < 0,0001 (alle statistisch significant vs. placebo met aanpassing voor meervoudigheid); [f]nominale p-waarde < 0,0001

Tabel 16: Gemiddelde verandering vanaf baseline in prebronchodilator FEV_1 in Week 12 en Week 52 in QUEST bij baseline FeNO-subgroep

Behandeling		Week 12		Week 52	
	N	LS gemiddelde Δ vanaf baseline L (%)	LS gemiddelde verschil t.o.v. placebo (95% BI)	LS gemiddelde Δ vanaf baseline L (%)	LS gemiddelde verschil t.o.v. placebo (95% BI)
FeNO ≥ 25 ppb					
Dupilumab 200 mg Q2W	288	0,44 (29,0%)	0,23 (0,15, 0,31)[a]	0,49 (31,6%)	0,30 (0,22, 0,39)[a]
Placebo	157	0,21 (14,1%)		0,18 (13,2%)	
Dupilumab 300 mg Q2W	295	0,45 (29,8%)	0,24 (0,16, 0,31)[a]	0,45 (30,5%)	0,23 (0,15, 0,31)[a]
Placebo	167	0,21 (13,7%)		0,22 (13,6%)	
FeNO ≥ 50 ppb					
Dupilumab 200 mg Q2W	114	0,53 (33,5%)	0,30 (0,17, 0,44)[a]	0,59 (36,4%)	0,38 (0,24, 0,53)[a]
Placebo	69	0,23 (14,9%)		0,21 (14,6%)	
Dupilumab 300 mg Q2W	113	0,59 (37,6%)	0,39 (0,26, 0,52)[a]	0,55 (35,8%)	0,30 (0,16, 0,44)[a]
Placebo	73	0,19 (13,0%)		0,25 (13,6%)	

[a] nominale p-waarde < 0,0001

Kwaliteit van leven/door patiënt gemelde resultaten bij astma

Vooraf gespecificeerde secundaire eindpunten van ACQ-5 en AQLQ(S) responder aantallen, werden geanalyseerd bij 24 weken (DRI12544 en VENTURE) en bij 52 weken (QUEST, tabel 17). De mate van respons werd gedefinieerd als een verbetering in de score van 0,5 of meer (schaalbereik 0-6 voor ACQ-5 en 1-7 voor AQLQ(S)). Verbeteringen in ACQ-5 en AQLQ(S) werden al in Week 2 waargenomen en bleven behouden gedurende 24 weken in het DRI12544-onderzoek en 52 weken in het QUEST-onderzoek. In VENTURE werden vergelijkbare resultaten gezien.

Tabel 17: ACQ-5 en AQLQ(S) responderaantallen in Week 52 in QUEST

PRO	Behandeling	EOS ≥ 150 cellen/mcl		EOS ≥ 300 cellen/mcl		FeNO ≥ 25 ppb	
		N	Responder aantal%	N	Responder aantal (%)	N	Responder aantal (%)
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

Orale corticosteroïden reductieonderzoek (VENTURE)

VENTURE beoordeelde het effect van dupilumab op het verminderen van het gebruik van orale corticosteroïden als onderhoudsbehandeling. De kenmerken bij baseline staan weergegeven in tabel 12. Alle patiënten gebruikten orale corticosteroïden gedurende ten minste 6 maanden voorafgaand aan de start van het onderzoek. Het gemiddelde gebruik van orale corticosteroïden bij baseline was 11,75 mg in de placebogroep en 10,75 mg in de groep die dupilumab ontving.

In dit 24 weken durend onderzoek waren astma-exacerbaties (gedefinieerd als een tijdelijke toename in de dosis orale corticosteroïden gedurende ten minste 3 dagen) afgenomen met 59% bij proefpersonen die dupilumab ontvingen, in vergelijking met hen die een placebo ontvingen (jaarlijks percentage respectievelijk 0,65 en 1,60 voor de dupilumab- en de placebogroep; percentageverhouding 0,41 [95% BI 0,26, 0,63]) en was de verbetering in pre-bronchodilator FEV_1 van baseline tot Week 24 groter bij proefpersonen die dupilumab ontvingen, in vergelijking met hen die een placebo ontvingen (LS gemiddeld verschil voor dupilumab t.o.v. placebo van 0,22 l [95% BI: 0,09 tot 0,34 l]). De effecten op de longfunctie, op dosering orale steroïden, en de afname van exacerbaties waren vergelijkbaar ongeacht de baselinewaarden van type 2 ontstekingsbiomarkers (bijv. bloedeosinofielen, FeNO). De ACQ-5 en AQLQ(S) werden ook beoordeeld in VENTURE en vertoonden verbeteringen die vergelijkbaar waren met die in QUEST.

De resultaten voor primaire en secundaire eindpunten van VENTURE zijn weergegeven in tabel 18.

Tabel 18: Effect van dupilumab op OCS dosisvermindering, VENTURE (baseline bloedeosinofielenwaarden ≥ 150 en ≥ 300 cellen/mcl en FeNO ≥ 25 ppb)

	Baseline bloed EOS ≥ 150 cellen/mcl		Baseline bloed EOS ≥ 300 cellen/mcl		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
Primair eindpunt (Week 24)						
Percentage afname in OCS vanaf baseline						
Gemiddelde algehele procentuele afname vanaf baseline (%) Verschil (% [95% BI]) (Dupilumab t.o.v. 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
Gemiddelde% afname in dagelijkse dosis OCS vanaf baseline	100	50	100	50	100	50
Procentuele afname vanaf baseline 100% ≥ 90% ≥ 75% ≥ 50% > 0% Geen afname of enige toename in dosis OCS, of onderzoek verlaten	 54,3 58,0 72,8 82,7 87,7 12,3	 33,3 34,8 44,9 55,1 66,7 33,3	 60,4 66,7 77,1 85,4 85,4 14,6	 31,7 34,1 41,5 53,7 63,4 36,6	 52,6 54,4 73,7 86,0 89,5 10,5	 28,1 29,8 36,8 50,9 66,7 33,3
Secundair eindpunt (Week 24)[a]						
Aandeel patiënten die een afname bereikten van de dosis OCS tot < 5 mg/dag	77	44	84	40	79	34
Odds ratio (95% BI)	4,29[c] (2,04, 9,04)		8,04[d] (2,71, 23,82)		7,21[b] (2,69, 19,28)	

[a]modelschattingen d.m.v. logistische regressie
[b] nominale p-waarde < 0,0001
[c] nominale p-waarde = 0,0001
[d] nominale p-waarde = 0,0002

Lange-termijn uitbreidingsonderzoek (TRAVERSE)

De veiligheid op lange termijn van dupilumab bij 2.193 volwassenen en 89 adolescenten met matig tot ernstig astma, inclusief 185 volwassenen met oraal corticosteroïd-afhankelijk astma, die hadden deelgenomen aan eerdere klinische onderzoeken met dupilumab (DRI12544, QUEST en VENTURE), werd beoordeeld in een open-label uitbreidingsonderzoek (TRAVERSE) (zie rubriek 4.8). De werkzaamheid werd gemeten als secundair eindpunt, was vergelijkbaar met de resultaten waargenomen in de centrale onderzoeken en werd behouden tot 96 weken. Bij volwassenen met oraal corticosteroïd-afhankelijk astma was er een aanhoudende daling in exacerbaties en verbetering van de longfunctie tot 96 weken, ondanks daling van de dosis of stopzetting van orale corticosteroïden.

Pediatrisch (6 tot en met 11 jaar; VOYAGE)

De werkzaamheid en veiligheid van dupilumab bij pediatrische patiënten werden in een 52 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in meerdere centra (VOYAGE) beoordeeld bij 408 patiënten van 6 tot en met 11 jaar met matig tot ernstig astma op een gemiddeld of hooggedoseerd ICS en één controlegeneesmiddel of alleen hooggedoseerd ICS. Patiënten werden gerandomiseerd naar om de twee weken dupilumab (N=273) of overeenstemmende placebo (N=135), op basis van lichaamsgewicht van respectievelijk ≤ 30 kg of > 30 kg. De werkzaamheid werd beoordeeld in populaties met type 2 ontsteking, gedefinieerd als eosinofielenconcentraties in het bloed ≥ 150 cellen/mcl of FeNO ≥ 20 ppb.

Het primaire eindpunt was het percentage ernstige exacerbatievoorvallen op jaarbasis in de placebogecontroleerde periode van 52 weken en het belangrijkste secundaire eindpunt was de verandering ten opzichte van de baseline in het voorspelde FEV_1 -percentage voorafgaand aan toediening van een bronchodilator in Week 12. Aanvullende secundaire eindpunten omvatten gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline en responspercentage in de ACQ-7-IA- en PAQLQ(S)-IA-scores.
De demografische en baselinekenmerken van VOYAGE vindt u hieronder in tabel 19.

Tabel 19. Demografische en baselinekenmerken van VOYAGE

Parameter	EOS ≥ 150 cellen/mcl of FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	EOS ≥ 300 cellen/mcl (N = 259)
Gemiddelde leeftijd (jaren) (SD)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
% Vrouw	34,3	32,8
% Wit	88,6	87,3
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)	36,09	35,94
Gemiddeld aantal exacerbaties in het voorgaande jaar (± SD)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
ICS-dosis (%) Gemiddeld Hoog	 55,7 43,4	 54,4 44,4
FEV_1 (L) voorafgaand aan toediening van de dosis bij de baseline (± SD)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
Gemiddeld percentage voorspelde FEV_1 (%) (± SD)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
Gemiddeld% omkeerbaarheid (± SD)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Gemiddelde ACQ-7–IA-score (± SD)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Gemiddelde PAQLQ(S)-IA-score (± SD)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Medische atopische voorgeschiedenis% totaal (AD%, AR%)	94 (38,9, 82,6)	96,5 (44,4, 85,7)
Mediaan totaal IgE IE/ml (± SD)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)
Gemiddelde FeNO ppb (± SD)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% patiënten met FeNO ≥ 20 ppb	58	64,1
Gemiddeld aantal eosinofielen bij baseline (± SD) /mcl	570 (380)	710 (360)
% patiënten met EOS ≥ 150 cellen/mcl ≥ 300 cellen/mcl	 94,6 74	 0 100

ICS = geïnhaleerd corticosteroïd; FEV_1 = geforceerd expiratoir volume in 1 seconde; ACQ-7-IA = Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered (door de interviewer uitgevoerde vragenlijst over controle van astma - 7 items); PAQLQ(S)-IA = Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities–Interviewer Administered (door de interviewer uitgevoerde vragenlijst over kwaliteit van leven bij kinderen met astma - met gestandaardiseerde activiteiten); AD = atopische dermatitis; AR = allergische rinitis; EOS = eosinofielen in het bloed; FeNO = hoeveelheid stikstofmonoxide in uitgeademde lucht

Dupilumab verminderde tijdens de 52 weken durende behandelingsperiode significant het percentage ernstige astma-exacerbatievoorvallen op jaarbasis in vergelijking met placebo in de populatie met type 2 inflammatie en in de populatie gedefinieerd door eosinofielen in het bloed ≥ 300 cellen/mcl bij de baseline of FeNO ≥ 20 ppb bij de baseline. In Week 12 zijn klinisch significante verbeteringen in het percentage voorspelde FEV_1 voorafgaand aan toediening van een bronchodilator waargenomen. Er zijn ook verbeteringen waargenomen voor ACQ-7-IA en PAQLQ(S)-IA in

Week 24, die aanhielden in Week 52. Er werden in Week 24 hogere responspercentages waargenomen voor ACQ-7-IA en PAQLQ(S)-IA vergeleken met placebo. De werkzaamheidsresultaten van VOYAGE worden gepresenteerd in tabel 20.

In de populatie met de type 2 inflammatie was de LS gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in FEV_1 voorafgaand aan toediening van een bronchodilator in Week 12 0,22 l in de dupilumabgroep en 0,12 l in de placebogroep, met een LS gemiddeld verschil van 0,10 l (95% BI: 0,04, 0,16) ten opzichte van placebo. Het behandelingseffect bleef behouden gedurende de behandelingsperiode van 52 weken, met een LS gemiddeld verschil van 0,17 l (95%-BI: 0,09, 0,24) in Week 52 ten opzichte van placebo.

In de populatie gedefinieerd door eosinofielen in het bloed ≥ 300 cellen/mcl bij de baseline was de LS gemiddelde verandering in FEV_1 voorafgaand aan toediening van een bronchodilator ten opzichte van de baseline in Week 12 0,22 l in de dupilumabgroep en 0,12 l in de placebogroep, met een LS gemiddeld verschil van 0,10 l (95%-BI: 0,03, 0,17) ten opzichte van placebo. Het behandelingseffect bleef behouden gedurende de 52 weken durende behandelingsperiode, met een LS gemiddeld verschil van 0,17 (95%-BI: 0,09, 0,26) in Week 52 ten opzichte van placebo.

In beide primaire werkzaamheidspopulaties was er een snelle verbetering in FEF25-75% en FEV_1/FVC (aanvang van een verschil werd al in Week 2 waargenomen), die behouden bleef gedurende de behandelingsperiode van 52 weken, zie tabel 20.

Tabel 20: Percentage ernstige exacerbaties, gemiddelde verandering in FEV_1 ten opzichte van de baseline, responspercentages voor ACQ-7-IA en PAQLQ(S)-IA in VOYAGE

Behandeling	**EOS ≥ 150 cellen/mcl of FeNO ≥ 20 ppb**			**EOS ≥ 300 cellen/mcl**			**FeNO ≥ 20 ppb**		
Ernstige exacerbaties op jaarbasis gedurende 52 weken									
	N	**Ratio (95%-BI)**	**Percentage-verhouding (95%-BI)**	**N**	**Ratio (95%-BI)**	**Percentage-verhouding (95%-BI)**	**N**	**Ratio (95%-BI)**	**Percentage-verhouding (95%-BI)**
Dupilumab 100 mg Q2W (< 30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg)	236	0,305 (0,223, 0,416)	0,407 [b] (0,274, 0,605)	175	0,235 (0,160, 0,345)	0,353 [b] (0,222, 0,562)	141	0,271 (0,170, 0,432)	0,384 [c] (0,227, 0,649)
Placebo	114	0,748 (0,542, 1,034)		84	0,665 (0,467, 0,949)		62	0,705 (0,421, 1,180)	
Gemiddelde verandering in percentage voorspelde FEV1 in Week 12 ten opzichte van de baseline									
	N	**LS gemiddelde Δ t.o.v. de baseline**	**LS gemiddeld verschil t.o.v. placebo (95%-BI)**	**N**	**LS gemiddelde Δ t.o.v. baseline**	**LS gemiddeld verschil t.o.v. placebo (95%-BI)**	**N**	**LS gemiddelde Δ t.o.v. de baseline**	**LS gemiddeld verschil t.o.v. placebo (95%-BI)**
Dupilumab 100 mg Q2W (< 30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg)	229	10,53	5,21 [c] (2,14, 8,27)	168	10,15	5,32 [d] (1,76, 8,88)	141	11,36	6,74 [d] (2,54, 10,93)
Placebo	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
Gemiddelde verandering in percentage voorspelde FEF 25-75% in Week 12 ten opzichte van de baseline									
	N	**LS gemiddelde Δ t.o.v. de baseline**	**LS gemiddeld verschil t.o.v. placebo (95%-BI)**	**N**	**LS gemiddelde Δ t.o.v. de baseline**	**LS gemiddeld verschil t.o.v. placebo (95%-BI)**	**N**	**LS gemiddelde Δ t.o.v. de baseline**	**LS gemiddeld verschil t.o.v. placebo (95%-BI)**
Dupilumab 100 mg Q2W (< 30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg)	229	16,70	11,93 [e] (7,44, 16,43)	168	16,91	13,92 [e] (8,89, 18,95)	**141**	17,96	13,97 [e] (8,30, 19,65)
Placebo	110	4,76		80	2,99		**62**	3,98	
Gemiddelde verandering in FEV_1/FVC% in Week 12 ten opzichte van de baseline									

	N	LS gemiddelde Δ t.o.v. baseline	LS gemiddeld verschil t.o.v. placebo (95%-BI)	N	LS gemiddelde Δ t.o.v. baseline	LS gemiddeld verschil t.o.v. placebo (95%-BI)	N	LS gemiddelde Δ t.o.v. baseline	LS gemiddeld verschil t.o.v. placebo (95%-BI)
Dupilumab 100 mg Q2W (< 30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg)	229	5,67	3,73 [e] (2,25, 5,21)	168	6,10	4,63 [e] (2,97, 6,29)	141	6,84	4,95 [e] (3,08, 6,81)
Placebo	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
ACQ-7-IA in Week 24a									
	N	**Respons-percentage%**	**OR t.o.v. placebo (95%-BI)**	**N**	**Respons-percentage%**	**OR t.o.v. placebo (95%-BI)**	**N**	**Respons-percentage%**	**OR t.o.v. placebo (95%-BI)**
Dupilumab 100 mg Q2W (< 30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg)	236	79,2	1,82 [g] (1,02, 3,24)	175	80,6	2,79 [f] (1,43, 5,44)	141	80,9	2,60 [g] (1,21, 5,59)
Placebo	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
PAQLQ(S)-IA in Week 24a									
	N	**Respons-percentage %**	**OR t.o.v. placebo (95%-BI)**	**N**	**Respons-percentage%**	**OR t.o.v. placebo (95%-BI)**	**N**	**Respons-percentage%**	**OR t.o.v. placebo (95%-BI)**
Dupilumab 100 mg Q2W (< 30 kg)/ 200 mg Q2W (≥ 30 kg)	211	73,0	1,57 (0,87, 2,84)	158	72,8	1,84 (0,92, 3,65)	131	75,6	2,09 (0,95, 4,61)
Placebo	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

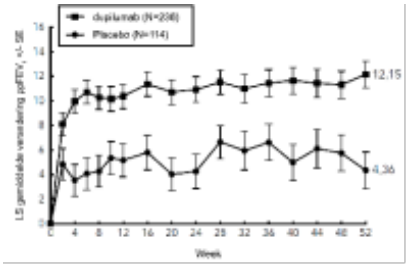
[a]het responspercentage werd gedefinieerd als een scoreverbetering van 0,5 of meer (schaalbereik 0-6 voor ACQ-7-IA en 1-7 voor PAQLQ(S))
[b]p-waarde < 0,0001; [c]p-waarde < 0,001, [d]p-waarde < 0,01 (alle statistisch significant vs. placebo met aanpassing voor multipliciteit); [e]nominale p-waarde < 0,0001, [f]nominale p-waarde < 0,01, [g]nominale p-waarde < 0,05

Er werden in het VOYAGE-onderzoek al in Week 2 significante verbeteringen in het percentage voorspelde FEV1 waargenomen, die aanhielden tot en met Week 52.

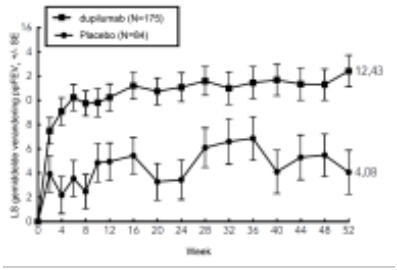
Verbeteringen in het percentage voorspelde FEV_1 in de loop der tijd in VOYAGE worden getoond in afbeelding 2.

Afbeelding 2: Gemiddelde verandering in percentage voorspelde FEV_1 (L) voorafgaand aan toediening van een bronchodilator in de loop der tijd ten opzichte van de baseline in VOYAGE (eosinofielen in het bloed ≥ 150 cellen/mcl of FeNO ≥ 20 ppb bij de baseline, eosinofielen ≥ 300 cellen/mcl bij de baseline en FeNO ≥ 20 ppb bij de baseline)

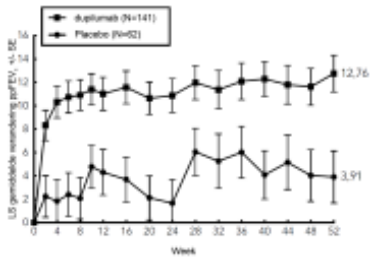
Eosinofielen in het bloed ≥ 150 cellen/mcl of FeNO ≥ 20 ppb bij de baseline



Eosinofielen in het bloed bij de baseline ≥ 300 cellen/mcl



FeNO ≥ 20 ppb bij de baseline



In VOYAGE werd in de populatie met type 2 inflammatie het gemiddeld aantal kuren met systemische corticosteroïden op jaarbasis als gevolg van astma verminderd met 59,3% ten opzichte van placebo (0,350 [95%-BI: 0,256, 0,477] versus 0,860 [95%-BI: 0,616, 1,200]). In de populatie gedefinieerd door eosinofielen in het bloed ≥ 300 cellen/mcl bij de baseline werd het gemiddeld aantal kuren met systemische corticosteroïden op jaarbasis als gevolg van astma verminderd met 66,0% ten opzichte van placebo (0,274 [95%-BI: 0,188, 0,399] versus 0,806 [95%-BI: 0,563, 1,154]).

Met dupilumab verbeterde de algehele gezondheidstoestand, gemeten aan de hand van de European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale (EQ-VAS), in zowel de populatie met type 2 inflammatie als die met aantal eosinofielen in het bloed ≥ 300 cellen/mcl bij de baseline in Week 52; het LS gemiddelde verschil ten opzichte van placebo was respectievelijk 4,73 (95%-BI: 1,18, 8,28) en 3,38 (95%-BI: -0,66, 7,43).

Met dupilumab verminderde de impact van astma van pediatrische patiënten op de kwaliteit van leven van de verzorger, gemeten aan de hand van de Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PACQLQ) in zowel de populatie met type 2 inflammatie als die met aantal eosinofielen in het bloed ≥ 300 cellen/mcl in Week 52; het LS gemiddelde verschil ten opzichte van placebo was respectievelijk 0,47 (95%-BI: 0,22, 0,72) en 0,50 (95%-BI: 0,21, 0,79).

Lange-termijn uitbreidingsonderzoek (EXCURSION)

De werkzaamheid van dupilumab, gemeten als secundair eindpunt, is beoordeeld bij 365 pediatrische astmapatiënten (6 tot en met 11 jaar oud) in het lange-termijn uitbreidingsonderzoek (EXCURSION). Er waren persistente verminderingen in exacerbaties waarvoor ziekenhuisopname en/of bezoeken aan de spoeddienst nodig waren, en een daling in blootstelling aan systemische orale corticosteroïden. Er zijn persistente verbeteringen in longfunctie waargenomen over meerdere parameters, waaronder percentage voorspeld FEV_1, percentage voorspeld FVC, verhouding FEV_1/FVC en percentage voorspeld FEF 25-75%. Bovendien bereikte en/of behield 75% van de patiënten een normale longfunctie met pre-bronchodilator percentage voorspeld FEV_1 > 80% tegen het einde van EXCURSION. Werkzaamheid bleef behouden gedurende een cumulatieve behandelingsduur van maximaal 104 weken (VOYAGE en EXCURSION).

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij eosinofiele oesofagitis
Pediatrische patiënten van 1 tot en met 11 jaar met EoE
De werkzaamheid en veiligheid van dupilumab werden geëvalueerd bij pediatrische patiënten van 1 tot en met 11 jaar met EoE in een tweedelig onderzoek gedurende maximaal 52 weken (EoE KIDS deel A en deel B). Alle geïncludeerde patiënten moesten gefaald hebben bij conventionele medicamenteuze behandeling (protonpompremmers), 77,5% werd behandeld met een andere conventionele medicamenteuze behandeling (doorgeslikte lokaalwerkende corticosteroïden) voorafgaand aan inclusie, en 53,5% van de patiënten was onvoldoende onder controle, intolerant of gecontra-indiceerd voor doorgeslikte lokaalwerkende corticosteroïden. In aanmerking komende patiënten hadden ≥15 intra-epitheliale eosinofielen per high-power veld (eos/hpf) ondanks een behandelingskuur van een protonpompremmer (PPI) voorafgaand aan of tijdens de screeningperiode en een voorgeschiedenis van tekenen en symptomen van EoE. Deel A was een 16 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, multicentrisch, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen. Deel B was een actieve verlengingsperiode van de behandeling waarin de dupilumab-regimes gedurende nog eens 36 weken werden beoordeeld.
Deel A beoordeelde dupilumab versus overeenstemmende placebo bij doseringsschema's op basis van lichaamsgewicht (≥5 tot <15 kg (100 mg Q2W), ≥15 tot <30 kg (200 mg Q2W) en ≥30 tot <60 kg (300 mg Q2W). Het aanbevolen doseringsschema van dupilumab werd geselecteerd voor pediatrische patiënten van 1 tot en met 11 jaar met een gewicht ≥40 kg (300 mg QW) op basis van simulaties met een populatiefarmacokinetisch model om blootstellingen van volwassen en pediatrische patiënten van 12 tot en met 17 jaar te matchen met EoE dat 300 mg QW krijgt, waarbij histologische en symptomatische werkzaamheid werden waargenomen [zie rubriek 5.1 en rubriek 5.2].
In totaal werden 71 patiënten geïncludeerd in deel A. De gemiddelde leeftijd was 7 jaar (bereik 1 tot en met 11 jaar), het mediane gewicht was 24,8 kg, 74,6% van de patiënten was man, 87,3% was blank, 9,9% was zwart en 1,4% was Aziatisch. In totaal gingen 55 patiënten uit deel A door in deel B.
Het primaire werkzaamheidseindpunt in deel A was het percentage patiënten dat histologische remissie bereikte, gedefinieerd als een piek in het aantal oesofageale intra-epitheliale eosinofielen van ≤6 eos/hpf op week 16. Secundaire eindpunten waren onder andere het percentage patiënten dat een piek in het aantal oesofageale intra-epitheliale eosinofielen van <15 eos/hpf bereikte en de verandering vanaf baseline in het volgende: piek in het aantal oesofageale intra-epitheliale eosinofielen (eos/hpf), absolute verandering in gemiddelde graadscore van het Histology Scoring System (EoEHSS), absolute verandering in gemiddelde stadiumscore van de EoEHSS en absolute verandering in EoE-endoscopische referentiescore (EoE-EREFS). De impact op tekenen van EoE werd gemeten met behulp van door de waarnemer gemelde resultaten; Pediatrische EoE vragenlijst voor tekenen/symptomen-verzorger (Pediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver, PESQ-C) beoordeelde het percentage dagen met één of meer EoE-symptomen en de Pediatrische Eosinofiele Esofagitis Symptom Score (PEESS) beoordeelde de frequentie en ernst van EoE-symptomen. Werkzaamheidsresultaten voor deel A worden weergegeven in tabel 21 en hieronder.
Tabel 21: Werkzaamheidsresultaten van dupilumab op week 16 bij proefpersonen van 1 tot en met 11 jaar met EoE (EoE KIDS deel A)

	Dupilumab [a] N=37	Placebo N=34	Verschil t.o.v. placebo (95% BI)
Primair eindpunt			
Percentage proefpersonen dat histologische remissie bereikt (piek in het aantal oesofageale intra-epitheliale eosinofielen ≤6 eos/hpf), n (%)[b]	25 (67,6)	1 (2,9)	64,5 (48,19; 80,85)
Secundaire eindpunten			
Percentage proefpersonen dat een piek in het aantal oesofageale intra-epitheliale eosinofielen bereikt van <15 eos/hpf, n (%)[b]	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07, 94,10)
Procentuele verandering vanaf baseline in piek in het aantal oesofageale intra-epitheliale eosinofielen (eos/hpf), LS-gemiddelde (SE)[c]	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25, -74,90)
Absolute verandering in gemiddelde graadscore (0-3 [d]) van het histologisch scoresysteem (EoEHSS) vanaf baseline, LS-gemiddelde (SE)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03, -0,77)
Absolute verandering in gemiddelde stadiumscore (0-3[d]) vanaf de EoEHSS vanaf baseline, LS-gemiddelde (SE)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,05)	-0,883 (-1,01, -0,76)
Absolute verandering in EoE-endoscopische referentiescore (EoE-EREFS) (0-18[e]) vanaf baseline, LS-gemiddelde (SE)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94, -2,63)

[a] DUPIXENT werd beoordeeld bij gedifferentieerde doseringsschema's op basis van lichaamsgewicht: ≥5 tot <15 kg (100 mg Q2W), ≥15 tot <30 kg (200 mg Q2W) en ≥30 tot <60 kg (300 mg Q2W).
[b] Voor histologische remissie wordt het verschil in percentages geschat met behulp van de Mantel-Haenszel-methode, aangepast voor de gewichtsgroep bij baseline (≥5 tot <15 kg, ≥15 tot <30 kg en ≥30 tot <60 kg).
[c] Het verschil in absolute verandering of procentuele verandering wordt geschat met behulp van het ANCOVA-model met baselinemeting als covariabele en de behandeling, baseline gewichtsgroep (≥5 tot <15 kg, ≥15 tot <30 kg en ≥30 tot <60 kg) strata als vaste factoren.
[d] EoEHSS-scores variëren van 0 tot 3; hogere scores geven een grotere ernst en omvang van histologische afwijkingen aan.
[e] EoE-EREFS algemene scores variëren van 0 tot 18; hogere scores wijzen op slechtere endoscopische ontstekings- en hermodelleringsbevindingen.
In deel A bereikte een groter deel van de patiënten gerandomiseerd naar dupilumab histologische remissie (piek in het aantal oesofageale intra-epitheliale eosinofielen ≤6 eos/hpf) in vergelijking met placebo. Het aandeel proefpersonen met histologische remissie waargenomen na 16 weken behandeling in deel A bleef gedurende 52 weken behouden in deel B.
Numerieke verbetering in het aantal dagen met 1 of meer EoE-tekenen (PESQ-C) werd waargenomen na 16 weken behandeling in deel A en bleef gedurende 52 weken behouden in deel B.
Nominaal significante verbetering in de frequentie en ernst van EoE-tekenen (PEESS-verzorger) werd waargenomen na 16 weken behandeling in deel A. PEESS-verzorger werd niet gemeten in deel B.

Volwassenen en adolescenten met eosinofiele oesofagitis

Voor klinische gegevens bij volwassenen en adolescenten met eosinofiele oesofagitis, zie de dupilumab 300 mg Samenvatting van de Productkenmerken.

Klinische werkzaamheid bij chronische spontane urticaria (CSU)

Het ontwikkelingsprogramma voor chronische spontane urticaria (CSU) bevatte drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, 24 weken durende, multicentrische behandelingsonderzoeken met parallelle groepen (CUPID-onderzoek A, CUPID-onderzoek B en CUPID-onderzoek C). Over alle klinische studies naar CSU heen, werd dupilumab gebruikt in combinatie met H1-antihistaminica.De werkzaamheid van dupilumab bij patiënten met CSU wordt ondersteund door CUPID-onderzoek A en C, waarin volwassen en pediatrische (6 tot en met 17 jaar) patiënten deelnamen die symptomatisch waren ondanks het gebruik van H1-antihistaminica en die niet eerder behandeld waren met anti-IgE-therapieën. De veiligheid van dupilumab bij patiënten met CSU wordt ondersteund door CUPID-onderzoek A, B en C. In de CUPID-onderzoeken kregen patiënten in de dupilumab-groep subcutane injecties met 600 mg dupilumab op dag 1, gevolgd door 300 mg om de twee weken (Q2W). Adolescenten die <60 kg wegen, kregen 400 mg dupilumab op dag 1, gevolgd door 200 mg om de twee weken (Q2W).

CUPID-onderzoek A en C

CUPID-onderzoek A en C beoordeelden de werkzaamheid van dupilumab bij deelnemers met CSU die symptomatisch waren ondanks het gebruik van H1-antihistaminica en die niet eerder behandeld waren met anti-IgE-behandeling. Aan deze onderzoeken namen 289 patiënten deel van 6 jaar en ouder die werden gerandomiseerd om dupilumab om de twee weken toegediend te krijgen (N=144) of placebo (N=145) toegevoegd aan achtergrondbehandeling met antihistaminica.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de verandering vanaf baseline in de urticaria-activiteitsscore gedurende 7 dagen (UAS7) in week 24. De ernst van de ziekte werd gemeten aan de hand van een wekelijkse urticaria-activiteitsscore (UAS7, bereik 0–42), wat een samenstelling is van de wekelijkse ernstscore van de jeuk (ISS7, bereik 0–21) en de wekelijkse 'hive count'-score (HSS7, bereik 0–21).
Het belangrijkste secundaire eindpunt was de verandering vanaf baseline in de score voor de ernst van de jeuk gedurende 7 dagen (ISS7) in week 24. De ISS7-score werd gedefinieerd als de som van de dagelijkse ernstscores voor jeuk (ISS) die op hetzelfde tijdstip van de dag werden geregistreerd gedurende een periode van 7 dagen, variërend van 0 tot 21. Bijkomende secundaire eindpunten waren onder andere de verandering vanaf baseline in de 'hives'-ernstscore gedurende 7 dagen (HSS7) in week 24 en het percentage patiënten dat UAS7 ≤ 6 en UAS7 = 0 bereikte in week 24.
De demografische gegevens en baselinekenmerken van CUPID-onderzoek A en C worden weergegeven in tabel 22 hieronder.
Tabel 22: Demografische gegevens en baselinekenmerken van CUPID-onderzoek A en onderzoek C

Parameter	**CUPID-onderzoek A (N=138)**	**CUPID-onderzoek C (N=151)**	**Gepoolde (N=289)**
Leeftijd (jaren), gemiddelde (SD)	41,3 (15,5)	44,7 (16,9)	43,1 (16,3)
% Mannelijk	34,1	29,8	31,8
BMI (kg/m^2), gemiddelde (SD)	27,67 (6,47)	26,81 (6,16)	27,22 (6,31)
Ziekteduur, gemiddelde (SD)	5,7 (8,5)	6,5 (9,8)	6.1 (9.2)
UAS7-score op baseline, gemiddeld (SD)	31,3 (7,7)	28,3 (7,5)	29,8 (7,7)
Ernstige CSU-ziekteactiviteit (UAS7 ≥28)	70,3	59,6	64,7
ISS7-score op baseline, gemiddeld (SD)	15,9 (4,0)	15,1 (3,8)	15,5 (3,9)
HSS7-score op baseline, gemiddelde (SD)	15,4 (4,3)	13,2 (4,7)	14,2 (4,7)
UCT-score op baseline, gemiddelde (SD)	3,7 (2,3)	5.2 (3.2)	4,5 (2,9)
Totaal IgE op baseline (IE/ml,) mediaan	101,0	107,3	103,0

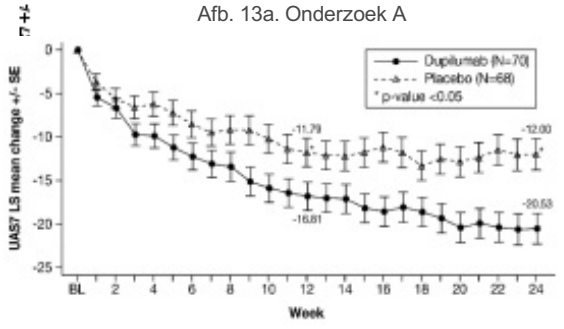
De resultaten voor primaire en secundaire eindpunten in CUPID-onderzoek A en C worden weergegeven in tabel 23.
Tabel 23: Resultaten van de primaire en secundaire eindpunten in CUPID-onderzoek A en C

	CUPID-onderzoek A			CUPID-onderzoek C		
	Dupilumab (N=70)	**Placebo (N=68)**	**Verschil (95% BI) voor dupilumab vs. placebo[b]**	**Dupilumab (N=74)**	**Placebo (N=77)**	**Verschil (95% BI) voor dupilumab vs. placebo[b]**
Primair eindpunt						
Verandering ten opzochte van baseline in UAS7 in week 24[a]	-20,53 (1,76)	-12,00 (1,81)	-8,53 (-13,16, -3,90)	-15,86 (2,66)	-11,21 (2,65)	-4,65 (-8,65, -0,65)
Secundaire eindpunten						
Verandering ten opzichte van baseline in ISS7 in week 24[a]	-10,24 (0,91)	-6,01 (0,94)	-4,23 (-6,63, -1,84)	-8,64 (1,41)	-6,10 (1,40)	-2,54 (-4,65, -0,43)
Verandering ten opzichte van baseline in HSS7 in week 24[a]	-10,28 (0,91)	-5,90 (0,93)	-4,38 (-6,78, -1,98)	-7,27 (1,32)	-5,11 (1,31)	-2,17 (-4,15, -0,19)
	Dupilumab (N=70)	**Placebo (N=68)**	**Oddsratio (95% BI) voor dupilumab vs. placebo[b]**	**Dupilumab (N=74)**	**Placebo (N=77)**	**Oddsratio (95% BI) voor dupilumab vs. placebo[b]**
Percentage patiënten met UAS7 ≤6 in week 24[a]	32 (45,7)	16 (23,5)	2,848 (1,301, 6,234)	30 (40,5)	18 (23,4)	3,137 (1,371, 7,176)
Percentage patiënten met UAS7 = 0 in week 24[a]	22 (31,4)	9 (13,2)	2,908 (1,173, 7,209)	22 (29,7)	14 (18,2)	2,677 (1,127, 6,359)

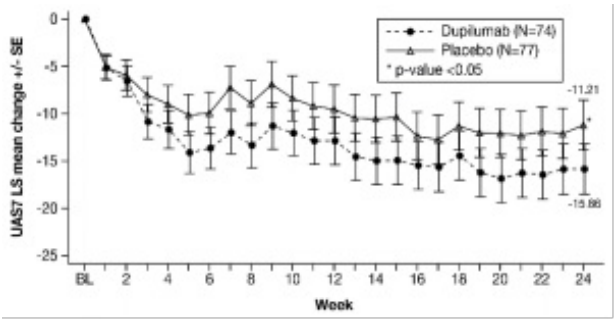
[a] De getoonde waarden zijn LS-gemiddelde veranderingen vanaf baseline (SE) voor continue variabelen en aantal en percentage responders voor binaire variabelen.
[b] Verschil is LS-gemiddeld verschil voor continue variabelen en odds ratio voor binaire variabelen.

Behandeling met dupilumab leidde in de loop van de tijd tot een verbetering in UAS7 gedurende de behandelingsperiode van 24 weken (afbeelding 3).
Afbeelding 13: LS-gemiddelde verandering vanaf baseline in UAS7 t/m week 24 in de ITT-populatie van CUPID-onderzoek A en C

Afb. 13a. Onderzoek A



Afb. 13b. Onderzoek C



Vergelijkbare verbetering in HSS7 en ISS7 werd waargenomen gedurende 24 weken.

Pediatrische patiënten

Atopische dermatitis
De veiligheid en werkzaamheid van dupilumab werden vastgesteld bij pediatrische patiënten van 6 maanden oud en ouder met atopische dermatitis. Het gebruik van dupilumab in deze leeftijdsgroep wordt ondersteund door onderzoek AD-1526 waarin 251 adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar oud met matige tot ernstige atopische dermatitis werden opgenomen, onderzoek AD-1652 waarin 367 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar oud met ernstige atopische dermatitis werden opgenomen, en onderzoek AD-1539 waarin 162 kinderen in de leeftijd van 6

maanden tot en met 5 jaar oud met matige tot ernstige atopische dermatitis werden opgenomen (van wie 125 ernstige atopische dermatitis hadden). Langdurig gebruik is ondersteund door onderzoek AD-1434 waarin 823 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot en met 17 jaar oud werden opgenomen, waaronder 275 adolescenten, 368 kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar oud, en 180 kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot en met 5 jaar oud. De veiligheid en werkzaamheid waren over het algemeen consistent tussen kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot en met 5 jaar oud, 6 tot en met 11 jaar oud, adolescente patiënten (12 tot en met 17 jaar oud), en volwassen patiënten met atopische dermatitis (zie rubriek 4.8). De veiligheid en werkzaamheid bij pediatrische patiënten van < 6 maanden oud met atopische dermatitis zijn niet vastgesteld.

Astma
In totaal werden 107 adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar met matig tot ernstig astma geïncludeerd in het QUEST-onderzoek, en zij ontvingen hetzij 200 mg (N = 21) hetzij 300 mg (N = 18) dupilumab (of overeenkomend placebo hetzij 200 mg [N = 34] hetzij 300 mg [N = 34]) eenmaal per twee weken. Werkzaamheid met betrekking tot ernstige astma-exacerbaties en longfunctie werd waargenomen bij zowel adolescenten als volwassenen. Voor beide doses, 200 mg en 300 mg eenmaal per twee weken, werden belangrijke verbeteringen waargenomen in FEV_1 (LS gemiddelde verandering vanaf baseline in Week 12) (respectievelijk 0,36 l en 0,27 l). Bij de dosis van 200 mg eenmaal per twee weken werd bij patiënten een afname in het percentage ernstige exacerbaties waargenomen die overeenkwam met die bij volwassenen. Het veiligheidsprofiel bij adolescenten was over het geheel genomen vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

In totaal werden 89 adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar oud met matig tot ernstig astma geïncludeerd in het open-label langetermijnonderzoek (TRAVERSE). In dit onderzoek werd de werkzaamheid gemeten als secundair eindpunt; deze was vergelijkbaar met de resultaten waargenomen in de centrale onderzoeken en werd behouden tot 96 weken.

In totaal werden 408 kinderen van 6 tot en met 11 jaar met matig tot ernstig astma geïncludeerd in het VOYAGE-onderzoek, waarin doses van 100 mg Q2W en 200 mg Q2W werden beoordeeld. De werkzaamheid van dupilumab 300 mg Q4W bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar is geëxtrapoleerd van de werkzaamheid van 100 mg en 200 mg Q2W in VOYAGE en 200 mg en 300 mg Q2W bij volwassenen en adolescenten (QUEST). Patiënten die de behandelingsperiode van het VOYAGE-onderzoek voltooiden, konden deelnemen aan het open-label uitbreidingsonderzoek (EXCURSION). Achttien patiënten (≥ 15 kg tot < 30 kg) van de 365 patiënten werden in dit onderzoek blootgesteld aan 300 mg Q4W, en het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met hetgeen werd waargenomen in VOYAGE. De veiligheid en werkzaamheid bij pediatrische patiënten < 6 jaar met astma zijn niet vastgesteld.

Eosinofiele oesofagitis
De veiligheid en werkzaamheid van dupilumab voor de behandeling van EoE werden bepaald bij pediatrische patiënten van 1 tot en met 17 jaar. Het gebruik van dupilumab in deze populatie wordt ondersteund door adequate en goed gecontroleerde onderzoeken en aanvullende farmacokinetische gegevens. In totaal kregen 72 pediatrische patiënten van 12 tot en met 17 jaar 300 mg dupilumab QW of placebo gedurende 24 weken (TREET deel A en B). Hiervan waren er 37 met dupilumab behandelde patiënten in deel A en B; 34 gingen door met de behandeling met 300 mg QW gedurende nog eens 28 weken (TREET deel C). In totaal kregen 71 pediatrische patiënten van 1 tot en met 11 jaar dupilumab 100 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q2W of placebo gedurende 16 weken (EoE KIDS deel A). Hiervan waren er 37 met dupilumab behandelde patiënten in deel A, die allen de behandeling met deze dupilumab-regimes voortzetten gedurende nog eens 36 weken (EoE KIDS deel B). Het gebruik van dupilumab 300 mg QW bij patiënten van 1 tot en met 11 jaar met EoE met een lichaamsgewicht ≥40 kg wordt ook ondersteund door een populatiefarmacokinetische analyse [zie rubriek 5.1]. De veiligheid en werkzaamheid van dupilumab bij volwassenen en pediatrische patiënten waren vergelijkbaar [zie rubriek 4.8 en rubriek 5.1].

Chronische spontane urticaria
De veiligheid en werkzaamheid van dupilumab voor de behandeling van CSU zijn vastgesteld bij pediatrische patiënten van 2 tot en met 17 jaar.

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen met CSU jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld [zie rubriek 4.2].

In totaal namen 12 adolescenten van 12 tot en met 17 jaar met CSU deel aan CUPID-onderzoek A, B en C en kregen 200 mg dupilumab Q2W (30 kg tot <60 kg), 300 mg Q2W (≥60 kg) of placebo. De werkzaamheid van dupilumab voor de behandeling van CSU bij adolescenten is gebaseerd op extrapolatie van de werkzaamheid bij volwassenen met deze aandoening. De aanbevolen dosering bij adolescenten is gebaseerd op lichaamsgewicht.

In totaal 20 pediatrische patiënten van 2 tot en met 11 jaar met CSU werden geïncludeerd in CUPID-onderzoeken (A en C) en PKM16982. 18 kinderen kregen dupilumab [200 mg Q4W (5 kg tot <15 kg), 300 mg Q4W (15 kg tot <30 kg) of 200 mg Q2W (30 kg tot <60 kg)] en 2 kregen placebo. De werkzaamheid van dupilumab voor de behandeling van CSU bij pediatrische patiënten van 2 tot en met 11 jaar is gebaseerd op extrapolatie van de werkzaamheid bij volwassenen met deze aandoening. De aanbevolen dosering bij pediatrische patiënten is gebaseerd op lichaamsgewicht.

De werkzaamheid van dupilumab voor de behandeling van CSU bij kinderen van 2 tot en met 11 jaar wordt verder ondersteund door studie PKM16982, waarin 15 patiënten werden geïncludeerd, die 200 mg Q4W (N=1), 300 mg Q4W (N=6) of 200 mg Q2W (N=8) kregen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met dupilumab in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met astma (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik). Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met dupilumab in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van neuspoliepen, prurigo nodularis, chronische obstructieve longziekte en bulleus pemfigoïd (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van dupilumab is vergelijkbaar bij patiënten met atopische dermatitis, astma, EoE en CSU.

Absorptie

Na een eenmalige subcutane (SC) dosis van 75-600 mg dupilumab bij volwassenen is de mediane tijd tot maximale concentratie in het serum (t_{max}) 3-7 dagen. De absolute biologische beschikbaarheid van dupilumab na een SC dosis is vergelijkbaar tussen AD-, astma- en CSU-patiënten, variërend van 61% tot 64%, zoals vastgesteld door een farmacokinetische populatieanalyse.

Steady-state-concentraties werden bereikt in Week 16 na toediening van een startdosis van 600 mg en een dosis van 300 mg eenmaal per twee

weken. In de klinische onderzoeken varieerde de gemiddelde ± SD laagste steady-state-concentratie van 69,2 ± 36,9 mcg/ml tot 80,2 ± 35,3 mcg/ml bij een dosis van 300 mg en van 29,2 ± 18,7 tot 36,5 ± 22,2 mcg/ml voor een dosis van 200 mg eenmaal per twee weken toegediend aan volwassenen.

Distributie

Voor dupilumab is een verdelingsvolume van ongeveer 4.6 l ingeschat door farmacokinetische populatieanalyse, wat aangeeft dat dupilumab primair door het vasculaire systeem wordt verdeeld.

Biotransformatie

Omdat dupilumab een eiwit is, zijn er geen specifieke onderzoeken naar metabolisme uitgevoerd. Van dupilumab wordt verwacht dat het wordt afgebroken tot kleine peptiden en afzonderlijke aminozuren.

Eliminatie

Eliminatie van dupilumab vindt plaats via parallelle lineaire en non-lineaire routes. Bij hogere concentraties verloopt de eliminatie van dupilumab hoofdzakelijk via een lineaire, niet-verzadigbare proteolytische route, terwijl lagere concentraties hoofdzakelijk non-lineaire, verzadigbare IL-4Rα doelwit-gemedieerde eliminatie vertonen. Na de laatste steady state-dosis van 300 mg QW, 300 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q4W of 200 mg Q4W dupilumab, liggen de mediane tijden tot daling tot onder de laagst detecteerbare limiet, zoals ingeschat door farmacokinetische populatieanalyse, in het bereik van 9-13 weken bij volwassenen en adolescenten, en zijn ze ongeveer 1,5 keer en 2,5 keer langer bij respectievelijk pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar oud en pediatrische patiënten jonger dan 6 jaar.

Lineariteit/non-lineariteit

Als gevolg van de non-lineaire klaring neemt blootstelling aan dupilumab per dosis toe op een groter dan proportionele manier, zoals gemeten per oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve, na een eenmalige s.c. dosis van 75-600 mg.

Speciale populaties

Geslacht
Er werd geen verband waargenomen tussen het geslacht van de patiënt en enige klinisch relevante impact op de systemische blootstelling aan dupilumab, vastgesteld door farmacokinetische populatieanalyse.

Ouderen
Van de 1.539 patiënten met atopische dermatitis, onder wie patiënten met atopische hand- en voetdermatitis blootgesteld aan dupilumab in een fase 2-onderzoek naar dosering of in placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken waren in totaal 71 patiënten 65 jaar of ouder. Hoewel er geen verschillen in veiligheid of werkzaamheid werden waargenomen tussen oudere en jongere volwassen patiënten met atopische dermatitis, was het aantal patiënten van 65 jaar en ouder onvoldoende om vast te stellen of zij verschillend reageren ten opzichte van jongere patiënten.

Er werd geen verband waargenomen tussen de leeftijd van de patiënt en enige klinisch relevante impact op de systemische blootstelling aan dupilumab, vastgesteld door farmacokinetische populatieanalyse. Echter, in deze analyse waren slechts 61 patiënten van 65 jaar of ouder meegenomen.

Van de 1977 patiënten met astma die werden blootgesteld aan dupilumab waren in totaal 240 personen 65 jaar of ouder, en waren 39 patiënten 75 jaar of ouder. De werkzaamheid en veiligheid bij deze leeftijdsgroep waren vergelijkbaar met de algehele onderzoekspopulatie.

Van de 198 patiënten met CSU die werden blootgesteld aan dupilumab waren er in totaal 30 65 jaar en ouder, waaronder 7 patiënten van 75 jaar en ouder. De werkzaamheid en veiligheid in deze leeftijdsgroep waren vergelijkbaar met de algehele onderzoekspopulatie.

Ras
Er werd geen verband waargenomen tussen het ras van de patiënt en enige klinisch relevante impact op de systemische blootstelling aan dupilumab, vastgesteld door farmacokinetische populatieanalyse.

Leverfunctiestoornis
Van dupilumab, als monoklonaal antilichaam, wordt geen belangrijke hepatische eliminatie verwacht. Er werden geen klinische onderzoeken uitgevoerd om het effect te beoordelen van verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van dupilumab.

Nierfunctiestoornis
Van dupilumab, als monoklonaal antilichaam, wordt geen belangrijke eliminatie via de nieren verwacht. Er werden geen klinische onderzoeken uitgevoerd om het effect te beoordelen van verminderde nierfunctie op de farmacokinetiek van dupilumab. Uit een farmacokinetische populatieanalyse bleek geen klinisch relevante invloed van een licht of matig verminderde nierfunctie op de systemische blootstelling aan dupilumab. Er is zeer beperkte informatie beschikbaar over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

Lichaamsgewicht
De dalconcentratie van dupilumab was lager bij proefpersonen met een hoger lichaamsgewicht zonder dat dit een relevante impact had op de werkzaamheid.

Pediatrische patiënten

Atopische dermatitis
Op basis van farmacokinetische populatieanalyse had de leeftijd geen invloed op de klaring van dupilumab bij volwassenen en pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar oud. Bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot en met 5 jaar oud nam de klaring toe met de leeftijd, maar hier wordt rekening mee gehouden in het aanbevolen doseringsschema.

De farmacokinetiek van dupilumab bij pediatrische patiënten (< 6 maanden oud) of patiënten met een lichaamsgewicht < 5 kg met atopische dermatitis is niet onderzocht.

Bij adolescenten van 12 tot en met 17 jaar met atopische dermatitis die eenmaal per twee weken (Q2W) een dosering kregen met ofwel 200 mg (< 60 kg) of 300 mg (≥ 60 kg), was de gemiddelde ±SD steady-state-dalconcentratie van dupilumab 54,5±27,0 mcg/ml.

Bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud met atopische dermatitis die de dosering van om de vier weken (Q4W) 300 mg (≥ 15 kg) ontvingen in AD-

1652, was de gemiddelde ± SD steady-state-dalconcentratie 76,3±37,2 mcg/ml. In Week 16 in onderzoek AD-1434 bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud die startten met de dosering van om de vier weken (Q4W) 300 mg (≥ 15 kg), en bij wie de dosis werd verhoogd naar de dosering van om de twee weken (Q2W) 200 mg (≥ 15 tot < 60 kg) of 300 mg (≥ 60 kg), was de gemiddelde ±SD steady-state-dalconcentratie 108±53,8 mcg/ml. Bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud die 300 mg Q4W ontvingen, gaven initiële doses van 300 mg op dagen 1 en 15 een gelijkaardige steady-state-blootstelling als een initiële dosis van 600 mg op dag 1, gebaseerd op FK simulaties.

Bij kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot en met 5 jaar oud met atopische dermatitis die om de vier weken (Q4W) een dosis kregen van 300 mg (≥ 15 tot < 30 kg) of 200 mg (≥ 5 tot < 15 kg) bedroeg de gemiddelde ± SD steady-state dalconcentratie respectievelijk 110±42,8 mcg/ml en 109±50,8 mcg/ml.

Astma
De farmacokinetiek van dupilumab bij pediatrische patiënten (< 6 jaar) met astma is niet onderzocht.

In totaal werden 107 adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar met astma geïncludeerd in het QUEST-onderzoek. De gemiddelde ±SD steady-state-dalspiegels van dupilumab waren respectievelijk 107±51,6 mcg/ml en 46,7±26,9 mcg/ml voor 300 mg of 200 mg, eenmaal per twee weken toegediend. Er werd geen leeftijdsgerelateerd farmacokinetisch verschil waargenomen bij adolescenten na correctie voor lichaamsgewicht.

In het VOYAGE-onderzoek werd de farmacokinetiek van dupilumab onderzocht bij 270 patiënten met matig tot ernstig astma na subcutane toediening van 100 mg Q2W (bij 91 kinderen met een gewicht van < 30 kg) of 200 mg Q2W (bij 179 kinderen met een gewicht van ≥ 30 kg). Het distributievolume voor dupilumab van ongeveer 3,7 l werd geschat aan de hand van farmacokinetische populatieanalyse. Steady-state-concentraties werden bereikt in Week 12. De gemiddelde ± SD steady-state-dalconcentratie was respectievelijk 58,4 ± 28,0 mcg/ml en 85,1 ± 44,9 mcg/ml. Simulatie van een subcutane dosis van 300 mg Q4W bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar met een lichaamsgewicht van ≥ 15 kg tot < 30 kg en van ≥ 30 kg tot < 60 kg resulteerde in voorspelde steady-state-dalconcentraties die vergelijkbaar waren met de waargenomen dalconcentraties van respectievelijk 200 mg Q2W (≥ 30 kg) en 100 mg Q2W (< 30 kg). Bovendien resulteerde de simulatie van een 300 mg Q4W subcutane dosis bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar met een lichaamsgewicht van ≥ 15 kg tot < 60 kg in voorspelde steady-state-dalconcentraties die vergelijkbaar waren met de concentraties waarvan is aangetoond dat ze werkzaam zijn bij volwassenen en adolescenten. Na de laatste steady-state-dosis was de mediane tijd tot daling van dupilumabconcentraties tot onder de laagste detectielimiet, geschat aan de hand van farmacokinetische populatieanalyse, 14 tot 18 weken voor 100 mg Q2W, 200 mg Q2W of 300 mg Q4W.

Eosinofiele oesofagitis
In een klinisch onderzoek (EoE KIDS deel A) werd de farmacokinetiek van dupilumab onderzocht bij 36 kinderen van 1 tot en met 11 jaar met EoE die dupilumab kregen [≥5 tot <15 kg (100 mg Q2W), ≥15 tot <30 kg (200 mg Q2W) en ≥30 tot <60 kg (300 mg Q2W)], de gemiddelde ± SD steady-state dalconcentratie van dupilumab was 163±60,8 mcg/ml.
Simulaties voor pediatrische patiënten van 1 tot en met 11 jaar werden uitgevoerd met een populatiefarmacokinetisch model om de dalconcentraties van dupilumab bij steady-state als volgt te voorspellen: ≥15 tot <30 kg die 200 mg Q2W (170±78 mcg/ml) kregen; ≥30 tot <40 kg die 300 mg Q2W (158±63 mcg/ml) kregen; of ≥40 kg die 300 mg QW (276±99 mcg/ml) kregen. Steady-state dalconcentraties werden ook gesimuleerd voor volwassen en pediatrische patiënten van 12 tot en met 17 jaar en patiënten van ≥30 tot <40 kg die 300 mg Q2W (159±61 mcg/ml) kregen.

Chronische spontane urticaria
Het gebruik van dupilumab 200 mg Q4W, 300 mg Q4W of 200 mg Q2W bij pediatrische patiënten van 2 tot en met 11 jaar met CSU met een lichaamsgewicht <60 kg wordt ondersteund door een farmacokinetische populatieanalyse.

De farmacokinetiek bij pediatrische patiënten (<2 jaar) met CSU is niet vastgesteld.

In totaal namen 12 adolescenten van 12 tot en met 17 jaar met CSU deel aan CUPID-onderzoek A, B en C. De waargenomen steady-state dalconcentraties van de 5 adolescenten met CSU die 300 mg dupilumab Q2W of 200 mg dupilumab Q2W toegediend kregen gedurende 24 weken, vielen binnen het bereik van de individuele steady-state-dalconcentraties bij volwassen patiënten met CSU die 300 mg dupilumab Q2W kregen gedurende 24 weken.

In totaal werden 20 kinderen van 2 tot en met 11 jaar met CSU geïncludeerd in de PKM16982- en CUPID-onderzoeken (A en C). In week 24 was de waargenomen gemiddelde steady-state dalconcentratie ± SD van de 18 pediatrische patiënten van 2 tot en met 11 jaar met CSU die dupilumab 200 mg Q4W, 300 mg Q4W of 200 mg Q2W kregen 91,1 ± 39,4 mcg/ml.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering (inclusief farmacologische eindpunten voor veiligheid) en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Het mutageen potentieel van dupilumab is niet beoordeeld; echter, van monoklonale antilichamen wordt niet verwacht dat er een wijziging in DNA of chromosomen plaatsvindt.

Voor dupilumab zijn geen onderzoeken naar carcinogeniciteit uitgevoerd. Een beoordeling van het beschikbare bewijs samenhangend met blokkade van IL-4Rα en toxicologische gegevens bij dieren met surrogaatantilichamen geeft geen aanwijzing voor een toegenomen carcinogeen potentieel van dupilumab.

Bij een reproductietoxicologisch onderzoek bij apen, waarbij gebruik werd gemaakt van een surrogaatantilichaam specifiek voor IL-4Rα, zijn geen afwijkingen bij foetussen waargenomen bij doses die de IL-4Rα verzadigen.

Een onderzoek naar verhoogde toxiciteit voor pre- en postnatale ontwikkeling vertoonde geen negatieve effecten bij de moederdieren of hun nageslacht tot 6 maanden na de partus.

Vruchtbaarheidsonderzoek bij mannelijke en vrouwelijke muizen met behulp van een surrogaatantilichaam tegen IL-4Rα toonde geen stoornis in de vruchtbaarheid aan (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-arginine monohydrochloride
L-histidine
L-histidine monohydrochloride monohydraat
Polysorbaat 80 (E 433)
Natriumacetaat trihydraat
IJsazijn (E 260)
Sucrose
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Indien nodig kan men de voorgevulde spuit of voorgevulde pen uit de koelkast halen en de doos bewaren bij kamertemperatuur tot 25°C gedurende maximaal 14 dagen, beschermd tegen licht. De datum waarop u de doos uit de koelkast haalt, moet op de buitenverpakking genoteerd worden, in het daarvoor bedoelde vakje. De doos moet weggegooid worden indien buiten de koelkast bewaard gedurende langer dan 14 dagen of indien de vervaldatum verstreken is.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dupixent 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
1,14 ml oplossing in een voorgevulde spuit van gesiliconiseerd helder type 1-glas met naaldbeschermer met een vaste roestvrijstalen, ingezette naald van 12,7 mm (½ inch) met een diameter van 27 gauge en een dunne wand.

Verpakkingsgrootte:

- 1 voorgevulde spuit
- 2 voorgevulde spuiten
- Multiverpakking met 6 (3 verpakkingen van 2) voorgevulde spuiten

Dupixent 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

1,14 ml oplossing in een spuit van gesiliconiseerd helder type 1-glas in een voorgevulde pen, met een vaste roestvrijstalen, ingezette naald van 12,7 mm (½ inch) met een diameter van 27 gauge en een dunne wand.

De voorgevulde pen is verkrijgbaar met een ronde dop en een ovaal kijkvenstertje dat omlijnd is met een pijltje of met een vierkante dop met ribbels en een ovaal kijkvenstertje zonder pijltje.

Verpakkingsgrootte:

- 1 voorgevulde pen
- 2 voorgevulde pennen
- 6 voorgevulde pennen
- Multiverpakking met 6 (2 verpakkingen van 3) voorgevulde pennen

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitgebreide instructies voor de toediening van Dupixent in een voorgevulde spuit of in een voorgevulde pen vindt u aan het einde van de bijsluiter.

De oplossing moet helder tot licht opalescent zijn, kleurloos tot lichtgeel. Indien de oplossing troebel of verkleurd is, of zichtbare vaste deeltjes bevat, mag de oplossing niet gebruikt worden.

Nadat de 200 mg voorgevulde spuit of voorgevulde pen uit de koelkast is gehaald, deze eerst op kamertemperatuur tot 25°C laten komen door 30 minuten te wachten alvorens Dupixent toe te dienen.

De voorgevulde spuit of de voorgevulde pen niet blootstellen aan warmte of direct zonlicht en deze niet schudden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Na gebruik de voorgevulde spuit of voorgevulde pen in een naaldencontainer plaatsen en deze weggooien overeenkomstig de lokale voorschriften. De naaldencontainer niet hergebruiken.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 september 2017
Datum van laatste verlenging: 2 september 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu

[r1]Wij hebben alleen wijzigingen aangebracht in de eerste versie van de SPC en in de afwijkende tekstdelen in de tweede versie, waar nodig. Deze wijzigingen kunnen na acceptatie ook in de tweede versie worden doorgevoerd.