

**DUPIXENT<sup>®</sup>**

**(dupilumabe)**

**Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.**

**Solução injetável**

**200 mg**

**300 mg**

**DUPIXENT®**  
**dupilumabe**

**APRESENTAÇÕES**

Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 2 mL contendo 300 mg de dupilumabe: embalagem com 2 seringas.

Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 1,14 mL contendo 200 mg de dupilumabe: embalagem com 2 seringas.

**USO SUBCUTÂNEO.**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 6 MESES).**

**COMPOSIÇÃO**

**DUPIXENT 300 mg**

Cada seringa preenchida contém 300 mg de dupilumabe (150 mg/mL).

Excipientes: histidina, cloridrato de arginina, acetato de sódio, sacarose, polissorbato 80 e água para injetáveis.

**DUPIXENT 200 mg**

Cada seringa preenchida contém 200 mg de dupilumabe (175 mg/mL).

Excipientes: histidina, cloridrato de arginina, acetato de sódio, sacarose, polissorbato 80 e água para injetáveis.

**1. INDICAÇÕES**

DUPIXENT é indicado para o tratamento das seguintes doenças inflamatórias do tipo 2:

**1.1 Dermatite atópica**

**Adultos e adolescentes**

DUPIXENT é indicado para o tratamento de pacientes a partir de 12 anos com dermatite atópica moderada a grave cuja doença não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são aconselhados.

DUPIXENT pode ser utilizado com ou sem tratamento tópico.

**Crianças de 6 meses a 11 anos de idade**

DUPIXENT é indicado para o tratamento de crianças de 6 meses a 11 anos de idade com dermatite atópica grave cuja doença não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são aconselhados.

DUPIXENT pode ser utilizado com ou sem corticosteroide tópico.

**1.2 Asma**

**Adultos e adolescentes**

DUPIXENT é indicado para pacientes a partir de 12 anos como tratamento de manutenção complementar para asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO (fração exalada de óxido nítrico) aumentada (vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacodinâmicas”), que estão inadequadamente controlados, apesar de doses elevadas de corticosteroide inalatório, associado a outro medicamento para tratamento de manutenção.

DUPIXENT é indicado como terapia de manutenção para pacientes com asma grave e que são dependentes de corticosteroide oral, independentemente dos níveis basais dos biomarcadores de inflamação do tipo 2.

**Crianças de 6 a 11 anos de idade**

DUPIXENT é indicado em crianças de 6 a 11 anos como tratamento de manutenção complementar para asma grave com inflamação do tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO (fração exalada de óxido nítrico) aumentada (vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacodinâmicas”), que estão inadequadamente controlados com doses médias ou altas de corticosteroide inalatório associado a outro medicamento para tratamento de manutenção.

**1.3. Rinossinusite Crônica com pólipos nasal (RSCcPN)**

DUPIXENT é indicado como tratamento complementar para rinossinusite crônica grave com pólipos nasal (RSCcPN) em adultos que falharam à tratamentos prévios, ou que são intolerantes ou com contraindicação à corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia.

#### 1.4 Prurigo Nodular (PN)

DUPIXENT é indicado para o tratamento de pacientes adultos com prurigo nodular (PN) cuja doença não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são aconselhados. DUPIXENT pode ser utilizado com ou sem corticosteroides tópicos.

#### 1.5 Esofagite Eosinofílica (EEO)

DUPIXENT é indicado para o tratamento de esofagite eosinofílica (EEO) em pacientes a partir de 12 anos de idade com peso corporal igual ou superior a 40 Kg.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

### 2.1 Dermatite atópica

#### Adultos

A segurança e eficácia de DUPIXENT em monoterapia e concomitante com o uso de corticosteroides tópicos (CST) foram avaliadas em três estudos pivotais randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo (SOLO 1, SOLO 2 e CHRONOS) em 2.119 pacientes com idade igual ou superior a 18 anos com dermatite atópica (DA) moderada a grave, definida pela pontuação da Avaliação Global do Investigador (IGA)  $\geq 3$ , Índice de Gravidade do Eczema por Área (EASI)  $\geq 16$  e uma área de superfície corporal (BSA) mínima envolvida  $\geq 10\%$ . Os pacientes elegíveis incluídos nos três estudos apresentaram resposta prévia inadequada à medicação tópica.

Em todos os três estudos os pacientes receberam 1) uma dose inicial de 600 mg de DUPIXENT (duas injeções de 300 mg) no dia 1, seguida de 300 mg a cada 2 semanas; 2) uma dose inicial de 600 mg de DUPIXENT no dia 1, seguida de 300 mg a cada semana ou 3) placebo correspondente. DUPIXENT foi administrado por injeção subcutânea (SC) em todos os estudos. Quando necessário controlar sintomas intoleráveis, permitiu-se que os pacientes recebessem tratamento de resgate a critério do investigador. Os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados como não respondedores.

- SOLO 1 incluiu 671 pacientes (224 em placebo, 224 com DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas e 223 com DUPIXENT 300 mg a cada semana) e um período de tratamento de 16 semanas.
- SOLO 2 incluiu 708 pacientes (236 em placebo, 233 com DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas e 239 com DUPIXENT 300 mg a cada semana) e um período de tratamento de 16 semanas.
- CHRONOS incluiu 740 pacientes (315 em placebo + CST, 106 com DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas + CST, e 319 com DUPIXENT 300 mg a cada semana + CST) e um período de tratamento de 52 semanas. Os pacientes receberam DUPIXENT ou placebo com o uso concomitante de CST iniciando no começo do estudo utilizando um regime posológico padrão. Os pacientes também foram permitidos a usar inibidores de calcineurina tópicos (TCI).

#### Objetivos

Em todos os 3 estudos pivotais, os objetivos foram a proporção de pacientes com IGA 0 ou 1 ('limpo' ou quase 'limpo') com uma redução de  $\geq 2$  pontos em uma escala IGA de 0 – 4, e a proporção de pacientes com melhora de pelo menos 75% no EASI (EASI-75) do início do estudo até a semana 16. Outros desfechos avaliados incluíram a proporção de pacientes com melhora de pelo menos 50% ou 90% no EASI (EASI-50 ou EASI-90, respectivamente), redução na coceira conforme medição pelo pico de prurido na Escala de Classificação Numérica (NRS), e porcentagem de mudança no escore de gravidade da dermatite Atópica (SCORAD) do início do estudo até a semana 16. Objetivos secundários adicionais incluíram alteração média do início do estudo até a semana 16 das pontuações Medida de Eczema Orientada pelo Paciente (POEM), Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) e Escala de Depressão e Ansiedade Hospitalar (HADS). No CHRONOS, a eficácia foi também avaliada na semana 52.

IGA reflete a avaliação geral do médico (média total do corpo) de lesões de pele de dermatite atópica (DA). EASI é uma pontuação composta (variando de 0-72) baseada na extensão e gravidade das lesões avaliadas sistematicamente para eritema, edema/produção de pápulas/endurecimento, escoriação, e liquenificação para cada região anatômica. A Escala de Classificação Numérica (NRS) de prurido é uma medida reportada pelo paciente que avalia a intensidade máxima da coceira nas 24 horas anteriores usando uma escala de pontuação 0-10 pontos (0 = sem coceira; 10 = pior coceira imaginável). O SCORAD é utilizado para avaliar a extensão e gravidade dos sinais de DA e inclui duas escalas visuais análogas para os sintomas (coceira e sono). O POEM avalia a frequência de sintomas de DA (incluindo coceira) e o impacto da DA no sono (escala variando de 0-28). A DLQI avalia a qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes dermatológicos (escala variando de 0-30). A HADS mede sintomas de ansiedade e depressão (pontuação total variando de 0-42).

### Características iniciais

Nos estudos de monoterapia (SOLO 1 e SOLO 2), em todos os grupos de tratamento, 51,6% dos pacientes apresentavam pontuação 3 de IGA inicial (DA moderada), 48,3% dos pacientes tinham um IGA inicial de 4 (DA grave) e 32,4% dos pacientes haviam recebido imunossuppressores sistêmicos anteriormente. A pontuação média inicial EASI foi 33,0, a média semanal inicial na escala NRS de prurido foi 7,4, a média inicial da pontuação SCORAD foi 67,8, a pontuação POEM média inicial foi 20,5, a média inicial DLQI foi 15,0 e a pontuação média inicial HADS total era 13,3.

Nos estudos com CST concomitante (CHRONOS), em todos os grupos de tratamento, 53,1% dos pacientes apresentavam pontuação 3 de IGA inicial, 46,9% dos pacientes tinham um IGA inicial de 4 e 33,6% dos pacientes haviam recebido imunossuppressores sistêmicos anteriormente. A pontuação média inicial EASI foi 32,5, a média semanal inicial na escala NRS de prurido foi 7,3, a média inicial da pontuação SCORAD era 66,4, a pontuação POEM média inicial era 20,1, a média inicial DLQI era 14,5 e a pontuação média inicial HADS total era 12,7.

### Resposta clínica

Estudos clínicos de monoterapia de 16 semanas (SOLO 1 e SOLO 2)

No SOLO 1 e SOLO 2, do início até a semana 16, uma proporção significativamente maior de pacientes randomizados para receber DUPIXENT atingiu uma resposta IGA 0 ou 1, EASI-75, e/ou uma melhora de  $\geq 4$  pontos na escala NRS de prurido comparado ao placebo (vide Tabela 1).

Uma proporção significativamente maior de pacientes randomizados para receber DUPIXENT atingiu uma rápida melhora na escala NRS de prurido comparada com o placebo (definido como melhora de  $\geq 4$  pontos na semana 2;  $p < 0,01$ ) e a proporção de pacientes respondendo na escala NRS de prurido continuou a aumentar durante o período de tratamento (vide Figura 2). A melhora na escala NRS de prurido ocorreu em conjunto com a melhora dos sinais objetivos da dermatite atópica.

As Figuras 1 e 3 demonstram a proporção de pacientes que atingiram uma resposta IGA 0 ou 1 e EASI-75, respectivamente, até a semana 16.

A Figura 2 demonstra a proporção de pacientes que atingiu uma melhora  $> 4$  pontos na escala NRS de prurido até a Semana 16.

A Resposta EASI-90 na semana 16 foi atingida em 7,6% dos pacientes no grupo placebo, 35,7% no grupo recebendo 300 mg de DUPIXENT a cada 2 semanas e 33,2% no grupo recebendo 300 mg de DUPIXENT a cada semana, respectivamente, no estudo SOLO 1 e 7,2%, 30%, e 30,5% dos pacientes, respectivamente, no estudo SOLO 2.

A Resposta EASI-50 na semana 16 foi atingida por 24,6% dos pacientes no grupo placebo, 68,8% no grupo recebendo 300 mg de DUPIXENT a cada 2 semanas e 61,0% no grupo recebendo 300 mg de DUPIXENT a cada semana, respectivamente, no estudo SOLO 1 e 22%, 65,2%, e 61,1% dos pacientes, respectivamente, no estudo SOLO 2.

**Tabela 1: Resultados de Eficácia da Monoterapia de DUPIXENT na Semana 16 (FAS)**

	SOLO 1 (FAS) <sup>a</sup>			SOLO 2 (FAS) <sup>a</sup>		
	Placebo	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	DUPIXENT 300 mg a cada semana	Placebo	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	DUPIXENT 300 mg a cada semana
<b>Pacientes randomizados</b>	224	224	223	236	233	239
IGA 0 ou 1 <sup>b</sup> , % respondedores <sup>c</sup>	10,3 %	37,9 % <sup>e</sup>	37,2 % <sup>e</sup>	8,5 %	36,1 % <sup>e</sup>	36,4 % <sup>e</sup>
EASI-50, % respondedores <sup>c</sup>	24,6 %	68,8 % <sup>e</sup>	61,0 % <sup>e</sup>	22,0 %	65,2 % <sup>e</sup>	61,1 % <sup>e</sup>
EASI-75, % respondedores <sup>c</sup>	14,7 %	51,3 % <sup>e</sup>	52,5 % <sup>e</sup>	11,9 %	44,2 % <sup>e</sup>	48,1 % <sup>e</sup>
EASI-90, % respondedores <sup>c</sup>	7,6 %	35,7 % <sup>e</sup>	33,2 % <sup>e</sup>	7,2 %	30,0 % <sup>e</sup>	30,5 % <sup>e</sup>
EASI, % de alteração da média dos LS a partir do	-37,6 % (3,28)	-72,3 % <sup>e</sup> (2,63)	-72,0 % <sup>e</sup> (2,56)	-30,9 % (2,97)	-67,1 % <sup>e</sup> (2,52)	-69,1 % <sup>e</sup> (2,49)

	SOLO 1 (FAS) <sup>a</sup>			SOLO 2 (FAS) <sup>a</sup>		
	Placebo	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	DUPIXENT 300 mg a cada semana	Placebo	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	DUPIXENT 300 mg a cada semana
início do estudo (+/-SE)						
SCORAD, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/-SE)	-29,0 % (3,21)	-57,7 % <sup>c</sup> (2,11)	-57,0 % <sup>c</sup> (2,11)	-19,7 % (2,52)	-51,1 % <sup>c</sup> (2,02)	-53,5 % <sup>c</sup> (2,03)
Escala NRS de prurido, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/-SE)	-26,1 % (3,02)	-51,0 % <sup>c</sup> (2,50)	-48,9 % <sup>c</sup> (2,60)	-15,4 % (2,98)	-44,3 % <sup>c</sup> (2,28)	-48,3 % <sup>c</sup> (2,35)
<b>Número de pacientes com valor inicial na escala NRS de prurido <math>\geq</math> 4</b>	212	213	201	221	225	228
Escala NRS de prurido ( $\geq$ 4 pontos de melhora), % respondedores <sup>c, d</sup>	12,3 %	40,8 % <sup>c</sup>	40,3 % <sup>c</sup>	9,5%	36,0 % <sup>c</sup>	39,0 % <sup>c</sup>

LS = mínimo quadrado; SE = erro padrão

<sup>a</sup> Conjunto completo de análise (FAS) incluiu todos os pacientes randomizados.

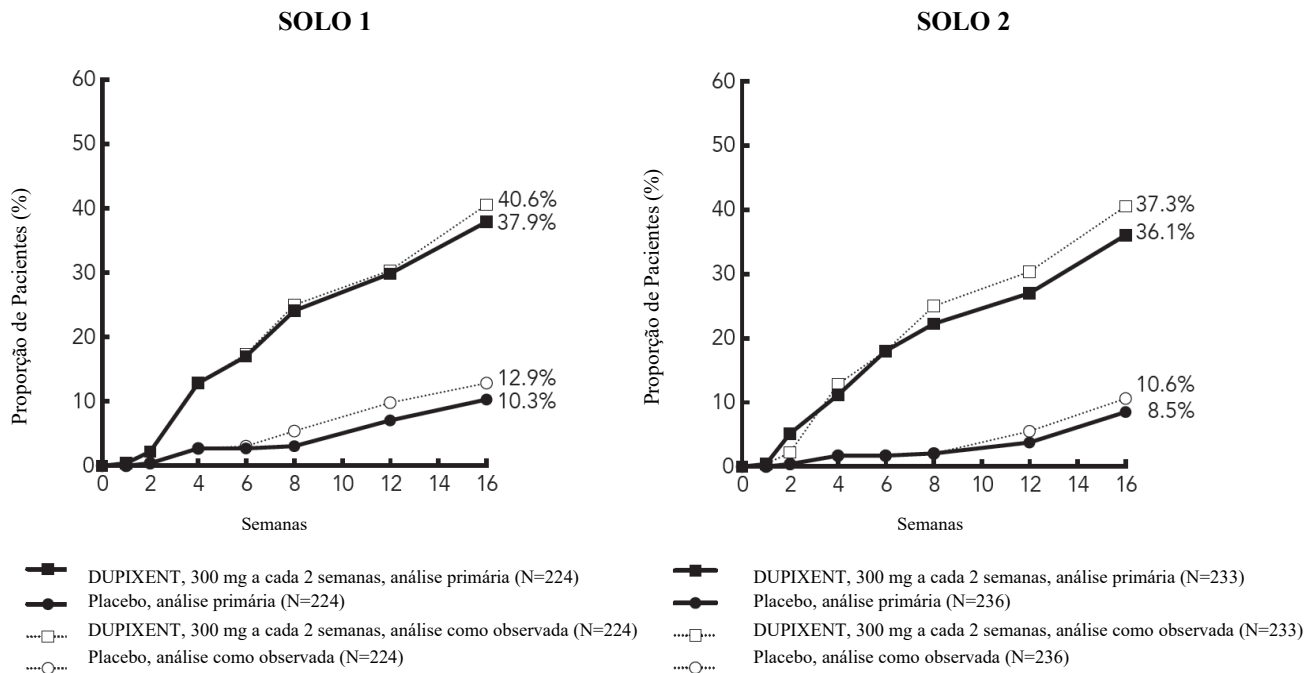
<sup>b</sup> Respondedor foi definido como o paciente com IGA 0 ou 1 (“limpo” ou “quase limpo”) com uma redução  $\geq$  2 pontos sobre a escala IGA de 0-4.

<sup>c</sup> Pacientes que receberam tratamento de resgate ou com dados ausentes foram considerados não respondedores.

<sup>d</sup> Uma proporção significativamente maior de pacientes com DUPIXENT teve melhora na escala NRS de prurido de  $\geq$ 4 pontos em comparação com placebo na semana 2 ( $p < 0,01$ ).

<sup>e</sup> p-valor  $< 0,0001$

**Figura 1: Proporção de Pacientes com IGA 0 ou 1<sup>a</sup> no SOLO 1<sup>b</sup> e SOLO 2<sup>b</sup> (FAS) <sup>c</sup>**

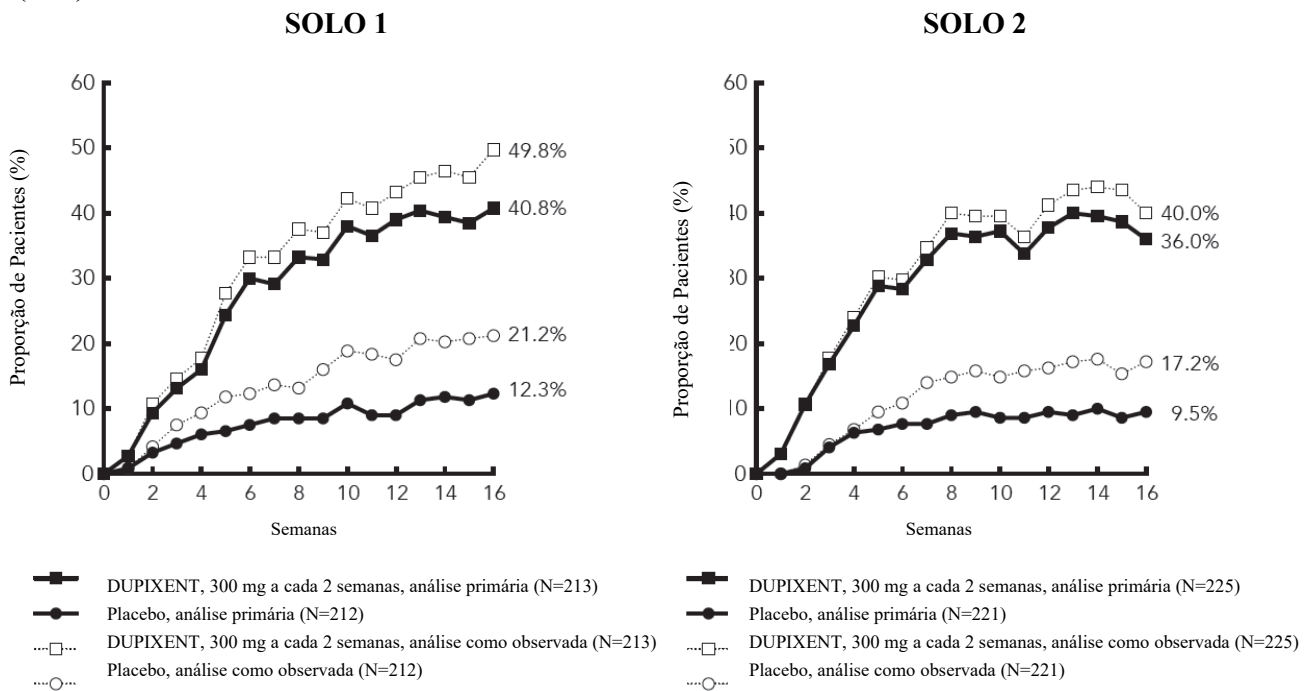


<sup>a</sup> Responder foi definido como o paciente com IGA 0 ou 1 (“limpo” ou “quase limpo”) com uma redução  $\geq 2$  pontos sobre a escala IGA de 0-4.

<sup>b</sup> Na análise primária de desfecho de eficácia (linha sólida acima), os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores para o propósito desta análise estatística. A análise como observada (linha pontilhada acima) incluiu todos os dados independente do tratamento de resgate. Em ambos os casos, os pacientes com dados ausentes foram considerados não respondedores.

<sup>c</sup> Conjunto completo de análise (FAS) incluiu todos os pacientes randomizados.

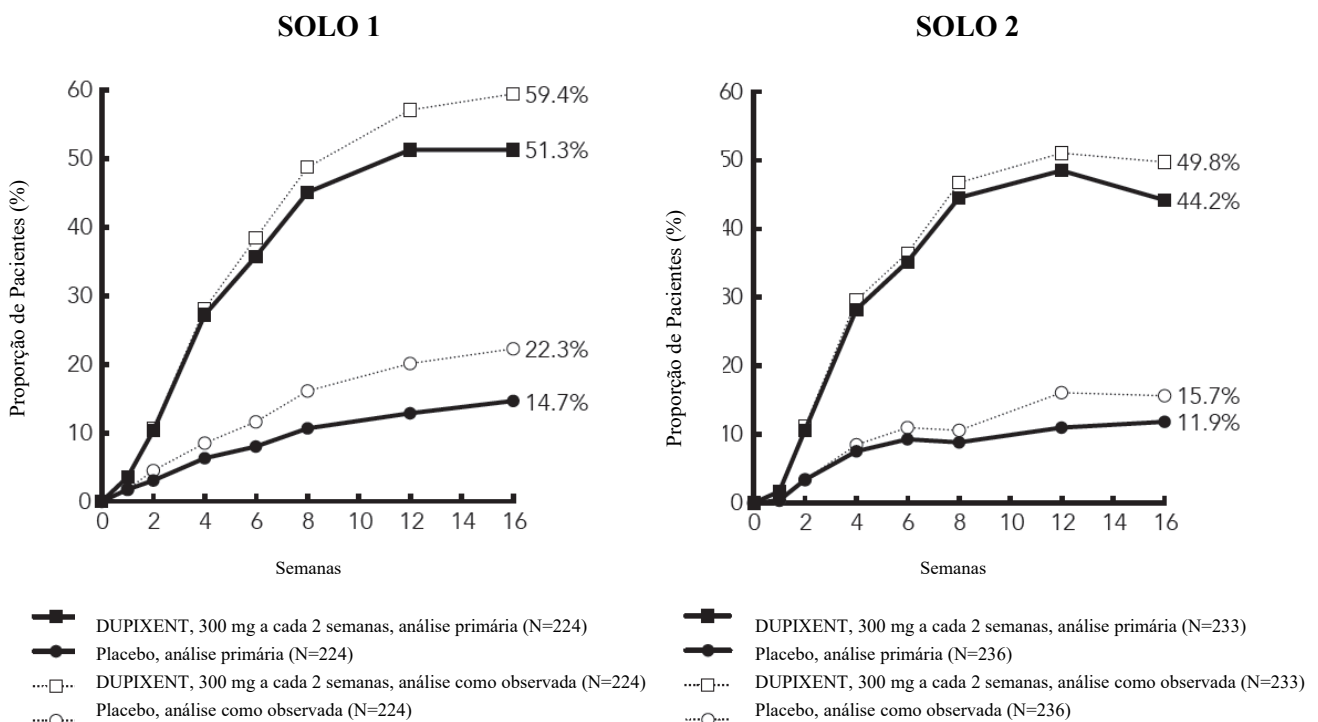
**Figura 2: Proporção de pacientes com melhora  $\geq 4$ -pontos na escala NRS de Prurido no SOLO 1<sup>a</sup> e SOLO 2<sup>a</sup> (FAS)<sup>b</sup>**



<sup>a</sup> Na análise primária de desfecho de eficácia (linha sólida acima), os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores para o propósito desta análise estatística. A análise como observada (linha pontilhada acima) incluiu todos os dados independente do tratamento de resgate. Em ambos os casos, os pacientes com dados ausentes foram considerados não respondedores.

<sup>b</sup> Conjunto completo de análise (FAS) incluiu todos os pacientes randomizados.

**Figura 3: Proporção de Pacientes com EASI-75 nos Estudos SOLO 1<sup>a</sup> e SOLO 2<sup>a</sup> (FAS)<sup>b</sup>**



<sup>a</sup> Na análise primária de desfecho de eficácia (linha sólida acima), os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores para o propósito desta análise estatística. A análise como observada (linha pontilhada acima) incluiu todos os dados independente do tratamento de resgate. Em ambos os casos, os pacientes com dados ausentes foram considerados não respondedores.

<sup>b</sup> Conjunto completo de análise (FAS) incluiu todos os pacientes randomizados.

O efeito do tratamento nos subgrupos (peso, idade, gênero, raça e tratamento anterior, incluindo imunossuppressores) nos estudos SOLO 1 e SOLO 2 foi, em geral, consistente com os resultados na população geral do estudo.

### **Estudo com CST concomitante de 52 semanas (CHRONOS)**

No CHRONOS, uma proporção significativamente maior de pacientes randomizados para DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas + CST atingiu uma resposta IGA 0 ou 1, EASI-75 e/ou uma melhora de  $\geq 4$  pontos na escala NRS de prurido do início até a semana 16 e semana 52 comparada ao placebo + CST (vide Tabela 2).

Uma proporção significativamente maior de pacientes randomizados para receber DUPIXENT + CST atingiu uma rápida melhora na escala NRS de prurido comparado ao placebo + CST (definido com uma melhora de  $\geq 4$  pontos antes da semana 2;  $p < 0,05$ ) e a proporção de pacientes respondendo na escala NRS de prurido continuou a aumentar durante o período de tratamento (vide Figura 5). A melhora na escala NRS de prurido ocorreu em conjunto com a melhora dos sinais objetivos da dermatite atópica.

As Figura 4 e 6 demonstram a proporção de pacientes que atingiu uma resposta IGA 0 ou 1 e EASI-75, respectivamente, até a semana 52 no estudo CHRONOS.

A Figura 5 demonstra a proporção de pacientes que alcançou uma melhora de  $\geq 4$  pontos na escala NRS de prurido até a semana 52.

A Resposta EASI-90 foi atingida em 15,5% dos pacientes no grupo placebo, 50,6% no grupo recebendo 300 mg de DUPIXENT a cada 2 semanas e 50,7% no grupo recebendo 300 mg de DUPIXENT a cada semana, respectivamente, no estudo CHRONOS na semana 52.

A Resposta EASI-50 foi atingida em 29,9% dos pacientes no grupo placebo, 78,7% no grupo recebendo 300 mg de DUPIXENT a cada 2 semanas e 70,0% no grupo recebendo 300 mg de DUPIXENT a cada semana, respectivamente, no estudo CHRONOS na semana 52.



**Tabela 2: Resultados de Eficácia de DUPIXENT com CST concomitante<sup>a</sup> na Semana 16 e Semana 52 no Estudo CHRONOS**

	Semana 16 (FAS) <sup>b</sup>			Semana 52 (FAS Semana 52) <sup>b</sup>		
	Placebo + CST	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas + CST	DUPIXENT 300 mg a cada semana + CST	Placebo + CST	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas + CST	DUPIXENT 300 mg a cada semana + CST
<b>Pacientes randomizados</b>	315	106	319	264	89	270
IGA 0 ou 1 <sup>c</sup> , % respondedores <sup>d</sup>	12,4 %	38,7 % <sup>f</sup>	39,2 % <sup>f</sup>	12,5 %	36,0 % <sup>f</sup>	40,0 % <sup>f</sup>
EASI-50, % respondedores <sup>d</sup>	37,5 %	80,2 % <sup>f</sup>	78,1 % <sup>f</sup>	29,9 %	78,7 % <sup>f</sup>	70,0 % <sup>f</sup>
EASI-75, % respondedores <sup>d</sup>	23,2 %	68,9 % <sup>f</sup>	63,9 % <sup>f</sup>	21,6 %	65,2 % <sup>f</sup>	64,1 % <sup>f</sup>
EASI-90, % respondedores <sup>d</sup>	11,1 %	39,6 % <sup>f</sup>	43,3 % <sup>f</sup>	15,5 %	50,6 % <sup>f</sup>	50,7 % <sup>f</sup>
EASI, LS % de alteração média a partir do início (+/- SE)	-48,4 % (3,82)	-80,5 % <sup>f</sup> (6,34)	-81,5 % <sup>f</sup> (5,78)	-60,9 % (4,29)	-84,9 % <sup>g</sup> (6,73)	-87,8 % <sup>h</sup> (6,19)
SCORAD, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-36,2 % (1,66)	-63,9 % <sup>f</sup> (2,52)	-65,9 % <sup>f</sup> (1,49)	-47,3 % (2,18)	-69,7 % <sup>f</sup> (3,06)	-70,4 % <sup>f</sup> (1,72)
Escala NRS de prurido, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-30,3 % (2,36)	-56,6 % <sup>f</sup> (3,95)	-57,1 % <sup>f</sup> (2,11)	-31,7 % (3,95)	-57,0 % <sup>i</sup> (6,17)	-56,5 % <sup>f</sup> (3,26)
<b>Número de pacientes com valor inicial na escala NRS de prurido ≥4</b>	299	102	295	249	86	249
Escala NRS de prurido (≥4 pontos de melhora), % respondedores <sup>d</sup>	19,7 %	58,8 % <sup>f</sup>	50,8 % <sup>f</sup>	12,9 %	51,2 % <sup>f</sup>	39,0 % <sup>f</sup>

LS = mínimo quadrado; SE = erro padrão

<sup>a</sup> Todos os pacientes recebendo terapia de base com CST e pacientes que tiveram permissão de usar inibidores de calcineurina tópicos.

<sup>b</sup> O conjunto completo de análise (FAS) incluiu os pacientes randomizados. O FAS Semana 52 inclui todos os pacientes randomizados pelo menos um ano antes da data de corte para análise primária.

<sup>c</sup> Respondedor foi definido como o paciente com IGA 0 ou 1 (“limpo” ou “quase limpo”) com uma redução de ≥2 pontos na escala IGA de 0-4.

<sup>d</sup> Os pacientes que receberam tratamento de resgate ou com dados ausentes foram considerados não respondedores.

<sup>e</sup> Uma proporção significativamente maior de pacientes com DUPIXENT teve melhora na escala NRS de prurido de ≥4 pontos em comparação com placebo na semana 2 (p <0,05).

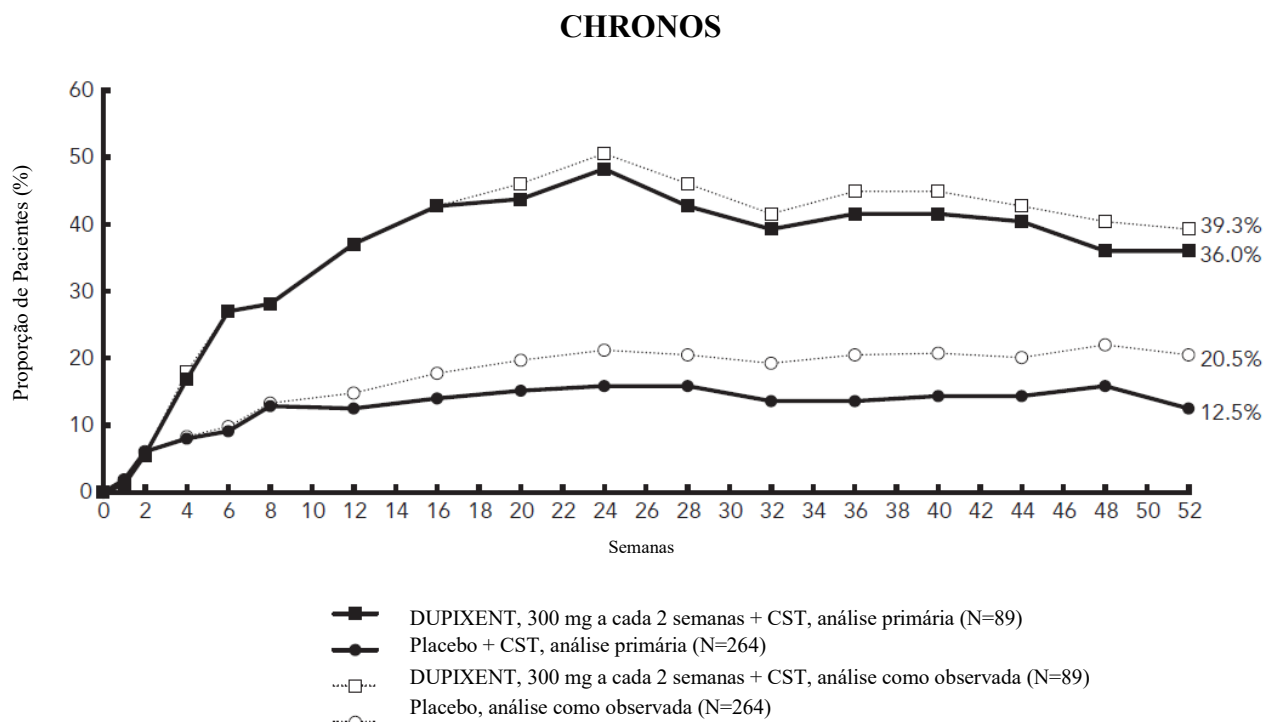
<sup>f</sup> p-valor <0,0001

<sup>g</sup> p-valor = 0,0015

<sup>h</sup> p-valor = 0,0003

<sup>i</sup> p-valor = 0,0005

Figura 4: Proporção de Pacientes com IGA 0 ou 1<sup>a</sup> do Estudo CHRONOS<sup>b</sup> (FAS Semana 52)<sup>c</sup>

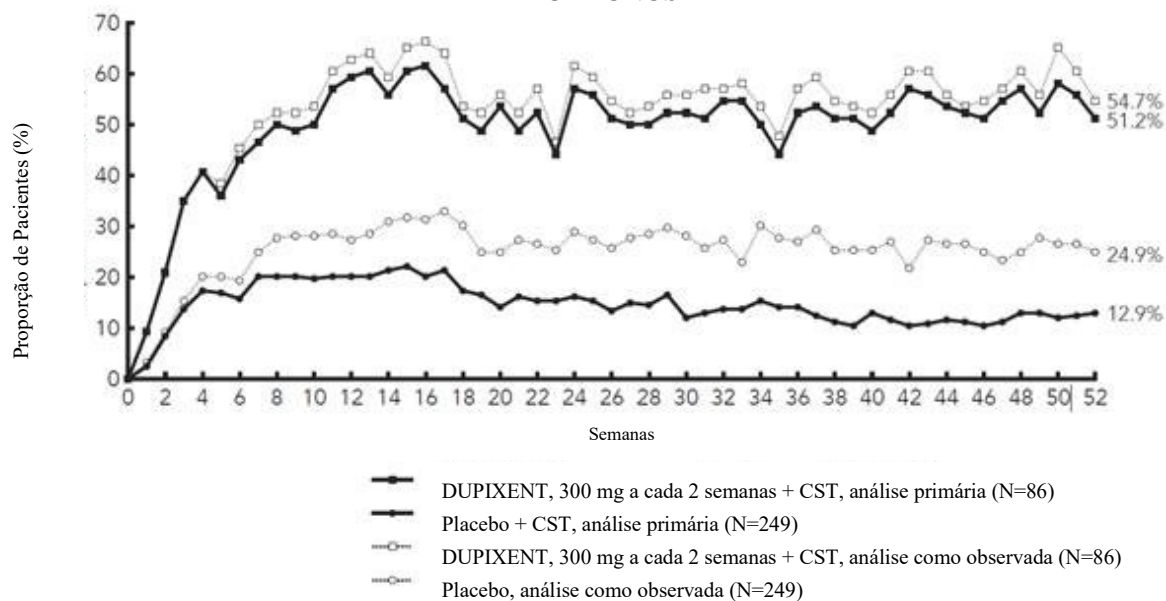


<sup>a</sup> Responder foi definido como o paciente com IGA 0 ou 1 (“limpo” ou “quase limpo”) com uma redução de  $\geq 2$  pontos na escala IGA de 0-4.

<sup>b</sup> Na análise primária de desfecho de eficácia (linha sólida acima), os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores para o propósito desta análise estatística. A análise como observada (linha pontilhada acima) incluiu todos os dados independente do tratamento de resgate. Em ambos os casos, os pacientes com dados ausentes foram considerados não respondedores.

<sup>c</sup> O FAS Semana 52 inclui todos os pacientes randomizados pelo menos um ano antes da data de corte para análise primária.

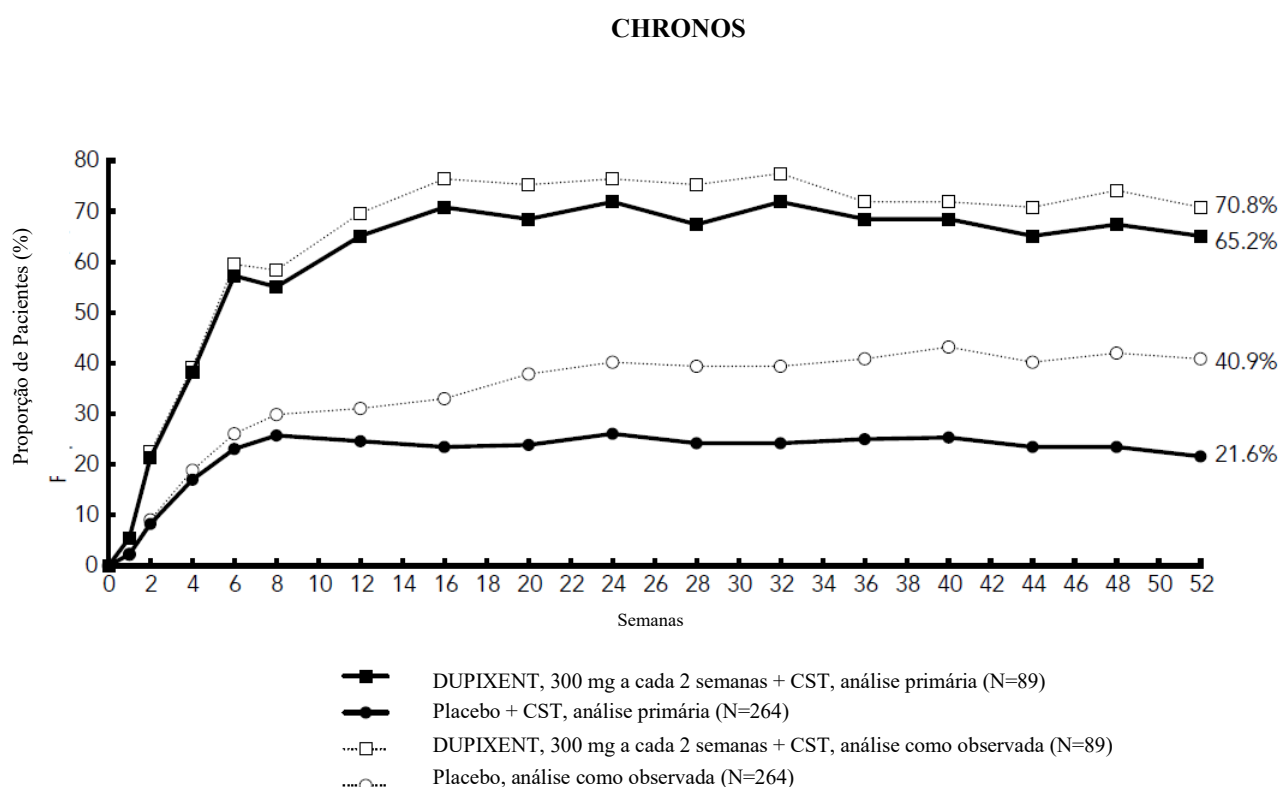
**Figura 5: Proporção de Pacientes com melhora  $\geq 4$  pontos na escala NRS de Prurido no Estudo CHRONOS<sup>a</sup> (FAS Semana 52)<sup>b</sup>**  
**CHRONOS**



<sup>a</sup> Na análise primária de desfecho de eficácia (linha sólida acima), os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores para o propósito desta análise estatística. A análise como observada (linha pontilhada acima) incluiu todos os dados independente do tratamento de resgate. Em ambos os casos, os pacientes com dados ausentes foram considerados não respondedores.

<sup>b</sup> O FAS Semana 52 inclui todos os pacientes randomizados pelo menos um ano antes da data de corte para análise primária.

Figura 6: Proporção de pacientes com EASI-75 no Estudo CHRONOS<sup>a</sup> (FAS Semana 52)<sup>b</sup>



<sup>a</sup> Na análise primária de desfecho de eficácia (linha sólida acima), os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores para o propósito desta análise estatística. A análise como observada (linha pontilhada acima) incluiu todos os dados independente do tratamento de resgate. Em ambos os casos, os pacientes com dados ausentes foram considerados não respondedores.

<sup>b</sup> O FAS Semana 52 inclui todos os pacientes randomizados pelo menos um ano antes da data de corte para análise primária.

Os efeitos do tratamento nos subgrupos avaliados (peso, idade, gênero, raça e tratamento anterior, incluindo imunossuppressores) no estudo CHRONOS foram, em geral, consistentes com os resultados na população geral do estudo.

### Resposta clínica em pacientes não controlados adequadamente ou intolerantes à ciclosporina ou para quem o tratamento com ciclosporina foi não aconselhado (estudo CAFÈ)

O estudo CAFÈ avaliou a eficácia de DUPIXENT em comparação com o placebo durante um período de tratamento de 16 semanas, administrado com CST concomitante, em pacientes adultos com DA que não eram adequadamente controlados ou eram intolerantes à ciclosporina oral ou quando este tratamento era contraindicado ou não medicamento aconselhável.

Um total de 325 pacientes participou do estudo, com 210 pacientes expostos previamente à ciclosporina e 115 pacientes que nunca foram expostos à ciclosporina porque o tratamento com ciclosporina foi clinicamente desaconselhável. A média de idade foi de 38,4 anos, 38,8% eram do sexo feminino, o índice EASI médio basal era de 33,1, a BSA média era de 55,7, média semanal basal na escala NRS de prurido foi de 6,4, o escore SCORAD médio basal foi de 67,2 e o DLQI médio basal foi de 13,8.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes com EASI-75 na semana 16.

Os desfechos primários e secundários para o estudo CAFÈ de 16 semanas estão resumidos na tabela 3.

**Tabela 3: Resultados dos desfechos primários e secundários do estudo CAFÈ**

	Placebo + CST	DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas + CST	DUPIXENT 300 mg a cada semana + CST
<b>Pacientes randomizados</b>	108	107	110
EASI-75,	29,6 %	62,6 %	59,1 %

% respondedores			
EASI, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-46,6 % (2,76)	-79,8 % (2,59)	-78,2 % (2,55)
Escala NRS de prurido, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/-SE)	-25,4 % (3,39)	-53,9 % (3,14)	-51,7 % (3,09)
SCORAD, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-29,5 % (2,55)	-62,4 % (2,48)	-58,3 % (2,45)
DLQI, alteração da média dos LS a partir do início do estudo (SE)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

LS = mínimo quadrado; SE = erro padrão (todos valores de p <0,0001)

No subgrupo de pacientes que se assemelham à população de estudo CAFÈ participantes do estudo CHRONOS de 52 semanas, 69,6% dos pacientes tratados com DUPIXENT 300mg a cada duas semanas atingiram EASI-75 versus 18,0% de pacientes tratados com placebo na semana 16 e 52,4% dos tratados com DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas contra 18,6% dos tratados com placebo na semana 52. Neste subconjunto, a alteração percentual da escala NRS de prurido desde o início do estudo foi de -51,4% vs. -30,2% na semana 16 e -54,8% vs. -30,9% na semana 52, para os grupos DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas e placebo, respectivamente.

#### Manutenção e Durabilidade da Resposta (estudo SOLO CONTINUE)

Para avaliar a manutenção e duração da resposta, pacientes tratados por 16 semanas com DUPIXENT nos estudos SOLO 1 e SOLO 2 que atingiram IGA 0 ou 1 ou EASI-75 foram randomizados no estudo SOLO CONTINUE para um tratamento adicional de 36 semanas com DUPIXENT ou placebo, para um tratamento cumulativo por 52 semanas durante o estudo. Os desfechos clínicos foram avaliados nas semanas 51 ou 52.

Os desfechos primários foram a diferença entre a linha de base (semana 0) e a semana 36 na variação percentual na resposta EASI dos estudos SOLO 1 e SOLO 2 basal e porcentagem de pacientes com resposta EASI-75 na semana 36 em pacientes com resposta EASI-75 no início do estudo.

Os pacientes que continuaram com o mesmo regime de dose recebido nos estudos SOLO 1 e SOLO 2 (300 mg a cada 2 semanas ou 300 mg a cada semana) mostraram um bom efeito na manutenção da resposta clínica, enquanto a eficácia em outros regimes posológicos diminuiu de forma dependente da dose.

Os desfechos primários e secundários de 52 semanas para o estudo SOLO CONTINUE estão resumidos na tabela 4 abaixo:

**Tabela 4: Resultados dos desfechos primários e secundários do estudo SOLO CONTINUE:**

	Placebo	DUPIXENT 300 MG		
	N=83	A cada 8 semanas N=84	A cada 4 semanas N=86	A cada 2 semanas/A cada semana N=84
<b>Desfechos primários</b>				
Alteração da média dos LS (SE) entre a linha de base e a semana 36 na variação percentual na resposta EASI da linha de base do estudo principal	21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)
Percentual de pacientes com EASI-75 na semana 36 para pacientes com EASI-75 no início do estudo, n (%)	24/79 (30,4%)	45/82* (54,9%)	49/84** (58,3%)	116/162*** (71,6%)
<b>Desfechos secundários</b>				
Percentual de pacientes cuja resposta IGA na semana 36 foi mantida em um ponto inicial no subgrupo de pacientes	18/63 (28,6)	32/64† (50,0%)	41/66** (62,11)	89/126*** (70,6)

com IGA (0,1) no início do estudo, n (%)				
Percentual de pacientes com IGA (0,1) na semana 36 no subgrupo de pacientes com IGA (0,1) no início do estudo, n (%)	9/63 (14,3)	21/64† (32,8)	29/66** (43,9)	68/126*** (54,0)
Percentual de pacientes cujo pico de prurido na NRS aumentou ≥3 pontos da linha basal até a semana 35 no subgrupo de pacientes com pico de prurido NRS ≤7 na linha de base, n (%)	56/80 (70,0)	45/81 (55,6)	41/83† (49,4)	57/168*** (33,9)

†P<0,05, \*P<0,01, \*\*P<0,001, \*\*\*P≤0,0001

No SOLO CONTINUE, observou-se uma tendência para o aumento da positividade de anticorpos contra dupilumabe emergentes do tratamento com intervalos maiores de dosagem. Anticorpos contra dupilumabe emergentes do tratamento: A cada semana: 1,2%; a cada 2 semanas: 4,3%; a cada 4 semanas: 6,0%; a cada 8 semanas: 11,7%. Respostas de anticorpos contra dupilumabe com duração superior a 12 semanas: A cada semana: 0,0%; a cada 2 semanas: 1,4%; a cada 4 semanas: 0,0%; a cada 8 semanas: 2,6%.

### Objetivos secundários adicionais

Em ambos os estudos clínicos de monoterapia (SOLO 1 e SOLO 2), ambos os grupos recebendo DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas e 300 mg a cada semana melhoraram significativamente os sintomas reportados pelos pacientes e o impacto da DA no sono e qualidade de vida relacionada à saúde, conforme mensurado pelas escalas totais POEM e DLQI, respectivamente, na semana 16 comparada ao placebo. Uma proporção significativamente maior de pacientes dos grupos recebendo DUPIXENT obteve reduções clinicamente significativas na pontuação total POEM e DLQI (cada uma definida como melhora ≥ 4 pontos) do início do estudo até semana 16 comparada ao grupo placebo. Além disso, sintomas de ansiedade e depressão conforme medidos pela pontuação total HADS foram significativamente reduzidos nos grupos recebendo DUPIXENT comparados ao placebo na semana 16. Em um subgrupo de pacientes com subescala de pontuação ansiedade-HADS ou depressão-HADS ≥ 8 pontos no início (valor de corte para ansiedade ou depressão), uma proporção maior de pacientes nos grupos recebendo DUPIXENT atingiu pontuações ansiedade-HADS e depressão-HADS < 8 na semana 16 comparada ao placebo (vide Tabela 5).

**Tabela 5: Resultados de Desfechos Secundários Adicionais da Monoterapia com DUPIXENT na Semana 16**

	Monoterapia					
	SOLO 1 na Semana 16			SOLO 2 na Semana 16		
	Placebo	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	DUPIXENT 300 mg a cada semana	Placebo	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	DUPIXENT 300 mg a cada semana
<b>Pacientes randomizados</b>	224	224	223	236	233	239
DLQI, alteração da média dos LS a partir do início do estudo (SE)	-5,3 (0,50)	-9,3 <sup>a</sup> (0,40)	-9,0 <sup>a</sup> (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3 <sup>a</sup> (0,38)	-9,5 <sup>a</sup> (0,39)
POEM, alteração da média dos LS a partir do início do estudo (SE)	-5,1 (0,67)	-11,6 <sup>a</sup> (0,49)	-11,0 <sup>a</sup> (0,50)	-3,3 (0,55)	-10,2 <sup>a</sup> (0,49)	-11,3 <sup>a</sup> (0,52)
HADS, alteração da média dos LS a partir do início do estudo (SE)	-3,0 (0,65)	-5,2 <sup>b</sup> (0,54)	-5,2 <sup>b</sup> (0,51)	-0,8 (0,44)	-5,1 <sup>a</sup> (0,39)	-5,8 <sup>a</sup> (0,38)

<b>Número de pacientes com DLQI <math>\geq 4</math> no início</b>	213	209	209	225	223	234
DLQI (Melhora $\geq 4$ -pontos), % respondedores	30,5%	64,1% <sup>a</sup>	58,4% <sup>a</sup>	27,6 %	73,1% <sup>a</sup>	62,0% <sup>a</sup>
<b>Número de pacientes com POEM <math>\geq 4</math> no início</b>	223	222	222	234	233	239
POEM (Melhora $\geq 4$ -pontos), % respondedores	26,9%	67,6% <sup>a</sup>	63,1% <sup>a</sup>	24,4%	71,7% <sup>a</sup>	64,0% <sup>a</sup>
<b>Número de pacientes com HADS-ansiedade <math>\geq 8</math> ou HADS-depressão <math>\geq 8</math> no início</b>	97	100	102	115	129	136
Pacientes atingindo pontuação HADS-ansiedade e HADS-depressão $< 8$ , %	12,4%	41,0% <sup>a</sup>	36,3% <sup>b</sup>	6,1%	39,5% <sup>a</sup>	41,2% <sup>a</sup>

LS = mínimo quadrado; SE = erro padrão

<sup>a</sup>p-valor  $< 0,0001$

<sup>b</sup>p-valor  $< 0,001$

No estudo com o uso concomitante de CST (CHRONOS), 300 mg de DUPIXENT a cada 2 semanas + CST e 300 mg de DUPIXENT a cada semana + CST melhoraram os sintomas relatados por pacientes e o impacto da DA no sono e qualidade de vida relacionada à saúde, conforme mensurado pelas pontuações totais POEM e DLQI, respectivamente, na semana 52 comparada ao placebo + CST. Uma proporção maior de pacientes recebendo DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas + CST e 300 mg a cada semana + CST obteve reduções clinicamente significativas nas pontuações totais POEM e DLQI (cada uma definida como melhora  $\geq 4$  pontos) do início do estudo até a semana 52 comparada ao placebo + CST. Além disso, DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas + CST e 300 mg a cada semana + CST reduziram a ansiedade e depressão conforme medido pela pontuação total HADS na semana 52 comparada ao placebo + CST. Em uma análise posterior em um subgrupo de pacientes com subescalas de pontuações ansiedade-HADS ou depressão-HADS  $\geq 8$  pontos no início (valor de corte para ansiedade ou depressão), uma proporção maior de pacientes nos grupos recebendo DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas + CST e 300 mg a cada semana + CST alcançou pontuações de ansiedade-HADS e depressão-HADS  $< 8$  na semana 52 comparada ao placebo + CST (vide Tabela 6).

**Tabela 6: Outros Resultados de Objetivos Secundários de DUPIXENT com CST Concomitante na Semana 16 e na Semana 52 no Estudo CHRONOS**

	Uso Concomitante de CST					
	CHRONOS na Semana 16			CHRONOS na Semana 52		
	Placebo	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas + CST	DUPIXENT 300 mg a cada semana + CST	Placebo + CST	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas + CST	DUPIXENT 300 mg a cada semana + CST
<b>Pacientes randomizados</b>	315	106	319	264	89	270

DLQI, alteração da média dos LS a partir no início do estudo (SE)	-5,8 (0,34)	-10,0 <sup>a</sup> (0,50)	-10,7 <sup>a</sup> (0,31)	-7,2 (0,40)	-11,4 <sup>a</sup> (0,57)	-11,1 <sup>a</sup> (0,36)
POEM, alteração da média dos LS a partir no início do estudo (SE)	-5,3 (0,41)	-12,7 <sup>a</sup> (0,64)	-12,9 <sup>a</sup> (0,37)	-7,0 (0,57)	-14,2 <sup>a</sup> (0,78)	-13,2 <sup>a</sup> (0,45)
HADS, alteração da média dos LS a partir no início do estudo (SE)	-4,0 (0,37)	-4,9 (0,58)	-5,4 <sup>c</sup> (0,35)	-3,8 (0,47)	-5,5 <sup>c</sup> (0,71)	-5,9 <sup>b</sup> (0,42)
<b>Número de Pacientes DLQI ≥4 no início</b>	300	100	311	254	85	264
DLQI (melhora ≥4-pontos), % respondedores	43,0%	81,0% <sup>a</sup>	74,3% <sup>a</sup>	30,3%	80,0% <sup>a</sup>	63,3% <sup>a</sup>
<b>Número de Pacientes POEM ≥4 no início</b>	312	106	318	261	89	269
POEM (Melhora ≥4-pontos), % respondedores	36,9%	77,4% <sup>a</sup>	77,4% <sup>a</sup>	26,1%	76,4% <sup>a</sup>	64,7% <sup>a</sup>
<b>Número de Pacientes HADS-ansiedade ≥8 ou HADS-depressão ≥8 no início</b>	148	59	154	133	53	138
Pacientes atingindo HADS-ansiedade e HADS-depressão <8, %	26,4%	47,5% <sup>c</sup>	47,4% <sup>b</sup>	18,0%	43,4% <sup>b</sup>	44,9% <sup>a</sup>

LS = mínimo quadrado; SE = erro padrão

<sup>a</sup> p-valor <0,0001

<sup>b</sup> p-valor <0,001

<sup>c</sup> p-valor <0,05

### Adolescentes (12 a 17 anos de idade)

A eficácia e segurança da monoterapia com DUPIXENT em pacientes adolescentes foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (AD-1526) com 251 adolescentes de 12 a 17 anos de idade com dermatite atópica (DA) moderada a grave, definida pela pontuação da Avaliação Global do Investigador (IGA) ≥3 na avaliação geral das lesões de DA em uma escala de gravidade de 0 a 4, uma pontuação do Índice de Gravidade do Eczema por Área (EASI) ≥16 em uma escala de 0 a 72 e uma área de superfície corporal (BSA) mínima envolvida de ≥10%. Os pacientes elegíveis inscritos neste estudo tiveram resposta inadequada anterior à medicação tópica.

Os pacientes receberam 1) uma dose inicial de 400 mg de DUPIXENT (2 injeções de 200 mg) no dia 1, seguida de 200 mg a cada 2 semanas, para pacientes com peso < 60 Kg ou uma dose inicial de 600 mg de DUPIXENT (duas injeções de 300 mg) no dia 1, seguida de 300 mg a cada duas semanas para pacientes com peso basal ≥60 kg; 2) uma dose inicial de 600 mg de DUPIXENT (duas injeções de 300 mg) no dia 1, seguida de 300 mg a cada 4 semanas, independentemente do peso corporal inicial; ou 3) placebo correspondente de DUPIXENT foi administrado por injeção subcutânea (SC). Se necessário para controlar os sintomas intoleráveis, os pacientes foram autorizados a receber tratamento de resgate a critério do investigador. Os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores.



Neste estudo, a média de idade foi de 14,5 anos, a mediana de peso foi de 59,4 kg, 41,0% dos pacientes eram do sexo feminino, 62,5% eram brancos, 15,1% eram asiáticos e 12,0% eram negros. No nível basal, 46,2% dos pacientes tinham um escore IGA basal de 3 (DA moderada), 53,8% dos pacientes tinham IGA basal de 4 (DA grave), a média da BSA envolvida foi de 56,5% e 42,4% receberam imunossuppressores sistêmicos prévios. Também no nível basal, o valor médio do Índice de Gravidade do Eczema por Área (EASI) foi de 35,5, a média do nível basal semanal na escala NRS de Prurido foi 7,6, o valor médio no nível basal de gravidade da dermatite atópica (SCORAD) foi de 70,3, o valor médio no nível basal das pontuações de Medida de Eczema Orientada pelo Paciente (POEM) foi de 21,0 e no nível basal o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia Infantil (CDLQI) foi de 13,6. No geral, 92,0% dos pacientes tinham pelo menos uma comorbidade alérgica; 65,6% tinham rinite alérgica, 53,6% tinham asma e 60,8% tinham alergias alimentares.

O desfecho coprimário foi a proporção de pacientes com IGA 0 ou 1 (“limpo” ou “quase limpo”) com uma melhoria de pelo menos 2 pontos e a proporção de indivíduos com EASI-75 (melhora de pelo menos 75% no EASI), do período basal até a Semana 16. Outros desfechos avaliados incluíram a proporção de pacientes com EASI-50 ou EASI-90 (melhora de pelo menos 50% ou 90% no EASI do início, respectivamente), redução da coceira medida pela escala NRS de prurido, e variação percentual na escala SCORAD, desde o início até a semana 16. Os desfechos secundários adicionais incluíram alteração média do início até a semana 16 nos escores do POEM e do CDLQI.

### Resposta Clínica

Os resultados de estudo de eficácia na semana 16 para adolescentes com dermatite atópica estão presentes na tabela 7 a seguir:

**Tabela 7: Resultados de eficácia de DUPIXENT no Estudo de Dermatite Atópica em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) na Semana 16 (FAS)**

	Placebo	DUPIXENT 200 mg (<60 kg) 300 mg (≥60 kg) A cada duas semanas
<b>Pacientes Randomizados</b>	85 <sup>a</sup>	82 <sup>a</sup>
IGA 0 ou 1 <sup>b</sup> , % respondedores <sup>c</sup>	2,4%	24,4%
EASI-50, % respondedores <sup>c</sup>	12,9%	61,0%
EASI-75, % respondedores <sup>c</sup>	8,2%	41,5%
EASI-90, % respondedores <sup>c</sup>	2,4%	23,2%
EASI, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-23,6% (5,49)	-65,9% (3,99)
SCORAD, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-17,6% (3,76)	-51,6% (3,23)
Escala NRS de prurido, % de alteração da média dos LS a partir no início do estudo (+/- SE)	-19,0% (4,09)	-47,9% (3,43)
Escala NRS de prurido (>4-pontos de melhora), % respondedores <sup>c</sup>	4,8%	36,6%
BSA, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-11,7% (2,72)	-30,1% (2,34)
CDLQI, alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 (0,50)
CDLQI, (≥6-pontos de melhora), % respondedores	19,7%	60,6%
POEM, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 (0,76)
POEM, (≥6-pontos de melhora), % respondedores	9,5%	63,4%

<sup>a</sup> Conjunto Completo de Análise (FAS) inclui todos os pacientes randomizados.

<sup>b</sup> Respondedor foi definido como o paciente com IGA 0 ou 1 (“limpo” ou “quase limpo”) com uma redução  $\geq 2$  pontos sobre a escala IGA de 0-4.

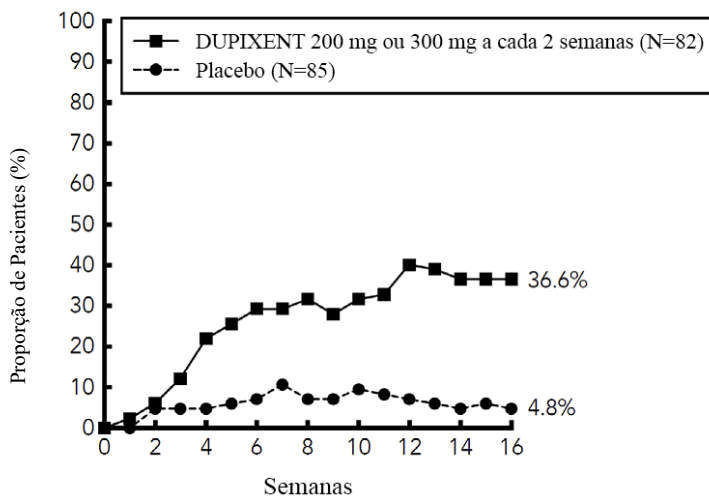
<sup>c</sup> Os pacientes que receberam tratamento de resgate ou com dados ausentes foram considerados não respondedores (58,8% e 20,7% nos braços placebo e DUPIXENT, respectivamente).

Todos os valores de  $p < 0,0001$

Uma maior porcentagem de pacientes randomizados para receber placebo precisou de tratamento de resgate (corticosteroides tópicos, corticosteroides sistêmicos ou imunossupressores sistêmicos não-esteroidais) em comparação com o grupo DUPIXENT (58,8% e 20,7%, respectivamente).

Uma proporção significativamente maior de pacientes randomizados para DUPIXENT alcançou uma rápida melhora na escala NRS de prurido comparado ao placebo (definido como  $> 4$  pontos de melhora na semana 4;  $p$  nominal  $< 0,001$ ) e a proporção de pacientes respondendo na escala NRS de prurido continuou a aumentar durante o período de tratamento (figura a seguir). A melhora na escala NRS de prurido ocorreu em conjunto com a melhora dos sinais objetivos da dermatite atópica.

**Figura 7: Proporção de pacientes adolescentes com melhora  $\geq 4$  pontos na escala NRS de Prurido no estudo AD-1526 (FAS) <sup>a</sup>**



<sup>a</sup> Nas análises primárias dos desfechos de eficácia, os pacientes que receberam tratamento de resgate ou com dados ausentes foram considerados não respondedores.

<sup>b</sup> Conjunto Completo de Análise (FAS) inclui todos os pacientes randomizados.

A eficácia a longo prazo da DUPIXENT em pacientes adolescentes com DA moderada a grave que participaram em ensaios clínicos anteriores de DUPIXENT foi avaliada no estudo de extensão aberto (AD-1434). Dados de eficácia deste estudo sugerem que o benefício clínico fornecido na semana 16 foi sustentado até a semana 52.

### Pediátrico (6 a 11 anos de idade)

A eficácia e segurança de DUPIXENT administrados concomitantemente com CST em pacientes pediátricos foi avaliada em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (AD-1652) em 367 pacientes de 6 a 11 anos de idade, com DA definida por uma pontuação da IGA de 4 (escala de 0 a 4), uma pontuação do EASI  $\geq 21$  (escala de 0 a 72) e uma BSA mínima envolvida de  $\geq 15\%$ . Os pacientes elegíveis incluídos neste estudo apresentaram resposta prévia inadequada à medicação tópica. A inclusão foi estratificada pelo peso no início do estudo ( $< 30$  kg;  $\geq 30$  kg).

Os pacientes no grupo DUPIXENT a cada 2 semanas + CST com peso  $< 30$  kg no início do estudo receberam uma dose inicial de 200 mg no Dia 1, seguida por 100 mg a cada duas semanas da Semana 2 à Semana 14, e os pacientes com peso  $\geq 30$  kg no início do estudo receberam uma dose inicial de 400 mg no Dia 1, seguida por 200 mg a cada duas semanas da semana 2 à semana 14. Os pacientes no grupo DUPIXENT a cada 4 semanas + CST receberam uma dose inicial de 600 mg no Dia 1, seguida por 300 mg a cada 4 semanas da semana 4 à semana 12, independente do peso. Permitiu-se que os pacientes recebessem tratamento de resgate a critério do investigador. Os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados como não respondedores.

No estudo, a média de idade foi de 8,5 anos, a mediana de peso foi de 29,8 Kg, 50,1% dos pacientes eram do sexo feminino, 69,2% eram brancos, 16,9% eram negros e 7,6% eram asiáticos. No início do estudo, a média da BSA envolvida era de 57,6% e 16,9% haviam recebido imunossupressores sistêmicos não esteroidais anteriormente. Também, no início do estudo, a pontuação EASI média foi 37,9, a média semanal da pior pontuação diária de prurido foi 7,8 em uma escala de 0 a 10, a média inicial da pontuação SCORAD foi 73,6, a pontuação POEM inicial foi 20,9 e a média inicial do CDLQI foi de 15,1. No geral, 91,7% dos pacientes tinham pelo menos uma comorbidade alérgica; 64,4% tinham alergias alimentares, 62,7% tinham outras alergias, 60,2% tinham rinite alérgica e 46,7% tinham asma.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes com um IGA 0 (“limpo”) ou 1 (“quase limpo”) na semana 16. Outros desfechos avaliados incluíram a proporção de pacientes com EASI-75 ou EASI-90 (melhora de pelo menos 75% ou 90% no EASI do início do estudo até a semana 16, respectivamente), mudança percentual na pontuação EASI do início do estudo até a semana 16 e redução da coceira conforme medição pelo pico de prurido na NRS (melhora  $\geq 4$  pontos). Desfechos secundários adicionais incluíram alteração média do início até a semana 16 nos escores do POEM e do CDLQI.

### Resposta Clínica

A Tabela 8 apresenta os resultados por categoria de peso no início do estudo para as posologias aprovadas.

**Tabela 8: Resultados de Eficácia de DUPIXENT com CST concomitante, na Semana 16 do AD-1652 (FAS)<sup>a</sup>**

	DUPIXENT 300 mg a cada 4 semanas + CST	Placebo + CST	DUPIXENT 200 mg a cada 2 semanas + CST	Placebo + CST
	(N=61)	(N=61)	(N=59)	(N=62)
	<30 kg	<30 kg	$\geq 30$ kg	$\geq 30$ kg
IGA 0 ou 1, % de respondedores	29,5%	13,1%	39,0%	9,7%
EASI-50, % de respondedores	95,1%	42,6%	86,4%	43,5%
EASI-75, % de respondedores	75,4%	27,9%	74,6%	25,8%
EASI-90, % de respondedores	45,9%	6,6%	35,6%	8,1%
EASI, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-84,3% (3,08)	-49,1% (3,30)	-80,4% (3,61)	-48,3% (3,63)
SCORAD, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-65,3% (2,87)	-28,9% (3,05)	-62,7% (3,14)	-30,7% (3,28)
Escala NRS de prurido, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-55,1% (3,94)	-27,0% (4,24)	-58,2% (4,01)	-25,0% (3,95)
Escala NRS de prurido ( $\geq 4$ - pontos de melhora), % de respondedores	54,1%	11,7%	61,4%	12,9%
BSA, alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-43,2 (2,16)	-23,9 (2,34)	-38,4 (2,47)	-19,8 (2,50)
CDLQI, alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-11,5 (0,69)	-7,2 (0,76)	-9,8 (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, ( $\geq 6$ -pontos de melhora), % respondedores	81,8%	48,3%	80,8%	35,8%
POEM, alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-14,0 (0,95)	-5,9 (1,04)	-13,6 (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, ( $\geq 6$ -pontos de melhora), % respondedores	81,4%	32,8%	79,3%	31,1%

<sup>a</sup> Conjunto Completo de Análise (FAS) inclui todos os pacientes randomizados.

<sup>b</sup> Respondedor foi definido como o paciente com um IGA 0 ou 1 (“limpo” ou “quase limpo”).

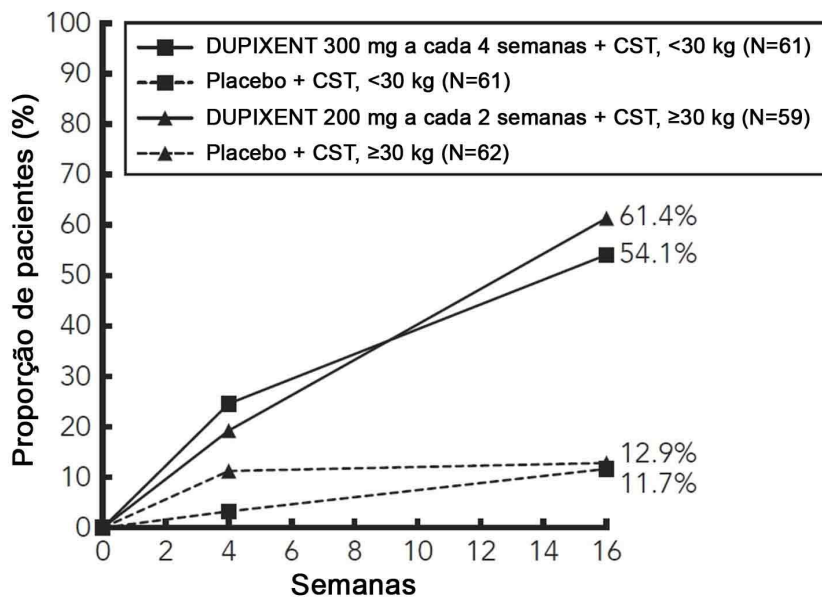
<sup>c</sup> Os pacientes que receberam tratamento de resgate ou com dados ausentes foram considerados não respondedores.

<sup>d</sup> No Dia 1, os pacientes receberam 600 mg de dupilumabe.

<sup>e</sup> No Dia 1, os pacientes receberam 200 mg (peso <30 kg no início do estudo) ou 400 mg (peso  $\geq 30$  kg no início do estudo) de dupilumabe.

Uma maior porcentagem de pacientes randomizados para DUPIXENT + CST alcançou uma melhora no pico de prurido na NRS em comparação ao placebo + CST (definido como  $\geq 4$  pontos de melhora na semana 4) (vide Figura 8).

**Figura 8: Proporção de pacientes pediátricos com  $\geq 4$  pontos de melhora no pico de prurido na NRS, no AD-1652<sup>a</sup> (FAS)<sup>b</sup>**



<sup>a</sup> Na análise primária dos desfechos de eficácia, os pacientes que receberam tratamento de resgate ou com dados ausentes foram considerados não respondedores.

<sup>b</sup> Conjunto Completo de Análise (FAS) inclui todos os pacientes randomizados.

Os grupos com DUPIXENT tiveram melhora significativa nos sintomas reportados pelo paciente, no impacto da DA no sono e qualidade de vida relacionada à saúde, conforme mensurado pelos escores POEM, SCORAD e CDLQI na semana 16, em comparação ao placebo.

A eficácia de longa duração de DUPIXENT + CST, em pacientes pediátricos com dermatite atópica que participaram do estudo clínico anterior de DUPIXENT + CST, foi avaliada em um estudo de extensão aberto (AD-1434). Os dados de eficácia deste estudo clínico sugerem que os benefícios clínicos fornecidos na Semana 16 foi sustentado até a Semana 52.

### Pediátrico (6 meses a 5 anos de idade)

A eficácia e segurança da administração de DUPIXENT concomitantemente com CST em pacientes pediátricos foi avaliada em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (AD-1539) em 162 pacientes de 6 meses a 5 anos de idade, com DA moderada a grave definida por uma pontuação IGA  $\geq 3$  (escala de 0 a 4), uma pontuação EASI  $\geq 16$  (escala de 0 a 72) e uma BSA mínima envolvida  $\geq 10$ . Os pacientes elegíveis inscritos neste estudo apresentaram resposta prévia inadequada à medicação tópica. A inclusão foi estratificada pelo peso no início do estudo ( $\geq 5$  a  $< 15$  kg e  $\geq 15$  a  $< 30$  kg).

Os pacientes do grupo DUPIXENT a cada 4 semanas + CST com peso no início do estudo de  $\geq 5$  a  $< 15$  kg receberam uma dose inicial de 200 mg no Dia 1, seguida de 200 mg a cada 4 semanas a partir da Semana 4 até a Semana 12, e pacientes com peso no início do estudo de  $\geq 15$  a  $< 30$  kg receberam uma dose inicial de 300 mg no Dia 1, seguida de 300 mg a cada 4 semanas a partir da Semana 4 até a Semana 12. Permitiu-se que os pacientes recebessem tratamento de resgate a critério do investigador. Os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores.

No estudo AD-1539, a média de idade foi de 3,8 anos, o peso médio foi de 16,5 kg, 38,9% dos pacientes eram do sexo feminino, 68,5% eram brancos, 18,5% eram negros e 6,2% eram asiáticos. No início do estudo, a média da BSA envolvida era de 58,4%, e 15,5% haviam recebido imunossuppressores sistêmicos não esteroides anteriormente. Além disso, no início do estudo, a pontuação EASI média foi de 34,1 e a média semanal da pior pontuação diária de prurido foi 7,6 em uma escala de 0 a 10. No geral, 81,4% dos pacientes tinham pelo menos uma comorbidade alérgica; 68,3% tinham alergias alimentares, 52,8% tinham outras alergias, 44,1% tinham rinite alérgica e 25,5% tinham asma.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes com IGA 0 ("limpo") ou 1 ("quase limpo") na Semana 16. Outros desfechos avaliados incluíram a proporção de pacientes com EASI-75 ou EASI-90 (melhora de pelo menos 75% ou 90% em EASI do início do estudo, respectivamente) e redução da coceira conforme medição pelo pico de prurido na NRS (melhoria  $\geq 4$  pontos). Os desfechos secundários adicionais incluíram alteração média desde o início do estudo até a semana 16 nos escores POEM, CDLQI e Índice de Qualidade de Vida de Infantes em Dermatologia (IDQOL), NRS de dor na pele e NRS de qualidade do sono.

Os resultados de eficácia na Semana 16 para o estudo AD-1539 são apresentados na Tabela 9.

**Tabela 9: Resultados de Eficácia de DUPIXENT com CST concomitante, no Teste 9 da Semana 16 (FAS)<sup>a</sup>**

	DUPIXENT 200 mg (5 a <15 kg) ou 300 mg (15 a <30 kg) a cada 4 semanas <sup>d</sup> + CST	Placebo + CST
	(N=83)	(N=79)
IGA 0 ou 1 <sup>b, c</sup>	27,7%	3,9%
EASI-50, % de respondedores <sup>c</sup>	68,7%	20,2%
EASI-75 <sup>c</sup>	53,0%	10,7%
EASI-90 <sup>c</sup>	25,3%	2,8%
EASI, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-70,0% (4,85)	-19,6% (5,13)
SCORAD, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-54,7% (3,39)	-16,2% (3,54)
Escala NRS de prurido, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-49,4% (5,03)	-2,2% (5,22)
Escala NRS de prurido (≥4- pontos de melhora) <sup>c</sup>	48,1%	8,9%
BSA, alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-35,0 (2,82)	-10,7 (2,93)
Escala NRS de qualidade do sono, alteração da média do LS a partir do início do estudo (+/- SE) *	2,0 (0,25)	0,3 (0,26)
Escala NRS de dor na pele, alteração da média do LS a partir do início do estudo (+/- SE) *	-3,9 (0,30)	-0,6 (0,30)
POEM, alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE) *	-12,9 (0,89)	-3,8 (0,92)

<sup>a</sup> Conjunto Completo de Análise Completo (FAS) inclui todos os pacientes randomizados.

<sup>b</sup> Respondedor foi definido como o paciente com um IGA 0 ou 1 (“limpo” ou “quase limpo”).

<sup>c</sup> Os pacientes que receberam tratamento de resgate (62% e 19% nos braços placebo e DUPIXENT, respectivamente) ou com dados ausentes foram considerados não respondedores.

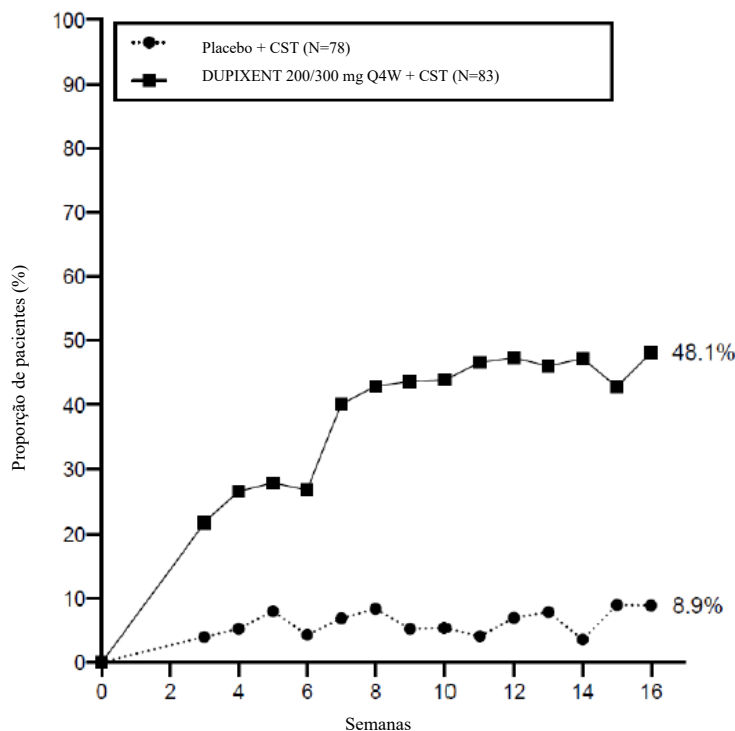
<sup>d</sup> No Dia 1, os pacientes receberam 200 mg (5 a <15 kg) ou 300 mg (15 a <30 kg) de DUPIXENT.

Todos os valores de  $p < 0,0001$

\*Resultado relatado pelo cuidador

Uma proporção significativamente maior de pacientes randomizados para DUPIXENT + CST alcançou uma melhora rápida na NRS de prurido em comparação com placebo + CST (definida como  $\geq 4$  pontos de melhora já na semana 3,  $p$  nominal  $<0,005$ ) e a proporção dos pacientes que responderam a escala NRS continuaram a aumentar durante o período de tratamento (veja a Figura 9).

**Figura 9: Proporção de pacientes pediátricos de 6 meses a 5 anos de idade com  $\geq 4$  pontos de melhora no pico de prurido na NRS na semana 16 do estudo AD-1539<sup>a</sup> (FAS)<sup>b</sup>**



Neste estudo, DUPIXENT melhorou significativamente a qualidade de vida relacionada à saúde medida pelo CDLQI (em 85 pacientes de 4 a 5 anos) e IDQOL (em 77 pacientes de 6 meses a 3 anos). Na população ITT, uma maior alteração da média do LS nos escores CDLQI e IDQOL do início do estudo até a semana 16 foi observada no grupo DUPIXENT + CST (-10,0 e -10,9) em comparação com o grupo placebo + CST (-2,5 e -2,0), respectivamente ( $p < 0,0001$ ). Melhorias semelhantes em CDLQI e IDQOL foram observadas na população de DA grave.

A eficácia e segurança a longo prazo de DUPIXENT + CST em pacientes pediátricos com dermatite atópica moderada a grave que participaram dos ensaios clínicos anteriores de DUPIXENT + CST foram avaliadas em um estudo de extensão aberto (AD-1434). Os dados de eficácia deste estudo sugerem que o benefício clínico fornecido na Semana 16 foi mantido até a Semana 52. O perfil de segurança de DUPIXENT em pacientes acompanhados até a Semana 52 foi semelhante ao perfil de segurança observado na Semana 16 no estudo AD-1539.

### Dermatite Atópica Mãos e Pés

A eficácia e a segurança de DUPIXENT foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupo paralelos controlados por placebos (Liberty-AD-HAFT) de 16 semanas em 133 pacientes adultos e pediátricos de 12 a 17 anos de idade com dermatite atópica de mãos e pés moderada a grave, definida por IGA (mãos e pés) com pontuação  $\geq 3$  (escala de 0 a 4) e uma pontuação na escala de avaliação numérica de pico de prurido (NRS) de mãos e pés para intensidade máxima de coceira  $\geq 4$  (escala de 0 a 10). Os pacientes elegíveis tiveram resposta anterior inadequada ou eram intolerantes ao tratamento tópico da dermatite atópica de mãos e pés.

No início do estudo 38% dos pacientes eram do sexo masculino, 80% eram brancos, 72% dos pacientes tinham uma pontuação inicial de IGA (mãos e pés) de 3 (dermatite atópica moderada de mãos e pés) e 28% dos pacientes tinham IGA inicial (mãos e pés) pontuação 4 (dermatite atópica grave de mãos e pés). A média semanal inicial da pontuação de pico de prurido da NRS de mãos e pés foi de 7,1.

O objetivo primário foi a proporção de pacientes com uma pontuação IGA de mãos e pés de 0 (limpo) ou 1 (quase limpo) na semana 16. O objetivo secundário chave foi a redução da coceira conforme medido pelo pico de prurido NRS da mão e do pé ( $\geq 4$  pontos de melhoria). Outros resultados relatados pelo paciente incluíram avaliação de dor na pele das mãos e pés NRS (0 – 10), qualidade do sono NRS (0 – 10), qualidade de vida no Questionário de Eczema da mão (0 – 117) (QoLHEQ) e produtividade e prejuízo no trabalho (WPAI) (0 – 100%).

A proporção de pacientes com um IGA (mãos e pés) 0 (limpo) a 1 (quase limpo) na semana 16 foi de 40,3% para DUPIXENT e 16,7% para placebo (diferença de tratamento 23,6, 95% CI: 8,84, 38,42; valor  $p = 0,0030$ ). A proporção de



pacientes com melhora (redução) da média semanal de pico de prurido NRS mãos e pés  $\geq 4$  na semana 16 foi de 52,2% para DUPIXENT e 13,6% para placebo (diferença de tratamento 38,6, 95% CI: 24,06, 53,15; p-valor  $<0,00001$ ).

Pacientes do grupo dupilumabe demonstraram maior melhora para NRS de dor nas mãos e pés, NRS da qualidade de sono, pontuação QoLHEQ e maior comprometimento de atividades diárias do que o placebo (desde o início até a semana 16) alteração média de LS de dupilumabe versus placebo: -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% [nominal p  $< 0,001$ ] e -36,39% vs -21,26% [nominal p  $< 0,001$ ] respectivamente).

## 2.2 Asma

O programa de desenvolvimento de estudos clínicos de asma incluiu três estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, de grupos paralelos (DRI12544, QUEST e VENTURE) de 24 a 52 semanas de duração do tratamento, num total de 2.888 pacientes (com idade igual ou superior a 12 anos). Os pacientes foram incluídos sem requerer um nível mínimo inicial de eosinófilos no sangue ou outro biomarcador de inflamação do tipo 2 (por exemplo, FeNO ou IgE). As diretrizes de tratamento da asma definem a inflamação do tipo 2 como eosinofilia  $\geq 150$  células/mcL e/ou FeNO  $\geq 20$  ppb. No DRI12544 e no QUEST, as análises de subgrupos pré-especificados incluíram eosinófilos no sangue  $\geq 150$  e  $\geq 300$  células/mcL, FeNO  $\geq 25$  e  $\geq 50$  ppb.

O DRI12544 foi um estudo de avaliação de dose de 24 semanas que incluiu 776 pacientes (18 anos de idade ou mais). O dupilumabe, em comparação com o placebo, foi avaliado em pacientes adultos com asma moderada a grave, com uma dose média ou alta de corticosteroide inalatórios e um beta-agonista de longa duração. O objetivo primário foi a variação, da linha basal até a semana 12, no volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1) medido em litros (L).

Também foi determinada a taxa anualizada de exacerbações graves de asma durante o período de 24 semanas de tratamento controlado com placebo. Os resultados foram avaliados na população geral (não restrita por valores basais mínimos de eosinófilos ou outros biomarcadores de inflamação do tipo 2) e subgrupos baseados na contagem inicial de eosinófilos no sangue.

O QUEST foi um estudo confirmatório de 52 semanas que incluiu 1.902 pacientes (12 anos de idade ou mais). O dupilumabe, comparado com o placebo, foi avaliado em 107 adolescentes e 1.795 adultos com asma persistente em uso de dose média a alta de corticosteroide inalatório (CSI) e um segundo medicamento de controle associado. Os pacientes necessitando de uma terceira medicação de controle foram autorizados a participar neste estudo. Os pacientes foram randomizados para receber 200 mg (N = 631) ou 300 mg (N = 633) de dupilumabe a cada duas semanas (ou placebo correspondente para 200 mg (N = 317) ou 300 mg (N = 321) a cada duas semanas) após uma dose inicial de 400 mg, 600 mg ou placebo, respectivamente. Os objetivos primários foram a taxa anualizada de exacerbação grave durante o período de 52 semanas controlado por placebo e alteração do VEF1 pré-broncodilatador do início do estudo até a semana 12 na população geral (não restrita por valores basais mínimos de eosinófilos ou outros biomarcadores de inflamação do tipo 2) e nos subgrupos baseados nos valores basais de eosinófilos no sangue e FeNO.

O VENTURE foi um estudo de 24 semanas que avaliou a redução de corticosteroides orais em 210 pacientes com asma sem restrição pelos níveis basais de biomarcadores tipo 2, que necessitavam de corticosteroides orais (CSO) diários, além do uso regular de doses altas de corticosteroides inalatórios e de uma medicação de controle adicional. Após otimização da dose de CSO durante o período de triagem, os pacientes receberam 300 mg de dupilumabe (n = 103) ou placebo (n = 107) a cada duas semanas durante 24 semanas após uma dose inicial de 600 mg ou placebo. Os pacientes continuaram a receber a medicação prévia para asma durante o estudo; no entanto, a dose de CSO foi reduzida a cada 4 semanas durante a fase de redução do CSO (semana 4-20), desde que o controle da asma fosse mantido. O objetivo primário foi a redução percentual na dose de corticosteroide oral avaliada na população geral, baseada na comparação entre a dose de corticosteroide oral nas semanas 20 a 24 que manteve o controle da asma e a dose de corticosteroide oral previamente otimizada (no início do estudo).

As características basais e demográficas destes 3 estudos são apresentadas na tabela 10.

**Tabela 10: Características basais e demográficas dos estudos de asma**

Parâmetros	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1.902)	VENTURE (n = 210)
Média de idade (anos) (Desvio Padrão (DP))	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% Feminino	63,1	62,9	60,5

% Branco	78,2	82,9	93,8
Duração da asma (anos), média ± DP	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Nunca fumaram, (%)	77,4	80,7	80,5
Média de exacerbações no ano anterior ± DP	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Utilização de dose alta de CSI (%)	49,5	51,5	88,6
VEF1 (L) pré-dose no início do estudo ± DP	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Média da porcentagem de VEF1 previsto, no início do estudo (%) (± DP)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% reversibilidade (± DP)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Pontuação média ACQ-5 (± DP)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Pontuação média AQLQ (± DP)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
% geral de histórico médico de atopia (% DA, % PN, % RA)	72,9 (8,0, 10,6, 61,7)	77,7 (10,3, 12,7, 68,6)	72,4 (7,6, 21,0, 55,7)
Média de FeNO ppb (± DP)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% pacientes com FeNO ppb ≥ 25	49,9	49,6	54,3
≥ 50	21,6	20,5	25,2
Média de IgE total IU/mL (± DP)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Contagem média de eosinófilos no início do estudo (± DP) células/mcL	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% de pacientes com EOS ≥ 150 células/mcL	77,8	71,4	71,4
≥ 300 células/mcL	41,9	43,7	42,4

CSI = corticosteroide inalatório; VEF1 = Volume expiratório forçado no 1º segundo; ACQ-5 = Questionário de Controle da Asma-5; AQLQ = Questionário de Qualidade de Vida em Asma; DA = dermatite atópica; PN = pólipos nasais; RA = rinite alérgica; FeNO = fração de óxido nítrico exalado; EOS = eosinófilos no sangue.

<sup>a</sup> A população nos estudos de asma com dupilumabe incluiu pacientes com dose média e alta de CSI. A dose média do CSI foi definida como igual a 500 mcg de fluticasona ou equivalente por dia.

### Exacerbações

Na população geral dos estudos DRI12544 e QUEST, os indivíduos que receberam dupilumabe 200 mg ou 300 mg a cada duas semanas tiveram reduções significativas na taxa de exacerbações de asma grave em comparação com o placebo. Houve maiores reduções nas exacerbações em indivíduos com níveis basais mais elevados de biomarcadores de inflamação do tipo 2, tais como eosinófilos no sangue ou FeNO (Tabela 11 e Tabela 12).

As taxas de resposta por quantidade de eosinófilos no sangue no início do estudo, para o QUEST, são apresentadas na Figura 10. No QUEST, quando comparado com o placebo, foram também observadas maiores reduções nas exacerbações graves em pacientes com níveis basais de FeNO ≥25 e FeNO ≥50 ppb (Tabela 12). As taxas de resposta dos subgrupos por FeNO basais, para o QUEST, são mostradas na Figura 11.

No estudo QUEST, os pacientes que receberam doses médias de CSI mostraram uma redução semelhante na taxa de exacerbações graves de asma em comparação com os pacientes que receberam altas doses de CSI.

**Tabela 11: Taxa de exacerbações graves nos estudos DRI12544 e QUEST (níveis basais de eosinófilos no sangue ≥ 150 e ≥300 células/mcL)**



Tratamento	Eosinófilos no sangue basais (no início do estudo)							
	≥150 células/mcL				≥300 células/mcL			
	Exacerbações por Ano			Redução (%)	Exacerbações por Ano			Redução (%)
N	Taxa (IC de 95%)	Razão das Taxas (IC de 95%)	N		Taxa (IC de 95%)	Razão das Taxas (IC de 95%)		
<b>Todas as exacerbações graves</b>								
<b>Estudo DRI12544</b>								
Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	120	0,29 (0,16, 0,53)	0,28 <sup>a</sup> (0,14, 0,55)	72%	65	0,30 (0,13, 0,68)	0,29 <sup>c</sup> (0,11, 0,76)	71%
Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	129	0,28 (0,16, 0,50)	0,27 <sup>b</sup> (0,14, 0,52)	73%	64	0,20 (0,08, 0,52)	0,19 <sup>d</sup> (0,07, 0,56)	81%
Placebo	127	1,05 (0,69, 1,60)			68	1,04 (0,57, 1,90)		
<b>Estudo QUEST</b>								
Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	437	0,45 (0,37, 0,54)	0,44 <sup>e</sup> (0,34, 0,58)	56%	264	0,37 (0,29, 0,48)	0,34 <sup>e</sup> (0,24, 0,48)	66%
Placebo	232	1,01 (0,81, 1,25)			148	1,08 (0,85, 1,38)		
Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	452	0,43 (0,36, 0,53)	0,40 <sup>e</sup> (0,31, 0,53)	60%	277	0,40 (0,32, 0,51)	0,33 <sup>e</sup> (0,23, 0,45)	67%
Placebo	237	1,08 (0,88, 1,33)			142	1,24 (0,97, 1,57)		

<sup>a</sup> p-valor = 0.0003, <sup>b</sup> p-valor = 0.0001, <sup>c</sup> p-valor = 0.0116, <sup>d</sup> p-valor = 0.0024, <sup>e</sup> p-valor < 0.0001

**Tabela 12: Taxa de exacerbações graves no estudo QUEST, definido por subgrupos de FeNO basal (no início do estudo)**

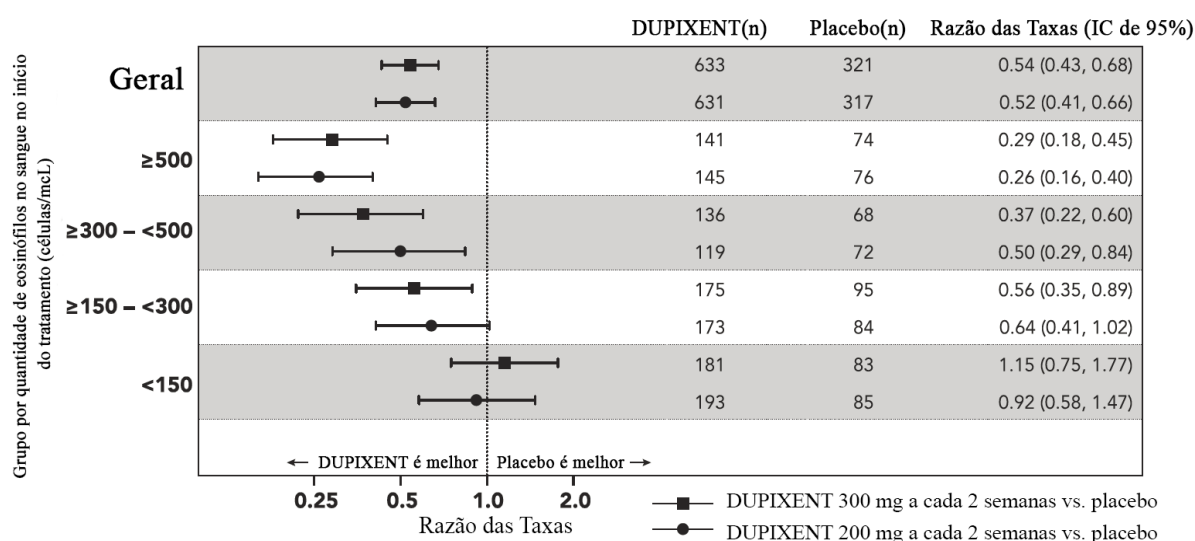
Tratamento	Exacerbações por Ano			Redução (%)
	N	Taxa (IC de 95%)	Razão da Taxa (IC de 95%)	
<b>FeNO ≥25 ppb</b>				
Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	299	0,35 (0,27, 0,45)	0,35 (0,25, 0,50)	65%
Placebo	162	1,00 (0,78, 1,30)		
Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	310	0,43 (0,35, 0,54)	0,39 (0,28, 0,54)	61%
Placebo	172	1,12 (0,88, 1,43)		
<b>FeNO ≥50 ppb</b>				
Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	119	0,33 (0,22, 0,48)	0,31 (0,18, 0,52)	69%

Placebo	71	1,057 (0,72, 1,55)		
Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	124	0,39 (0,27, 0,558)	0,31 (0,19, 0,49)	69%
Placebo	75	1,27 (0,90, 1,80)		

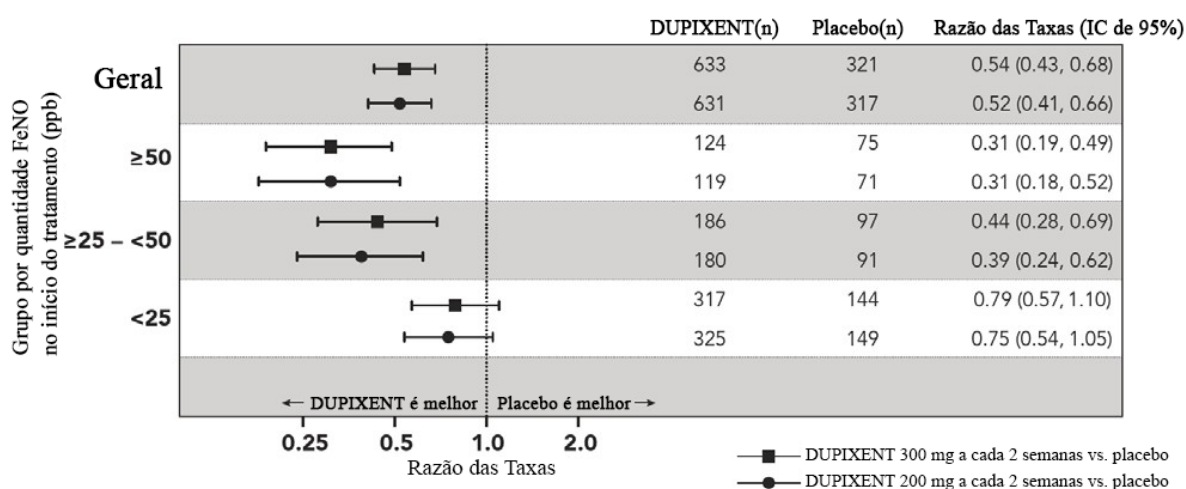
Todos os valores de  $p < 0,0001$

Na análise conjunta de DRI12544 e QUEST, as hospitalizações e/ou atendimentos de emergência devido a exacerbações graves foram reduzidas em 25,5% e 46,9% com DUPIXENT 200 mg ou 300 mg a cada duas semanas, respectivamente.

**Figura 10: Risco Relativo na Taxa Anualizada de Exacerbação Grave Por Contagem de Eosinófilos no Sangue (células / mL) no QUEST**



**Figura 11: Risco Relativo na Taxa Anualizada de Exacerbação Grave Por Grupo de FeNO (ppb) Basal no QUEST**

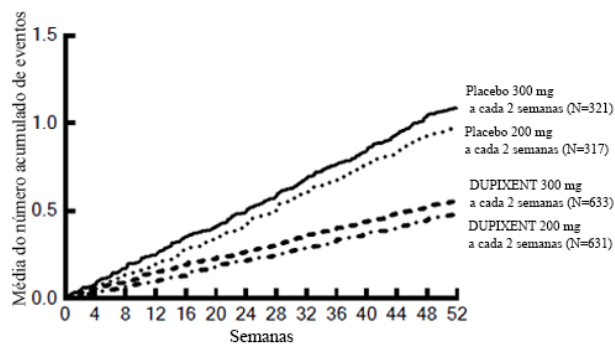


A média do número acumulado de exacerbações graves no estudo QUEST (população global, nível basal de eosinófilos  $\geq 150$  células/mL, nível basal de eosinófilos  $\geq 300$  células/mL e níveis basais de FeNO  $\geq 25$  ppb) durante o período de

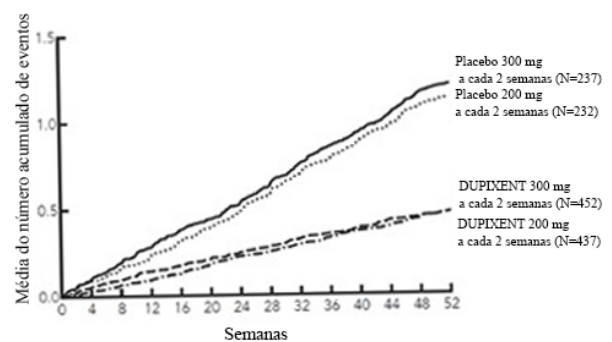
tratamento de 52 semanas é apresentada na Figura 11. Ao longo do estudo, os pacientes em ambos os grupos de dose de DUPIXENT tiveram menor número acumulado de exacerbações em comparação com os pacientes em seus respectivos grupos de placebo.

**Figura 12: Função da Média do Número Acumulado de Exacerbações Graves Durante o Período de Tratamento de 52 semanas em QUEST (População Geral, Nível Basal de Eosinófilos  $\geq 150$  células/mcL, Nível Basal de Eosinófilos  $\geq 300$  células/mcL e Nível Basal de FeNO  $\geq 25$  ppb)**

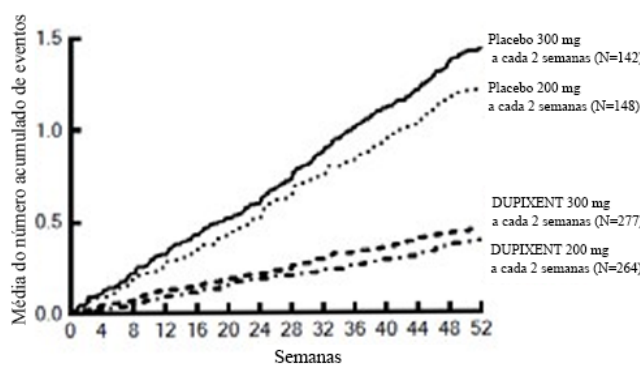
**QUEST: População Geral<sup>a</sup>**



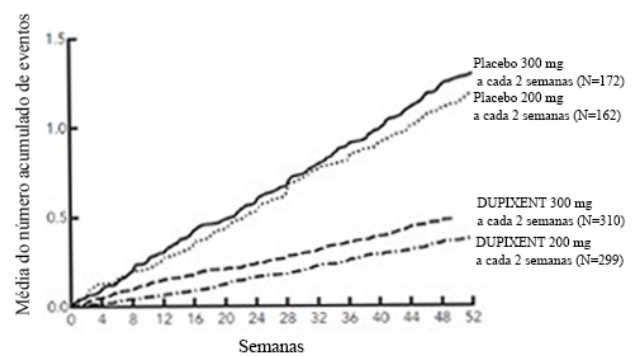
**QUEST: Nível Basal de Eosinófilos no Sangue  $\geq 150$  células/mcL**



**QUEST: Nível Basal de Eosinófilos no Sangue  $\geq 300$  células/mcL**



**QUEST: Nível Basal FeNO  $\geq 25$  ppb**



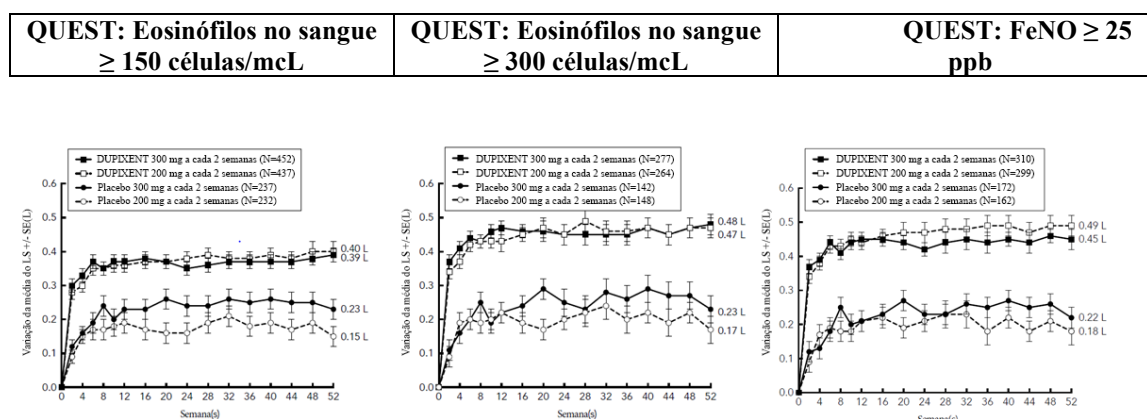
<sup>a</sup> A população geral não é restrita por níveis basais mínimos de eosinófilos ou outros biomarcadores de inflamação do tipo 2.

### Função pulmonar

Foram observados aumentos clinicamente significativos no VEF1 pré-broncodilatador na semana 12 para DRI12544 e QUEST. Houve uma melhoria acentuada no VEF1 em indivíduos com níveis basais mais elevados dos biomarcadores de inflamação do tipo 2, por exemplo, eosinófilos no sangue ou FeNO (tabela 13 e tabela 14).

Foram observadas melhorias significativas no VEF1 na 2ª semana após a primeira dose de DUPIXENT para as dosagens de 200 mg e 300 mg e foram mantidas até a semana 24 (DRI12544) e até a semana 52 no QUEST (vide Figura 13).

**Figura 13: Variação média a partir do início do estudo no VEF1 (L) pré-broncodilatador ao longo do tempo (eosinófilo basal  $\geq 150$  e  $\geq 300$  células/mcL e FeNO  $\geq 25$  ppb) no QUEST**



**Tabela 13: Variação média a partir do início do estudo no VEF1 pré-broncodilatador na semana 12 nos estudos DRI12544 e QUEST (níveis basais de eosinófilos no sangue  $\geq 150$  e  $\geq 300$  células/mcL)**

Tratamento	Nível Basal de Eosinófilos no Sangue					
	$\geq 150$ células/mcL			$\geq 300$ células/mcL		
	N	$\Delta$ da média dos LS a partir do início do estudo (%)	Diferença da média dos LS vs. placebo (95% IC)	N	$\Delta$ da média dos LS a partir do início do estudo (%)	Diferença da média dos LS vs. placebo (95% IC)
<b>Estudo DRI12544</b>						
Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	120	0,32 (18,25)	0,19 <sup>a</sup> (0,09, 0,29)	65	0,43 (25,9)	0,26 <sup>c</sup> (0,11, 0,40)
Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	129	0,26 (17,1)	0,16 <sup>b</sup> (0,06, 0,26)	64	0,39 (25,8)	0,21 <sup>d</sup> (0,06, 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
<b>Estudo QUEST</b>						
Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	437	0,36 (23,6)	0,17 <sup>e</sup> (0,11, 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 <sup>e</sup> (0,13, 0,29)
Placebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	452	0,37 (25,3)	0,15 <sup>e</sup> (0,09, 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 <sup>e</sup> (0,16, 0,32)

Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	
---------	-----	-------------	--	-----	-------------	--

<sup>a</sup> p-valor = 0,0001, <sup>b</sup> p-valor = 0,0004, <sup>c</sup> p-valor = 0,0008, <sup>d</sup> p-valor = 0,0063, <sup>e</sup> p-valor <0,0001

**Tabela 14: Variação média a partir do início do estudo no VEF1 pré-broncodilatador na semana 12 e semana 52 no QUEST, por subgrupos de FeNO basal**

Tratamento	N	Semana 12		Semana 52	
		Média de LS Δ desde a linha de base L (%)	Diferença Média de LS vs. placebo (95% IC)	Média de LS Δ desde a linha de base L (%)	Diferença Média de LS vs. placebo (95% IC)
<b>FeNO ≥25 ppb</b>					
Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	288	0,44 (29,0%)	0,23 (0,15, 0,31)	0,49 (31,6%)	0,30 (0,22, 0,39)
Placebo	157	0,21 (14,1%)		0,18 (13,2%)	
Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	295	0,45 (29,8%)	0,24 (0,16, 0,31)	0,45 (30,5%)	0,23 (0,15, 0,31)
Placebo	167	0,21 (13,7%)		0,22 (13,6%)	
<b>FeNO ≥50 ppb</b>					
Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	114	0,53 (33,5%)	0,30 (0,17, 0,44)	0,59 (36,4%)	0,38 (0,24, 0,53)
Placebo	69	0,23 (14,9%)		0,21 (14,6%)	
Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	113	0,59 (37,6%)	0,39 (0,26, 0,52)	0,55 (35,8%)	0,30 (0,16, 0,44)
Placebo	73	0,19 (13,0%)		0,25 (13,6%)	

Todos os valores de p < 0,0001

#### Qualidade de vida/Resultados relatados pelo paciente com asma

O objetivo secundário pré-definido de taxas de respondedores para ACQ-5 e AQLQ(S) foram analisados na semana 24 (DRI12544 e VENTURE) e à semana 52 (QUEST). A taxa de respondedores foi definida como uma melhoria na pontuação de 0,5 ou mais (escala de 0-6 para ACQ-5 e 1-7 para AQLQ(S)).

Foram observadas já na semana 2 melhorias no ACQ-5 e AQLQ(S) e mantidas por 24 semanas no estudo DRI12544 e 52 semanas no estudo QUEST. Foram observados resultados semelhantes no VENTURE. Os resultados da taxa de respondedores para ACQ-5 e AQLQ(S) em pacientes com nível basal elevado de biomarcadores de inflamação do tipo 2 no QUEST na semana 52 são apresentados na tabela 15.

**Tabela 15: Taxa de resposta segundo ACQ-5 e ALQL(S) na semana 52 em QUEST**

Desfecho reportado pelo paciente	Tratamento	Eosinófilos no sangue ≥150 células/mcL		Eosinófilos no sangue ≥300 células/mcL		FeNO ≥25 ppb	
		N	Taxa de resposta (%)	N	Taxa de resposta (%)	N	Taxa de resposta (%)
ACQ-5	Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2

	Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
<b>AQLQ(S)</b>	Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

### Estudo de Redução de Corticosteroide Oral (VENTURE)

VENTURE avaliou o efeito do dupilumabe na redução do uso de corticosteroides orais (CSO) de manutenção. As características basais são apresentadas na Tabela 16. Todos os pacientes receberam corticosteroides orais durante pelo menos 6 meses antes do início do estudo. O uso médio inicial de corticosteroides orais foi de 11,75 mg no grupo placebo e 10,75 mg no grupo que recebeu dupilumabe.

Neste estudo de 24 semanas, as exacerbações da asma (definidas como um aumento temporário na dose de corticosteroide oral por pelo menos 3 dias) foram reduzidos em 59% em indivíduos que receberam dupilumabe em comparação aos que receberam placebo (taxa anualizada de 0,65 e 1,60 para o grupo dupilumabe e placebo, respectivamente; razão das taxas de 0,41 [IC de 95% 0,26; 0,63]) e a melhora no VEF1 pré-broncodilatador do período basal até a semana 24 foi maior em indivíduos que receberam dupilumabe comparado com os que receberam placebo (diferença na média de LS para dupilumabe versus placebo de 0,22 L [IC de 95%: 0,09 a 0,34 L]). Os efeitos na função pulmonar, nos esteroides orais e na redução da exacerbação foram semelhantes, independentemente dos níveis basais dos biomarcadores de inflamação do tipo 2 (por exemplo, eosinófilos no sangue, FeNO). O ACQ-5 e o AQLQ(S) também foram avaliados no VENTURE e mostraram melhorias semelhantes às do QUEST.

Os resultados do VENTURE, por biomarcadores basais, são apresentados na Tabela 16.

**Tabela 16: Efeito do Dupilumabe na redução da dose de CSO, VENTURE (níveis basais de eosinófilos no sangue  $\geq 150$  e  $\geq 300$  células/mcL e FeNO  $\geq 25$  ppb)**

	Eosinófilos no sangue no início do estudo $\geq 150$ células/mcL		Eosinófilos no sangue no início do estudo $\geq 300$ células/mcL		FeNO $\geq 25$ ppb	
	Dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas N=81	Placebo N=69	Dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas N=48	Placebo N=41	Dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas N=57	Placebo N=57
<b>Objetivo primário (semana 24)</b>						
<b>Redução percentual em CSO desde o início do estudo</b>						
Redução percentual média global desde o início do estudo (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Diferença (% [IC de 95%]) (Dupilumabe vs. placebo)	29,39 <sup>b</sup> (15,67, 43,12)		36,83 <sup>b</sup> (18,94, 54,71)		34,53 <sup>b</sup> (19,08, 49,97)	
Mediana da redução % da dose diária de CSO desde o início do estudo	100	50	100	50	100	50
Redução percentual desde o início do estudo						
100%	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
$\geq 90\%$	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
$\geq 75\%$	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
$\geq 50\%$	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7

> 0% Sem redução ou qualquer aumento da dose de CSO, ou abandonaram o estudo	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
<b>Objetivo secundário (semana 24) <sup>a</sup></b>						
Proporção de pacientes que atingiram redução de dose de CSO para <5 mg/dia	77	44	84	40	79	34
Razão de possibilidades (IC de 95% IC)	4,29 <sup>c</sup> (2,04, 9,04)		8,04 <sup>d</sup> (2,71, 23,82)		7,21 <sup>b</sup> (2,69, 19,28)	

<sup>a</sup> Modelo estimado por regressão logística

<sup>b</sup> p-valor <0,0001

<sup>c</sup> p-valor =0,0001

<sup>d</sup> p-valor =0,0002

### Estudo de extensão de longa duração (TRAVERSE)

A eficácia a longo prazo de DUPIXENT, em 2.282 adultos e adolescentes com asma moderada a grave e adultos com asma dependentes de corticosteroide oral que haviam participado de estudos clínicos anteriores com DUPIXENT, foi avaliada no estudo de extensão aberto (TRAVERSE). Neste estudo, o benefício clínico do DUPIXENT, incluindo redução das exacerbações e melhora da função pulmonar, foi mantido até 96 semanas. Na população com asma dependente de corticosteroide oral, houve redução sustentada das exacerbações e melhora mantida da função pulmonar, apesar da descontinuação ou diminuição contínua da dose de corticosteroide oral até 96 semanas. Também foi observada manutenção semelhante do efeito para o ACQ-5 e AQLQ (S) na semana 48 (ver Tabela 17). Resultados consistentes também foram observados no subgrupo de pacientes em altas doses de CSI.

**Tabela 17: Taxa de exacerbações graves, variação média a partir do início do estudo no FEV1, taxas de resposta no ACQ-5 e AQLQ(s) no TRAVERSE<sup>a</sup> (níveis basais de eosinófilos no sangue  $\geq 150$  células/mcL e  $\geq 300$  células/mcL e FeNO  $\geq 25$  ppb)**

Tratamento	Eosinófilos $\geq 150$ células/mcL		Eosinófilos $\geq 300$ células/mcL		FeNO $\geq 25$ ppb	
<b>Taxa de exacerbações graves não ajustada até a semana 96</b>						
	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa
DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	1.496	0,30	905	0,27	1.050	0,26
<b>Variação média a partir do início do estudo no FEV1, na semana 96</b>						
	N	$\Delta$ média a partir do início do estudo L (%)	N	$\Delta$ média a partir do início do estudo L (%)	N	$\Delta$ média a partir do início do estudo L (%)
DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	865	0,33 (21,1)	511	0,42 (27,3)	596	0,39 (24,6)
<b>ACQ-5 na semana 48<sup>b</sup></b>						
	N	Taxa de resposta %	N	Taxa de resposta %	N	Taxa de resposta %
DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	1.412	87,3	855	88,8	998	88,7
<b>AQLQ(S) na semana 48<sup>b</sup></b>						
	N	Taxa de resposta %	N	Taxa de resposta %	N	Taxa de resposta %
DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	1.366	77,8	829	81,7	967	79,1

<sup>a</sup> No estudo TRAVERSE, os pacientes provieram dos estudos pivotais de asma DRI12544 e QUEST.

<sup>b</sup> ACQ-5 e AQLQ(S) não foram coletados após 48 semanas.

### Pediátrico (6 a 11 anos de idade)

A eficácia e a segurança de DUPIXENT em pacientes pediátricos foi avaliada em um estudo multicêntrico de 52 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (VOYAGE) em 408 pacientes de 6 a 11 anos de idade, com asma moderada a grave sob tratamento com doses médias ou altas de corticosteroide inalatório associado a um medicamento controlador ou alta dose de corticosteroide inalatório isolado.

Os pacientes foram randomizados para DUPIXENT (N=273) ou placebo correspondente (N=135) a cada duas semanas com base no peso corporal  $\leq 30$  kg ou  $> 30$  kg, respectivamente. A eficácia foi avaliada nas populações com inflamação tipo 2 definida como níveis de eosinófilos sanguíneos de  $\geq 150$  células/mcL ou FeNO  $\geq 20$  ppb.

O desfecho primário foi a taxa anualizada de exacerbações graves durante o período controlado por placebo de 52 semanas e o desfecho secundário chave foi a alteração em relação ao basal da porcentagem predita do VEF1 pré-broncodilatador na Semana 12. Desfechos adicionais secundários incluíram a alteração média dos níveis basais e as taxas de respostas nos questionários ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA.

As características demográficas e iniciais do VOYAGE estão descritas na Tabela 18 abaixo.

**Tabela 18: Características demográficas e iniciais do VOYAGE**

Parâmetro	EOS $\geq 150$ células/mcL ou FeNO $\geq 20$ ppb (N=350)	EOS $\geq 300$ células/mcL (N=259)	ITT (N=408)
Idade média (anos) (DP)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)	8,9 (1,6)
% Feminino	34,3	32,8	35,8
% Branco	88,6	87,3	88,2
Peso corporal médio (kg)	36,09	35,94	35,91
Média das exacerbações do ano anterior ( $\pm$ DP)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)	2,44 (2,18)
Dose de corticosteroide inalatório (%)			
Média	55,7	54,4	55,1
Alta	43,4	44,4	44,1
VEF1 pré-dose (L) no período basal ( $\pm$ DP)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)	1,48 (0,41)
Média percentual do VEF1 predito (%) ( $\pm$ DP)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)	78,07 (14,72)
Média % Reversibilidade ( $\pm$ DP)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)	19,58 (20,76)
Pontuação média ACQ-7-IA ( $\pm$ DP)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)	2,13 (0,73)
Pontuação média PAQLQ(S)-IA ( $\pm$ DP)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)	4,91 (1,13)
Histórico Médico Atópico % Geral (Dermatite atópica %, Rinite alérgica %)	94 (38,9, 82,6)	96,5 (44,4, 85,7)	92,4 (36,3, 81,9)
Mediana IgE total UI/mL ( $\pm$ DP)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)	792,28 (1093,46)
Média FeNO ppb ( $\pm$ DP)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)	27,71 (23,84)
% pacientes com FeNO ppb $\geq 20$	58	64,1	49,7
Contagem média de Eosinófilos no nível basal ( $\pm$ DP) cells/mcL	570 (380)	710 (360)	500 (400)
% pacientes com EOS			
$\geq 150$ células/mcL	94,6	0	81,1
$\geq 300$ células/mcL	74	100	63,5



VEF1 = Volume expiratório forçado em 1 segundo; ACQ-7-IA = Questionário de controle de asma-7 administrado por entrevistador; PAQLQ(S)-IA = Questionário de qualidade de vida para asma pediátrica com atividades padronizadas – administrado por entrevistador; EOS = eosinófilos no sangue; FeNO = fração exalada de óxido nítrico; DP = desvio padrão.

As exacerbações foram definidas como deterioração da asma que requer o uso de corticosteroides sistêmicos por pelo menos 3 dias ou hospitalização ou consulta de emergência devido à asma que exigia corticosteroides sistêmicos. DUPIXENT reduziu significativamente a taxa anual de eventos de exacerbação de asma grave durante o período de tratamento de 52 semanas em comparação com placebo na população com a inflamação tipo 2 e em população definida por eosinófilos sanguíneos de nível basal  $\geq 300$  células/mcL ou por FeNO de nível basal  $\geq 20$  ppb. A porcentagem de pacientes que experimentou pelo menos 1 evento de exacerbação grave da asma, resultando em hospitalização ou consulta de emergência, foram muito baixas tanto nos grupos dupilumabe e placebo na população com inflamação tipo 2 (3,0% e 4,4%, respectivamente), quanto na população com contagem basal de eosinófilos  $\geq 300$  células/mcL (4,0% e 4,8%, respectivamente). Não foram observadas diferenças significativas na taxa anualizada de eventos de exacerbação graves que resultaram em hospitalização ou consulta de emergência entre os grupos de tratamento. Melhorias clinicamente significativas no percentual previsto do VEF1 pré-broncodilatador foram observadas na Semana 12. Também foram observadas melhorias para ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA na Semana 24 e foram mantidas na Semana 52. Maiores taxas de resposta foram observadas para ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA em comparação com placebo na Semana 24. Os resultados de eficácia do VOYAGE são apresentados na Tabela 19.

Na população com inflamação tipo 2, a variação média de LS no período basal no VEF1 pré-broncodilatador na Semana 12 foi de 0,22 L no grupo DUPIXENT e 0,12 L no grupo placebo, com diferença média de LS versus placebo de 0,10 L (IC95%: 0,04, 0,16). O efeito do tratamento foi sustentado durante o período de tratamento de 52 semanas, com diferença média de LS versus placebo na Semana 52 de 0,17 L (IC95%: 0,09, 0,24).

Na população definida pelos eosinófilos sanguíneos de nível basal  $\geq 300$  células/mcL, a alteração média de LS no período basal no VEF1 pré-broncodilatador na Semana 12 foi de 0,22 L no grupo dupilumabe e 0,12 L no grupo placebo, com uma diferença média de LS versus placebo de 0,10 L (IC95%: 0,03, 0,17). O efeito do tratamento foi sustentado durante o período de tratamento de 52 semanas, com diferença média de LS versus placebo na Semana 52 de 0,17 L (IC 95%: 0,09, 0,26).

Análises de biomarcador de inflamação tipo 2, tanto a contagem de eosinófilos no sangue basal, quanto os níveis de FeNO demonstraram a capacidade de selecionar, independentemente, pacientes com respostas significativas e clinicamente significativas ao dupilumabe, em termos de redução da exacerbação da asma e melhora da função pulmonar. As análises de subgrupos apoiaram a capacidade seletiva desses biomarcadores, demonstrando uma maior magnitude do efeito em populações com níveis de biomarcadores de linha de base mais elevados. O teste de interação apoiou esta capacidade seletiva dos biomarcadores eosinófilos sanguíneos e FeNO, demonstrando que ambos têm relevância estatística como biomarcadores preditivos independentes para o efeito do tratamento de dupilumabe em exacerbações e na função pulmonar. Esses achados foram observados nas análises de quadrantes, que demonstraram que houve uma redução consistente na taxa de eventos anualizada de exacerbações graves, em comparação com o placebo, em todos os subgrupos de pacientes que tinham contagem de eosinófilos no sangue basal  $\geq 150$  células/mcL ou FeNO  $\geq 20$  ppb, ou ambos, e nenhum efeito do tratamento foi observado no subgrupo de pacientes que apresentavam contagem de eosinófilos no sangue basal  $< 150$  células/mcL e FeNO  $< 20$  ppb. Os modelos “spline” demonstraram ainda que tanto os eosinófilos sanguíneos, quanto o FeNO predizem claramente a resposta ao tratamento com dupilumabe, com uma magnitude de efeito maior, em comparação com o placebo, na presença de valores de biomarcadores basais mais altos.

**Tabela 19: Taxa de exacerbações graves, Variação média do nível basal em VEF1, Taxas de resposta ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA em VOYAGE**

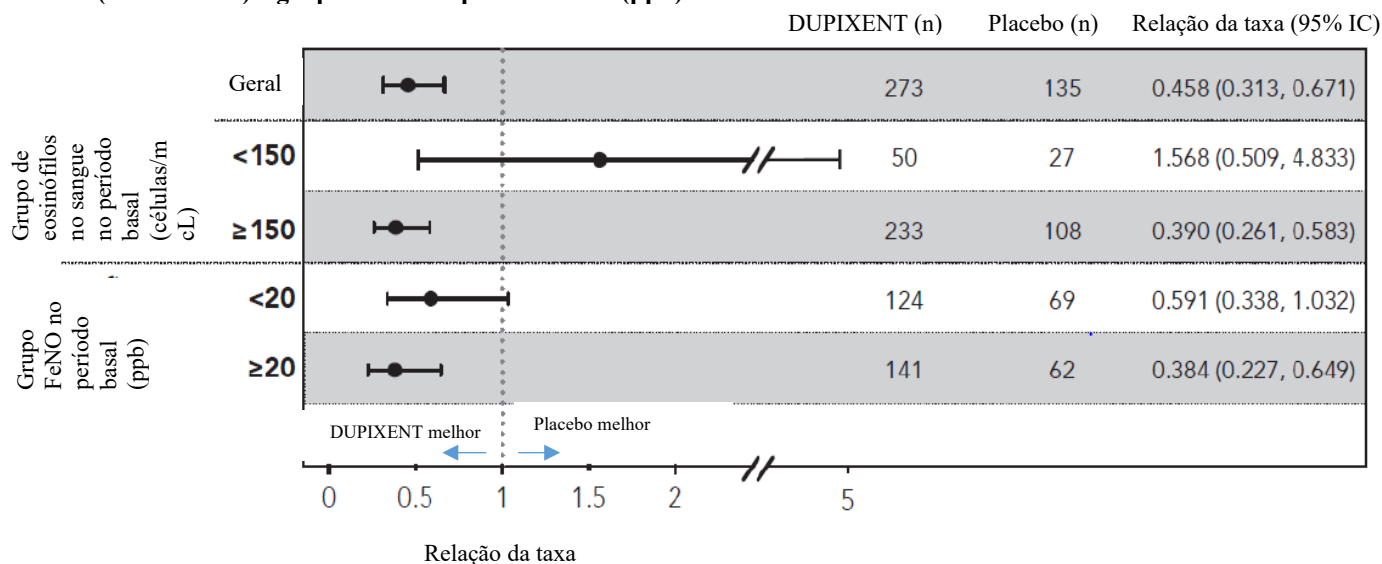
Tratamento	EOS $\geq 150$ células/mcL ou FeNO $\geq 20$ ppb			EOS $\geq 300$ células/mcL			FeNO $\geq 20$ ppb		
	N	Taxa (95% IC)	Relação da taxa (95% IC)	N	Taxa (95% IC)	Relação da taxa (95% IC)	N	Taxa (95% IC)	Relação da taxa (95% IC)
<b>Taxa anual de exacerbações severas ao longo de 52 semanas</b>									
DUPIXENT 100 mg a cada 2 semanas (< 30 kg) / 200 mg a cada 2	236	0,305 (0,223, 0,416)	0,407 (0,274, 0,605)	175	0,235 (0,160, 0,345)	0,353 (0,222, 0,562)	141	0,271 (0,170, 0,432)	0,384 (0,227, 0,649)

semanas ( $\geq$ 30kg)									
Placebo	114	0,748 (0,542, 1,034)		84	0,665 (0,467, 0,949)		62	0,705 (0,421, 1,180)	
<b>Alteração média do nível basal em porcentagem prevista de VEF1 na Semana 12</b>									
	N	<b>Média LS <math>\Delta</math> do nível basal em porcentagem prevista de VEF1</b>		N	<b>Média LS <math>\Delta</math> do nível basal em porcentagem prevista de VEF1</b>		N	<b>Média LS <math>\Delta</math> do nível basal em porcentagem prevista de VEF1</b>	
DUPIXENT 100 mg a cada 2 semanas (< 30 kg) / 200 mg a cada 2 semanas ( $\geq$ 30 kg)	229	10,53		168	10,15		141	11,36	
Placebo	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
<b>ACQ-7-IA na Semana 24<sup>a</sup></b>									
	N	<b>Taxa de resposta %</b>	<b>OR vs. placebo (95% IC)</b>	N	<b>Taxa de resposta %</b>	<b>OR vs. placebo (95% IC)</b>	N	<b>Taxa de resposta %</b>	<b>OR vs. placebo (95% IC)</b>
DUPIXENT 100 mg a cada 2 semanas (< 30 kg) / 200 mg a cada 2 semanas ( $\geq$ 30 kg)	236	79,2	1,82 (1,02, 3,24)	175	80,6	2,79 (1,43, 5,44)	141	80,9	2,60 (1,21, 5,59)
Placebo	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
<b>PAQLQ(S)-IA na Semana 24<sup>a</sup></b>									
	N	<b>Taxa de resposta %</b>	<b>OR vs. placebo (95% IC)</b>	N	<b>Taxa de resposta %</b>	<b>OR vs. placebo (95% IC)</b>	N	<b>Taxa de resposta %</b>	<b>OR vs. placebo (95% IC)</b>
DUPIXENT 100 mg a cada 2 semanas (< 30 kg) / 200 mg a cada 2 semanas ( $\geq$ 30 kg)	211	73,0	1,57 (0,87, 2,84)	158	72,8	1,84 (0,92, 3,65)	131	75,6	2,09 (0,95, 4,61)
Placebo	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

<sup>a</sup> A taxa de resposta foi definida como uma melhoria na pontuação de 0,5 ou mais (faixa de escala 0-6 para ACQ-7-IA e 1-7 para PAQLQ(S)-IA).

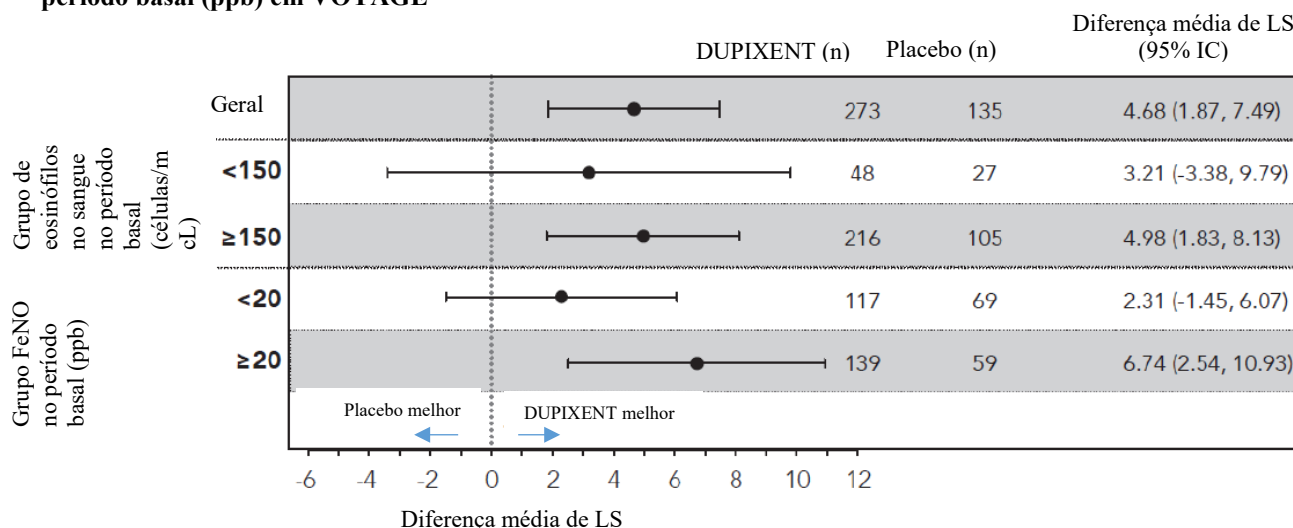
As taxas de respostas por nível basal de eosinófilos no sangue e FeNO para VOYAGE são apresentadas na Figura 14.

**Figura 14: Risco relativo na Taxa anual de exacerbações graves por contagem de eosinófilos no sangue no período basal (células/mcL) e grupo FeNO no período basal (ppb) em VOYAGE**



Melhorias em porcentagem previstas de VEF1 por eosinófilos e FeNO no período basal para VOYAGE são apresentadas na figura 15.

**Figura 15: Alteração média LS do período basal vs. Placebo na Semana 12 em porcentagem prevista de VEF1 pré-broncodilatador nos grupos de contagem de eosinófilos no sangue no período basal (células/mcL) e FeNO no período basal (ppb) em VOYAGE**

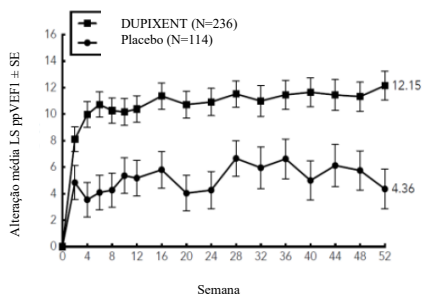


Melhorias significativas no percentual previsto de VEF1 foram observadas já na semana 2 e foram mantidas até a semana 52 no estudo VOYAGE.

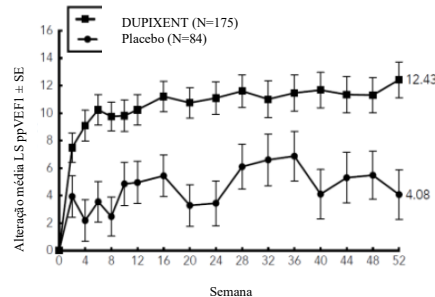
As melhorias no percentual previsto de VEF1 ao longo do tempo em VOYAGE são apresentadas na figura 16.

**Figura 16: Alteração média na linha de base do percentual previsto de pré-broncodilatador VEF1 (L) ao longo do tempo em VOYAGE (Eosinófilos no sangue no período basal  $\geq 150$  células/mcL ou FeNO  $\geq 20$  ppb, Eosinófilos no sangue no período basal  $\geq 300$  células/mcL e FeNO no período basal  $\geq 20$  ppb)**

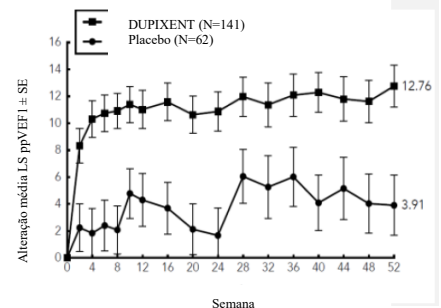
**Eosinófilos no sangue no período basal  $\geq 150$  células/mcL ou FeNO  $\geq 20$  ppb**



**Eosinófilos no sangue no período basal  $\geq 300$  células/mcL**



**FeNO no período basal  $\geq 20$  ppb**



No estudo VOYAGE, na população com inflamação tipo 2, o número médio anual de cursos de corticosteroides sistêmicos por asma foi reduzido em 59,3% em relação ao placebo (0,350 [IC 95%: 0,256, 0,477] contra 0,860 [IC 95%: 0,616, 1,200]). Na população definida por eosinófilos no período basal  $\geq 300$  células/mcL, a média anual do número total de cursos de corticosteroides sistêmicos devido à asma foi reduzida em 66,0% em relação ao placebo (0,274 [IC 95%: 0,188, 0,399] contra 0,806 [IC 95%: 0,563, 1,154]).

DUPIXENT melhorou o estado geral de saúde medido pela Escala Análoga Visual Juvenil de 5 Dimensões europeia (EQ-VAS) nas populações com inflamação tipo 2 e com contagem de eosinófilos de sangue no período basal de  $\geq 300$  células/mcL na semana 52; a diferença média de LS em relação ao placebo foi de 4,73 (IC95%: 1,18, 8,28) e 3,38 (IC95%: -0,66, 7,43), respectivamente.

DUPIXENT reduziu o impacto da asma do paciente pediátrico na qualidade de vida do cuidador medida pelo Questionário de Qualidade de Vida do Cuidador de Asma Pediátrica (PACQLQ) nas populações com inflamação tipo 2 e com contagem de eosinófilos de  $\geq 300$  células/mcL na Semana 52; a diferença média de LS em relação ao placebo foi de 0,47 (IC95%: 0,22, 0,72) e 0,50 (IC95%: 0,21, 0,79), respectivamente.

### Estudo de extensão de longo prazo (EXCURSION)

A eficácia de DUPIXENT, medida como um desfecho secundário, foi avaliada em 365 pacientes pediátricos com asma (6 a 11 anos de idade) no estudo de extensão de longo prazo (EXCURSION). Houve reduções sustentadas nas exacerbações que necessitaram hospitalização e/ou visitas à emergência e redução na exposição a corticosteroides orais sistêmicos. Melhora sustentada na função pulmonar foi observada em vários parâmetros, incluindo percentual predito do VEF<sub>1</sub>, percentual predito da CVF, relação VEF<sub>1</sub>/CVF e percentual predito do FEF 25-75%. Além disso, 75% dos pacientes alcançaram e/ou mantiveram a função pulmonar normal com a percentual predito do VEF<sub>1</sub> pré-broncodilatador  $> 80\%$  ao final da EXCURSION. A eficácia foi sustentada por uma duração cumulativa de tratamento de até 104 semanas (VOYAGE e EXCURSION).

### 2.3 Rinossinusite Crônica com pólipos nasais (RSCcPN)

O programa clínico de rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) incluiu dois estudos randomizados, duplo-cegos, de grupo paralelo, multicêntricos, controlados por placebo (SINUS-24 e SINUS-52) em 724 pacientes com 18 anos ou mais com histórico de uso de corticosteroides intranasais (INCS). Esses estudos incluíram pacientes com RSCcPN grave, que tinham realizado cirurgia sino-nasal anterior, ou previamente tratados com corticosteroides sistêmicos, ou que não eram elegíveis ao tratamento com corticosteroides sistêmicos, nos últimos 2 anos. O uso de corticosteroides sistêmicos ou a realização de cirurgia foram permitidos durante os estudos, a critério do investigador. No SINUS-24, um total de 276 pacientes foram randomizados para receber 300 mg de DUPIXENT (N = 143) ou placebo (N = 133) a cada duas semanas durante 24 semanas. No SINUS-52, 448 pacientes foram randomizados para receber 300 mg de DUPIXENT (N = 150) a cada duas semanas durante 52 semanas, 300 mg de DUPIXENT (N = 145) a cada duas semanas até a semana 24, seguidos por 300 mg de DUPIXENT a cada 4 semanas até semana 52 ou placebo (N = 153). Todos os pacientes apresentaram evidência de opacificação sinusal de Lund MacKay (LMK) através da tomografia computadorizada (TC) de seios nasais e 73% a 90% dos pacientes apresentaram opacificação completa dos seios. Os pacientes foram estratificados com base no histórico de cirurgia prévia e asma como comorbidade / doença respiratória exacerbada pelo uso de anti-inflamatório não

esteroidal (NSAID-ERD). Um total de 63% dos pacientes relatou cirurgia sinusal prévia, com um número médio de 2,0 cirurgias anteriores, 74% usaram corticosteroides sistêmicos nos 2 anos anteriores, com um número médio de 1,6 curso de corticoide sistêmico nos últimos 2 anos, 59% tinham asma como comorbidade e 28% apresentaram NSAID-ERD.

Os objetivos coprimários de eficácia foram: variação a partir da linha de base até a semana 24 na pontuação de pólipos nasais bilaterais endoscópicos (Nasal Polyps Score [NPS]; escala 0-8), executado por examinador cego, e da linha de base até a semana 24 para pontuação de congestão / obstrução nasal com média de 28 dias (Nasal Congestion; escala 0-3), conforme determinado pelos pacientes usando um diário. Para NPS, os pólipos de cada lado do nariz foram classificados em uma escala categórica (0 = sem pólipos; 1 = pequenos pólipos no meato médio que não atingem abaixo da borda inferior do corneto médio; 2 = pólipos que atingem abaixo da borda inferior do corneto médio; 3 = pólipos grandes atingindo a borda inferior do corneto inferior ou pólipos mediais ao corneto médio; 4 = pólipos grandes causando obstrução completa da cavidade nasal inferior). A pontuação total foi a soma das pontuações da direita e esquerda. A congestão nasal foi avaliada diariamente pelos pacientes em uma escala de gravidade categórica de 0 a 3 (0 = sem sintomas; 1 = sintomas leves; 2 = sintomas moderados; 3 = sintomas graves).

Em ambos os estudos, os principais objetivos secundários da semana 24 incluíram variação a partir da linha de base em: pontuação de LMK na TC; pontuação dos sintomas total (TSS), teste de identificação de odores da Universidade da Pensilvânia (UPSIT), perda diária de olfato e teste com resultado sino-nasal (SNOT-22). A pontuação de LMK na TC realizada através de tomografia computadorizada avaliou a opacificação de cada seio usando uma escala de 0 a 2 (0 = normal; 1 = opacificação parcial; 2 = opacificação total), obtendo uma pontuação máxima de 12 por lado e uma pontuação máxima total de 24 (maiores pontuações indicam maior opacificação). A função olfativa foi avaliada pelo UPSIT, que é um teste de 40 odores (pontuação de 0 a 40) usado para distinguir pacientes (leve [pontuação 31-34], moderado [pontuação 26-30], microsmia grave [pontuação 19- 25] ou anosmia [pontuação de 0 a 18]). No conjunto dos dois estudos, foi avaliada a redução na proporção de pacientes que fizeram uso de corticosteroide sistêmico e / ou realizaram cirurgia sino-nasal, bem como a melhora no VEF1 no subgrupo de asma. Os objetivos secundários adicionais incluíram o Questionário de Controle da Asma de 6 itens (ACQ-6) no subgrupo com asma como comorbidade.

As características demográficas e de linha de base desses 2 estudos são fornecidas na Tabela 20 abaixo.

**Tabela 20: Características demográficas e de linha de base dos estudos de RSCcPN**

Parâmetros	SINUS-24 (N=276)	SINUS-52 (N=448)
Média de Idade (anos) (SD)	50,49 (13,39)	51,95 (12,45)
% Homens	57,2	62,3
Média de duração da RSCcPN (anos) (SD)	11,11 (9,16)	10,94 (9,63)
Pacientes com número de cirurgia $\geq 1$ (%)	71,7	58,3
Pacientes que fizeram o uso de corticosteroides sistêmicos nos últimos 2 anos (%)	64,9	80,1
Média bilateral endoscópica de NPS <sup>a</sup> (SD), faixa 0–8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Média da pontuação <sup>a</sup> de congestão nasal (NC) (SD) faixa 0–3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Média da pontuação <sup>a</sup> de LMK na TC (SD), faixa 0–24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Média da pontuação <sup>a</sup> do teste de odores (UPSIT) (SD), faixa 0–40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Média da pontuação <sup>a</sup> de perda de olfato (AM), (SD) faixa 0–3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Média da pontuação <sup>a</sup> total do SNOT-22 (SD), faixa 0–110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Média da escala <sup>a</sup> de gravidade da rinosinusite (VAS), (SD) 0–10 cm	7,68 (2,05)	8,00 (2,08)
Média de eosinófilos no sangue (células/mcL) (SD)	437 (333)	431 (353)
Média total de IgE IU/mL (SD)	211,97 (275,73)	239,84 (341,53)
% Geral de histórico médico de doença atópica (doença inflamatória tipo 2)	75,4%	82,4%

Asma (%)	58,3	59,6
Média de VEF1 (L) (SD)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
Média prevista de VEF1 (%) (SD)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Média da pontuação <sup>a</sup> do ACQ-6 (SD)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
NSAID-ERD (%)	30,4	26,8

<sup>a</sup> Pontuações mais altas indicam maior gravidade da doença, exceto UPSIT, no qual pontuações mais altas indicam menor gravidade da doença; SD = desvio padrão; AM = manhã; NPS = pontuação de pólipos nasais; UPSIT = teste de identificação de odores da Universidade da Pensilvânia; SNOT-22 = teste de resultado sino-nasal de 22 itens; VAS = escala analógica visual; VEF1 = volume expiratório forçado em 1 segundo; ACQ-6 = Questionário de Controle de Asma-6; NSAID-ERD = doença respiratória exacerbada pelo uso anti-inflamatório não esteroidal.

### Respostas Clínicas (SINUS-24 e SINUS-52)

Os resultados dos objetivos primários e secundários nos estudos de RSCcPN estão apresentados na Tabela 21.

**Tabela 21: Resultados dos objetivos primários e secundários nos estudos de RSCcPN**

	SINUS -24					SINUS -52				
	Placebo (n=133)		DUPIXENT 300mg a cada 2 semanas (n=143)		Diferença da média dos LS vs. Placebo (95%CI)	Placebo (n=153)		DUPIXENT 300mg a cada 2 semanas (n=295)		Diferença da média dos LS vs. Placebo (95%CI)
<b>Objetivos primários na Semana 24</b>										
Pontuações	Média Inicial	Alteração da média dos LS	Média Inicial	Alteração da média dos LS		Média Inicial	Alteração da média dos LS	Média Inicial	Alteração da média dos LS	
NPS	5,86	0,17	5,64	-1,89	-2,06 (-2,43, -1,69)	5,96	0,10	6,18	-1,71	-1,80 (-2,10, -1,51)
NC	2,45	-0,45	2,26	-1,34	-0,89 (-1,07, -0,71)	2,38	-0,38	2,46	-1,25	-0,87 (-1,03, -0,71)
<b>Objetivos secundários chave na Semana 24</b>										
Pontuações	Média Inicial	Alteração da média dos LS	Média Inicial	Alteração da média dos LS		Média Inicial	Alteração da média dos LS	Média Inicial	Alteração da média dos LS	
Pontuação de LMK na TC	19,55	-0,74	18,55	-8,18	-7,44 (-8,35, -6,53)	17,65	-0,09	18,12	-5,21	-5,13 (-5,80, -4,46)
Pontuação total dos sintomas	7,28	-1,17	6,82	-3,77	-2,61 (-3,04, -2,17)	7,08	-1,00	7,30	-3,45	-2,44 (-2,87, -2,02)
UPSIT	14,44	0,70	14,68	11,26	10,56 (8,79, 12,34)	13,78	-0,81	13,53	9,71	10,52 (8,98, 12,07)
Perda de olfato	2,73	-0,29	2,70	-1,41	-1,12 (-1,31, -0,93)	2,72	-0,23	2,77	-1,21	-0,98 (-1,15, -0,81)
SNOT-22	50,87	-9,31	48,0	-30,43	-21,12 (-25,17, -17,06)	53,48	-10,40	51,02	-27,77	-17,36 (-20,87, -13,85)
VAS	7,96	-1,34	7,42	-4,54	-3,20 (-3,79, -2,60)	7,98	-1,39	8,01	-4,32	-2,93 (-3,45, -2,40)

Uma redução na pontuação indica melhoria, exceto UPSIT, em que um aumento indica melhora. NC = congestão nasal; NPS = pontuação de pólipos nasais; LMK = pontuação total de sinus de Lund-MacKay na TC; UPSIT = teste de identificação de odores da Universidade da Pensilvânia; SNOT-22 = teste de resultado sino-nasal de 22 itens; TSS = pontuação total de sintomas; VAS = escala analógica visual para rinosinusite.  
(todos p valor <0,0001, nominais para VAS).

Os resultados do estudo SINUS-52 na semana 52 estão apresentados na Tabela 22.

**Tabela 22: Resultados de eficácia da semana 52 no estudo SINUS-52**

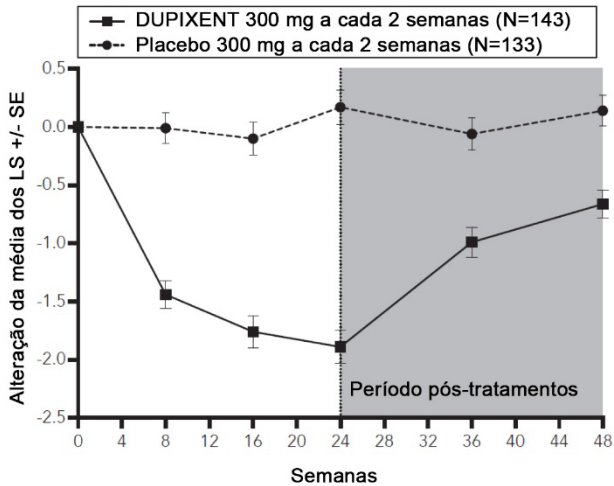
	Placebo (n=153)		DUPIXENT 300mg a cada 2 semanas (n=150)		Diferença da média dos LS vs. Placebo (95%CI)	DUPIXENT 300mg a cada 2 semanas - a cada 4 semanas (n=145)		Diferença da média dos LS vs. Placebo (95%CI)
	Média Inicial	Alteração da média dos LS	Média Inicial	Alteração da média dos LS		Média Inicial	Alteração da média dos LS	
NPS	5,96	0,15	6,07	-2,24	-2,40 (-2,77, -2,02)	6,29	-2,06	-2,21 (-2,59, -1,83)
NC	2,38	-0,37	2,48	-1,35	-0,98 (-1,17, -0,79)	2,44	-1,48	-1,10 (-1,29, -0,91)
Pontuação de LMK na TC	17,65	0,11	18,42	-6,83	-6,94 (-7,87, -6,01)	17,81	-5,60	-5,71 (-6,64, -4,77)
Pontuação total dos sintomas	7,08	-0,94	7,31	-3,79	-2,85 (-3,35, -2,35)	7,28	-4,16	-3,22 (-3,73, -2,72)
UPSIT	13,78	-0,77	13,46	9,53	10,30 (8,50, 12,10)	13,60	9,99	10,76 (8,95, 12,57)
Perda de olfato	2,72	-0,19	2,81	-1,29	-1,10 (-1,31, -0,89)	2,73	-1,49	-1,30 (-1,51, -1,09)
SNOT-22	53,48	-8,88	50,16	-29,84	-20,96 (-25,03, -16,89)	51,89	-30,52	-21,65 (-25,71, - 17,58)
VAS	7,98	-0,93	8,24	-4,74	-3,81 (-4,46, -3,17)	7,78	-4,39	-3,46 (-4,10, -2,81)

Uma redução na pontuação indica melhoria, exceto UPSIT, em que um aumento indica melhora. NC = congestão nasal; NPS = pontuação de pólipos nasais; LMK = pontuação total de sinus de Lund-MacKay na TC; UPSIT = teste de identificação de odores da Universidade da Pensilvânia; SNOT-22 = teste de resultado sino-nasal de 22 itens; TSS = score total de sintomas; VAS = escala analógica visual para rinosinusite.  
(todos p-valor <0,0001, nominais para VAS).

Foi observada uma eficácia clínica estatisticamente significativa no SINUS-24 em relação à melhoria na pontuação da endoscopia bilateral NPS na semana 24. No período pós-tratamento quando os pacientes estavam sem dupilumabe, o efeito do tratamento diminuiu ao longo do tempo (vide Figura 17).

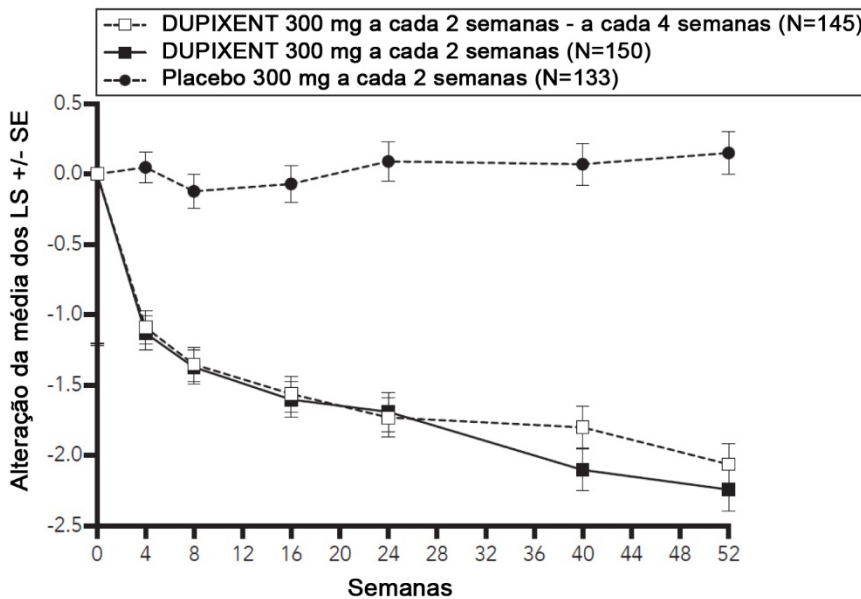


**Figura 17. Alteração da média dos LS da linha de base na pontuação de pólipos nasais bilateral (NPS) até a Semana 48 na população ITT no estudo SINUS-24**



Resultados clínicos estatisticamente significativos também foram observados no SINUS-52 na semana 24 e 52, com uma melhoria progressiva ao longo do tempo (vide Figura 18).

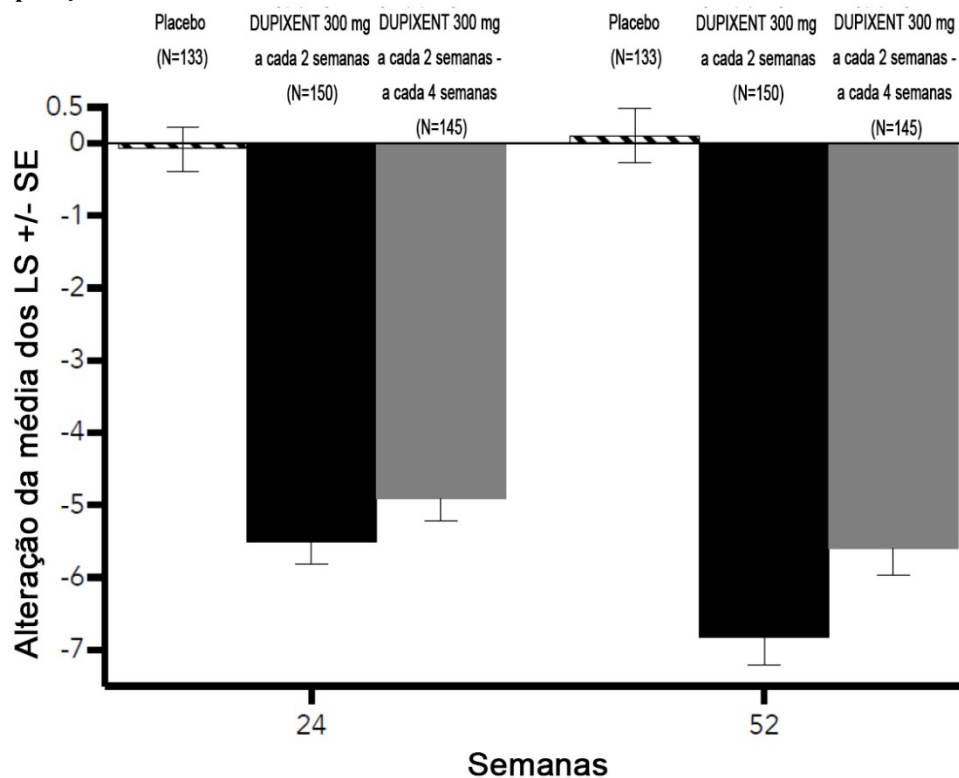
**Figura 18. Alteração da média dos LS da linha de base na pontuação de pólipos nasais bilateral (NPS) até a semana 52 na população ITT de SINUS-52**



Também foi observada uma diminuição significativa na pontuação de LMK na tomografia computadorizada no estudo SINUS-52 na semana 24, com melhora adicional na semana 52 (veja a Figura 19). Resultados semelhantes foram observados no estudo SINUS-24 na semana 24.



**Figura 19. Alteração da média dos LS da linha de base na pontuação de LMK na TC, na semana 24 e 52, na população ITT de SINUS-52**



Em ambos os estudos foi observado melhora significativa na congestão nasal (NC) e melhora da grave perda diária do olfato desde a primeira avaliação, na semana 4. A diferença da média dos mínimos quadrados (LS) para NC na semana 4 no grupo DUPIXENT versus placebo foi de -0,41 (IC 95%: -0,52, -0,30) no SINUS-24 e -0,37 (IC 95%: -0,46, -0,27) no SINUS-52. A diferença da média dos LS para perda de olfato na semana 4 no grupo DUPIXENT versus placebo foi de -0,34 (IC95%: -0,44, -0,25) no SINUS-24 e -0,31 (IC 95%: -0,41, -0,22) no SINUS-52.

Observou-se melhora no pico de fluxo inspiratório nasal (NPIF) no SINUS-24 e SINUS-52 na semana 24. A diferença da média dos LS no grupo dupilumabe versus placebo foi de 40,4 L / min (IC95%: 30,4, 50,4) e 36,6 L / min (IC 95%: 28,0, 45,3), respectivamente.

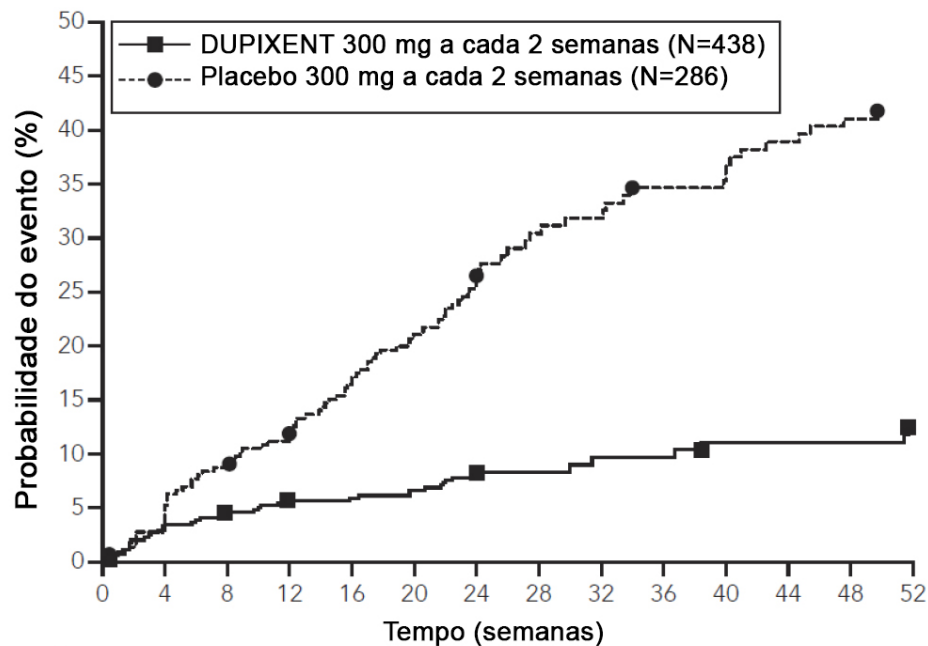
Foi observada uma redução na proporção de pacientes com anosmia de 74% na linha de base para 24% na semana 24 no grupo DUPIXENT do estudo SINUS-24, em comparação com nenhuma alteração (78% nos dois pontos de coleta) no grupo placebo. Foi observada uma redução na proporção de indivíduos com anosmia de 79% na linha de base para 30% na semana 24 no grupo DUPIXENT do SINUS-52 em comparação com nenhuma alteração (77% nos dois momentos) no grupo do placebo.

No SINUS-24, entre os pacientes com pontuação VAS de rinossinusite > 7 no início do estudo, uma porcentagem maior de pacientes diminuiu o VAS para uma categoria não grave ( $\leq 7$ ) no grupo dupilumabe em comparação com o grupo placebo (83,3% versus 39,4%) na semana 24. No SINUS-52, entre os pacientes com pontuação inicial de VAS de rinossinusite > 7, na semana 24, uma porcentagem maior de pacientes apresentou VAS em uma categoria não grave ( $\leq 7$ ) no grupo dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas comparado com o grupo placebo (75,0% versus 39,3%).

Na análise combinada pré-especificada ajustada à multiplicidade de ambos os estudos, o tratamento com DUPIXENT resultou em redução significativa do uso sistêmico de corticosteroides e da necessidade de cirurgia sino-nasal versus placebo (FC de 0,24; IC95%: 0,17, 0,35) (vide Figura 20). A proporção de pacientes que necessitaram de corticosteroides sistêmicos foi reduzida em 74% (FC de 0,26; IC 95%: 0,18, 0,38). O número total de períodos de uso de corticosteroides sistêmicos por ano foi reduzido em 75% (RR de 0,25; IC 95%: 0,17, 0,37).

A dose média anual de corticosteroides sistêmicos prescritos individualmente (em mg) durante o período de tratamento foi 71% menor no grupo de dupilumabe em comparação com o grupo placebo (60,5 [531,3] mg versus 209,5 [497,2] mg, respectivamente). A proporção de pacientes que necessitaram de cirurgia foi reduzida em 83% (FC de 0,17; IC 95%: 0,07, 0,46).

**Figura 20. Curva de Kaplan Meier pelo tempo para o uso do primeiro corticosteroide sistêmico e/ou cirurgia sino-nasal durante o período de tratamento - população ITT [SINUS-24 e SINUS-52 reunidos]**

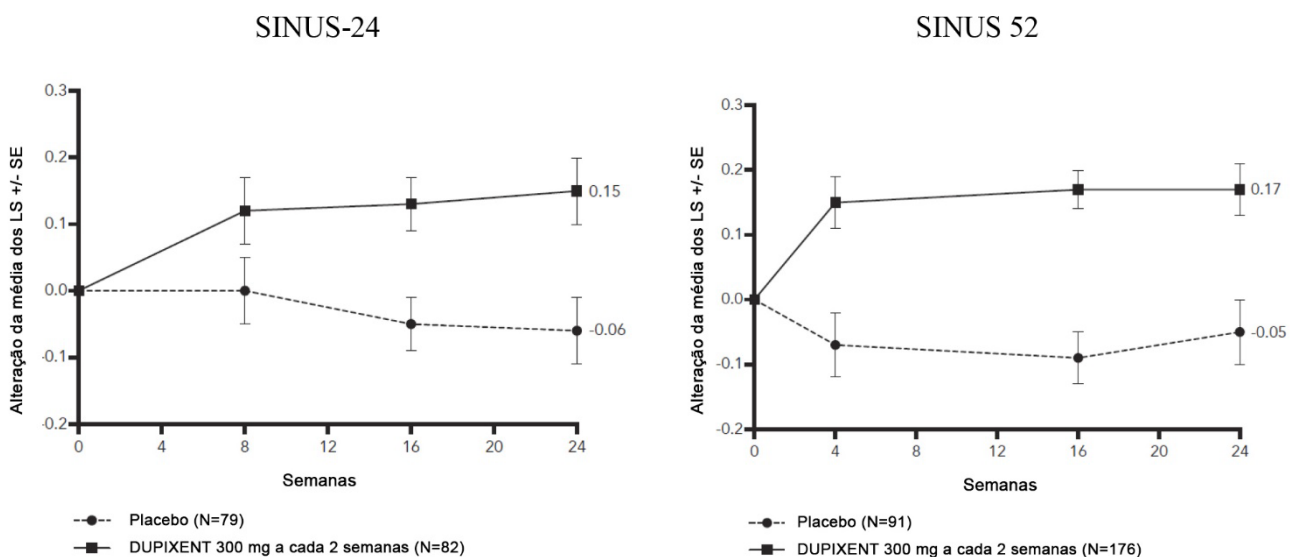


	Número em risco					
DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	438	416	411	376	129	100
Placebo 300 mg a cada 2 semanas	286	260	253	187	93	61

Em pacientes com asma como comorbidade, foi observada melhora significativa no VEF1 pré-broncodilatador na Semana 24 no grupo ajustado por multiplicidade pré-especificado nos dois estudos, independentemente dos níveis iniciais de eosinófilos no sangue. A alteração da média dos LS inicial no VEF1 na semana 24 para o DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas foi de 0,14 vs -0,07 L para placebo, para uma diferença de 0,21 L (IC 95%: 0,13, 0,29).

Além disso, foram observadas melhorias no VEF1 desde a primeira avaliação pós-linha de base, na Semana 8 do SINUS-24 e na Semana 4 no SINUS-52 (veja a Figura 21).

**Figura 21. Alteração da média dos LS da linha de base no VEF1 (L) por visita de pacientes com asma até a semana 24 - população ITT**



Melhorias no ACQ-6 em pacientes com asma como comorbidade foram observadas em ambos os estudos. A resposta foi definida como uma melhora de 0,5 ou mais na pontuação. No SINUS-24, na semana 24, a diferença da média dos LS no grupo DUPIXENT versus placebo foi de -0,76 (IC 95%: -1,00 a -0,51). No SINUS-52, na semana 52, a diferença da média dos LS no grupo DUPIXENT versus placebo foi de -0,94 (IC 95%: -1,19, -0,69).

A taxa de resposta do ACQ-6 para DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas no SINUS-24 na semana 24 foi de 56% versus 28% no placebo (razão 3,17; IC95%: 1,65, 6,09). A taxa de resposta do ACQ-6 para DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas no SINUS-52 foi de 46% versus 14% no placebo na semana 52 (razão 7,02; IC95%: 3,10, 15,90).

Em pacientes com NSAID-ERD, os efeitos de DUPIXENT nos objetivos primários de NPS e NC e no objetivo secundário principal de pontuação de LMK na tomografia computadorizada foram consistentes com os observados na população geral de RSCcPN.

## 2.4 Prurigo Nodular

O programa de desenvolvimento de Prurigo Nodular (PN) incluiu dois estudos de 24 semanas randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, multicêntricos, de grupos paralelos (PRIME e PRIME2) em 311 pacientes com 18 anos de idade ou mais com prurido grave (WI-NRS  $\geq 7$  em uma escala de 0 a 10) e maior ou igual a 20 lesões nodulares cuja doença não foi adequadamente controlada com terapias tópicas de prescrição ou quando essas terapias não eram aconselháveis. PRIME e PRIME2 avaliaram o efeito do DUPIXENT na melhora do prurido, bem como seu efeito nas lesões de PN, Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI), Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) e dor na pele.

Nesses dois estudos, os pacientes receberam 600 mg de DUPIXENT por via subcutânea (duas injeções de 300 mg) no dia 1, seguidos de 300 mg uma vez a cada duas semanas (Q2W) por 24 semanas, ou placebo correspondente.

Nesses estudos, a média de idade foi de 49,5 anos, o peso médio foi de 71,3 kg, 65,3% dos pacientes eram do sexo feminino, 56,6% eram brancos, 6,1% eram negros e 34,1% eram asiáticos. Na linha de base, o WI-NRS médio foi de 8,5, 66,3% tinham 20 a 100 nódulos (moderado), 33,7% tinham mais de 100 nódulos (grave), 99,7% receberam terapias tópicas anteriores, 17,4% receberam corticosteroides sistêmicos anteriores, 20,6% receberam imunossupressores não esteroidais sistêmicos prévios e 2,6% receberam gabapentinóides prévios. Onze por cento dos pacientes estavam tomando doses estáveis de antidepressivos no início do estudo e foram instruídos a continuar tomando esses medicamentos durante o estudo. Quarenta e três por cento tinham história de atopia (definida como história médica de DA, rinite/rinoconjuntivite alérgica, asma ou alergia alimentar).

O WI-NRS é composto por um único item, avaliado em uma escala de 0 (“sem coceira”) a 10 (“pior coceira imaginável”). Os participantes foram solicitados a avaliar a intensidade de seu pior prurido (coceira) nas últimas 24 horas usando esta escala. A IGA PN-S é uma escala que mede o número aproximado de nódulos usando uma escala de 5 pontos de 0 (pele sem lesões) a 4 (grave).

O desfecho primário de eficácia foi a proporção de pacientes com melhora (redução) em WI NRS em  $\geq 4$  pontos. Os principais desfechos secundários incluíram a proporção de participantes com IGA PN-S 0 ou 1 (o equivalente a 0-5 nódulos) e a proporção de indivíduos que obtiveram resposta em WI-NRS e IGA PN-S de acordo com os critérios descritos acima.

Os resultados de eficácia para PRIME e PRIME2 são apresentados na Tabela 23 e nas Figuras 22 e 23.

**Tabela 23: Resultados dos desfechos primários e secundários no PRIME e PRIME2**

	PRIME			PRIME2		
	Placebo (N=76)	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas (N=75)	Diferença (IC 95%) para DUPIXENT vs. Placebo	Placebo (N=82)	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas (N=78)	Diferença (IC 95%) para DUPIXENT vs. Placebo
Proporção de pacientes com melhora (redução) no WI-NRS em $\geq 4$ pontos da linha de base na semana 24 (desfecho primário no PRIME) <sup>b</sup>	18,4%	60,0%	42,7% (27,76; 57,72)	19,5%	57,7%	42,6% (29,06; 56,08)

Proporção de pacientes com melhora (redução) no WI-NRS em $\geq 4$ pontos da linha de base na semana 12. (Desfecho primário no PRIME2) <sup>b</sup>	15,8% <sup>a</sup>	44,0% <sup>a</sup>	29,2% (14,49; 43,81) <sup>a</sup>	22,0%	37,2%	16,8% (2,34; 31,16)
Proporção de pacientes com IGA PN-S 0 ou 1 na semana 24. <sup>b</sup>	18,4%	48,0%	28,3% (13,41; 43,16)	15,9%	44,9%	30,8% (16,37; 45,22)
Proporção de pacientes com uma melhora (redução) no WI-NRS em $\geq 4$ pontos desde o início até a Semana 24 e um IGA PN-S 0 ou 1 na Semana 24. <sup>b</sup>	9,2%	38,7%	29,6% (16,42; 42,81)	8,5%	32,1%	25,5% (13,09; 37,86)
% de alteração da linha de base em WI-NRS na semana 24 (SE)	-22,22 (5,74)	-48,89 (5,61)	-26,67 (-38,44; -14,90)	-36,18 (6,21)	-59,34 (6,39)	-23,16 (-33,81; -12,51)
Alteração da linha de base no DLQI na semana 24 (SE)	-5,77 (1,05)	-11,97 (1,02)	-6,19 (-8,34; -4,05)	-6,77 (1,18)	-13,16 (1,21)	-6,39 (-8,42; -4,36)
Alteração da linha de base na dor na pele-NRS na semana 24 (SE) <sup>c</sup>	-2,16 (0,44)	-4,33 (0,43)	-2,17 (-3,07; -1,28)	-2,74 (0,51)	-4,35 (0,53)	-1,61 (-2,49; -0,73)
Alteração da linha de base na HADS na semana 24 (SE) <sup>c</sup>	-2,02 (0,94)	-4,62 (0,93)	-2,60 (-4,52; -0,67)	-2,59 (1,03)	-5,55 (1,06)	-2,96 (-4,73; -1,19)

<sup>a</sup> Não ajustado para multiplicidade em PRIME.

<sup>b</sup> Indivíduos que receberam tratamento de resgate mais cedo ou tiveram dados ausentes foram considerados como não respondedores.

<sup>c</sup> Os indivíduos que receberam tratamento de resgate mais cedo ou descontinuaram devido à falta de eficácia foram imputados usando a pior observação realizada; outros dados ausentes foram imputados usando imputação múltipla.

O início da ação na mudança da linha de base no WI-NRS, definido como o primeiro ponto de tempo em que a diferença do placebo foi e permaneceu significativa ( $p$  nominal  $<0,05$ ) na média semanal do WI-NRS diário, foi observado já na Semana 3 no PRIME (Figura 22a) e Semana 4 no PRIME2 (Figura 22b).

**Figura 22. Alteração percentual média de LS desde a linha de base em WI-NRS em PRIME e PRIME2 até a Semana 24.**

Fig 22a. PRIME

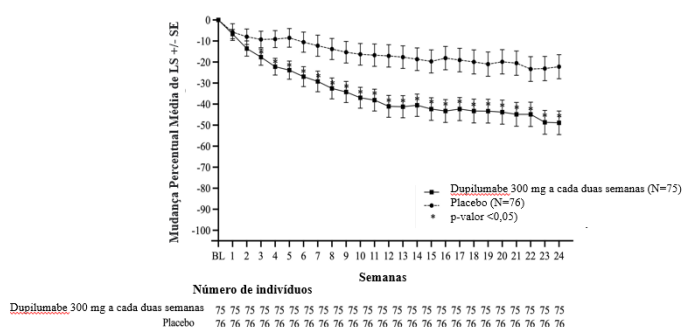
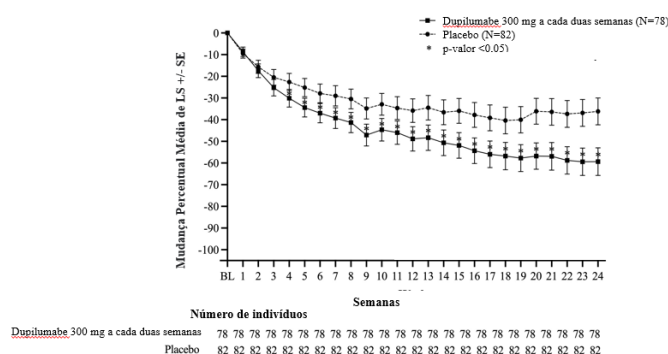


Fig 22b. PRIME2



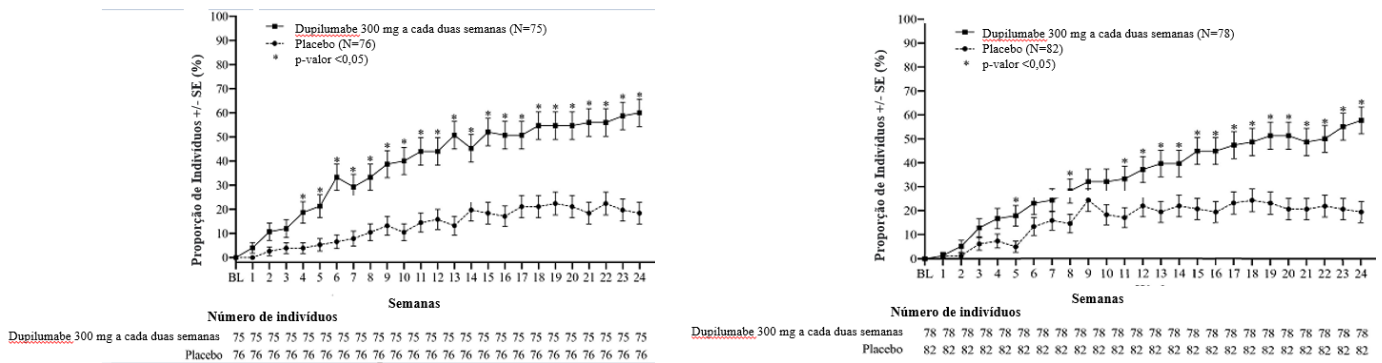
Uma proporção maior de pacientes experimentou melhorias de WI-NRS de  $\geq 4$  pontos da linha de base nas semanas 4 e 11 no grupo dupilumabe em comparação com o grupo placebo em PRIME (Figura 23a nominal  $p < 0,007$ ) e PRIME2

(Figura 23b nominal  $p < 0,013$ ), respectivamente, e essa diferença permaneceu significativa durante todo o período de tratamento.

**Figura 23. Proporção de pacientes com WI-NRS  $\geq 4$  pontos de melhora ao longo do tempo no PRIME e PRIME2**

Fig 23a. PRIME

Fig 23b. PRIME2



Os efeitos do tratamento tanto no prurido quanto nas lesões em subgrupos (peso, idade, sexo, raça, histórico médico de atopia, uso prévio de imunossuppressores e neuromoduladores e tratamento concomitante com CST) foram consistentes com os resultados na Semana 24 na população geral do estudo.

## 2.5 Esofagite Eosinofílica

O programa de desenvolvimento de esofagite eosinofílica (EEO) incluiu um protocolo de três partes (TREET) que consiste em dois estudos separados de tratamento de 24 semanas, randomizados, duplo-cegos, de grupos paralelos, multicêntricos, controlados por placebo e (TREET Parte A e TREET Parte B) em pacientes adultos e pediátricos de 12 a 17 anos de idade, excluindo pacientes  $< 40$  kg. Em ambas as partes, os pacientes precisavam ter  $\geq 15$  eosinófilos intraepiteliais por campo de alta potência (eos/hpf) após um curso de pelo menos 8 semanas de um inibidor de bomba de prótons (IBP) de alta dose antes ou durante o período de triagem e uma pontuação do Questionário de Sintomas de Disfagia (QSD)  $\geq 10$  em uma escala de 0 a 84. Os pacientes foram estratificados com base na idade no momento da consulta de triagem (12 a 17 anos de idade vs. 18 anos ou mais) e uso de IBP na randomização. O TREET Parte A foi realizado primeiro. O TREET Parte B foi aberto após o encerramento da inclusão de pacientes no TREET Parte A. Os pacientes que completaram as 24 semanas do período de tratamento duplo-cego nas Partes A ou B tiveram a opção de serem incluídos em um estudo de extensão de tratamento ativo de 28 semanas (TREET Parte C).

Na Parte A, um total de 81 pacientes, dos quais 61 eram adultos e 20 eram pacientes pediátricos de 12 a 17 anos de idade, foram randomizados para receber 300 mg de DUPIXENT todas as semanas (N=42) ou placebo (N=39). Na Parte B, um total de 240 pacientes, dos quais 161 eram adultos e 79 eram pacientes pediátricos de 12 a 17 anos de idade, foram randomizados para receber 300 mg de DUPIXENT a cada semana (N=80), 300 mg de DUPIXENT a cada duas semanas (N = 81; o regime de dosagem de 300 mg a cada duas semanas não é aprovado para EEO) ou placebo (N = 79). Na Parte C, todos os pacientes que participaram anteriormente da Parte A receberam 300 mg de DUPIXENT (N=77) todas as semanas. Dos pacientes que participaram anteriormente da Parte B, aqueles que receberam DUPIXENT na Parte B continuaram seu regime de dosagem na Parte C e aqueles que receberam placebo foram randomizados para qualquer regime de dosagem por mais 28 semanas. O resgate com corticosteroides tópicos sistêmicos e/ou deglutidos ou dilatação esofágica de emergência foi permitido durante o estudo, a critério do investigador.

Na Parte A, um total de 74,1% dos pacientes randomizados tinha histórico de uso prévio de corticosteroides tópicos deglutidos para o tratamento de EEO e 43,2% tinham histórico de dilatação esofágica prévia. Na Parte B, um total de 73,3% dos pacientes randomizados tinha história de uso prévio de corticosteroides tópicos deglutidos para o tratamento de EEO e 35,4% tinham histórico de dilatação esofágica prévia.

Os desfechos de eficácia coprimários em ambos os estudos foram a proporção de pacientes que atingiram remissão histológica definida como pico de contagem de eosinófilos intraepiteliais no tecido esofágico  $\leq 6$  eos/hpf na Semana 24 e a alteração absoluta na pontuação QSD relatada pelo paciente desde a linha de base até a Semana 24. Os desfechos secundários incluíram alteração da linha de base no seguinte: alteração percentual no pico de contagem de eosinófilos intraepiteliais no tecido esofágico (eos/hpf), alteração absoluta na pontuação de grau médio do Histology Scoring System

(EoEHSS), alteração absoluta na pontuação de estágio médio da EoEHSS, alteração absoluta no EoE-Endoscopic Reference Score (EoE-EREFS), e proporção de pacientes que atingem o pico de contagem de eosinófilos intraepiteliais esofágicos <15 eos/hpf.

As características demográficas e de linha de base do TREET Partes A e B são fornecidas na Tabela 22.

**Tabela 24: Características demográficas e de linha de base (TREET Partes A e B)**

Parâmetro	TREET Parte A (N=81)	TREET Parte B (N=240)
Idade (anos), média (DP)	31.5 (14.3)	28.1 (13.1)
% Masculina	60.5	63.8
% Branca	96.3	90.4
Peso (kg), média (DP)	77.8 (21.0)	76.2 (20.6)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), média (DP)	26.1 (6.3)	25.7 (6.2)
Duração da EEO (anos), média (DP)	5.01 (4.3)	5.57 (4.8)
Uso prévio de esteroide tópico ingerido (%)	74.1	73.3
Dilatações esofágicas prévias (%)	43.2	35.4
Uso de IBP na randomização (%)	67.9	72.5
Dieta de eliminação de alimentos na triagem (%)	40.7	37.1
QSD (0-84 <sup>a</sup> ), média (DP)	33.6 (12.4)	36.7 (11.2)
Pico de contagem de eosinófilos (EOS) intraepiteliais esofágicos de 3 regiões, média (DP)	89.3 (48.3)	87.1 (45.8)
Média de eosinófilos (EOS) intraepiteliais esofágicos de 3 regiões, média (DP)	64.3 (37.6)	60.5 (32.9)
Pontuação do grau EoEHSS [0-3 <sup>a</sup> ], média (DP)	1.3 (0.4)	1.3 (0.4)
Pontuação do estágio EoEHSS [0-3 <sup>a</sup> ], média (DP)	1.3 (0.4)	1.3 (0.3)
Pontuação total EREFS [0-18 <sup>a</sup> ], média (DP)	6.3 (2.8)	7.2 (3.2)

<sup>a</sup> Pontuações mais altas indicam maior gravidade da doença  
DP = desvio padrão

Os resultados para TREET Partes A e B são apresentados na Tabela 23.

**Tabela 25: Resultados de eficácia de DUPIXENT na semana 24 em pacientes a partir de 12 anos de idade com EEO (TREET Partes A e B)**

	TREET Parte A			TREET Parte B		
	DUPIXENT 300 mg a cada semana (QW)  N = 42	Placebo  N = 39	Diferença vs. Placebo (95% IC) <sup>d</sup>	DUPIXENT 300 mg a cada semana (QW)  N = 80	Placebo  N = 79	Diferença vs. Placebo (95% IC) <sup>d</sup>
<b>Desfechos coprimários</b>						
Proporção de pacientes que atingem remissão histológica (pico de contagem de eosinófilos intraepiteliais esofágicos ≤6 eos/hpf), n (%)	25 (59,5)	2 (5,1)	55,3 (39,58; 71,04)	47 (58,8)	5 (6,3)	53,5 (41,20; 65,79)
Alteração absoluta da linha de base na pontuação de QSD (0-84 <sup>a</sup> ), média do LS (SE)	-21,92 (2,53)	-9,60 (2,79)	-12,32 (-19,11; -5,54)	-23,78 (1,86)	-13,86 (1,91)	-9,92 (-14,81; -5,02)
<b>Desfechos secundários</b>						



Alteração percentual da linha de base no pico de contagem de eosinófilos intraepiteliais esofágicos, média do LS (SE)	-71,24 (6,95)	-2,98 (7,60)	-68,26 (-86,90; -49,62)	-80,24 (8,34)	8,38 (10,09)	-88,62 (-112,19; 65,05)
Alteração absoluta desde a linha de base na pontuação média do escore EoEHSS (0-3 <sup>b</sup> ), média do LS (SE)	-0,76 (0,06)	-0,00 (0,06)	-0,76 (-0,91; -0,61)	-0,83 (0,04)	-0,15 (0,05)	-0,682 (-0,79; -0,57)
Alteração absoluta da linha de base na pontuação média do estágio EoEHSS (0-3 <sup>b</sup> ), média do LS (SE)	-0,75 (0,06)	-0,01 (0,06)	-0,74 (-0,88; -0,60)	-0,80 (0,04)	-0,13 (0,04)	-0,672 (-0,78; -0,57)
Alteração absoluta da linha de base em EoE-EREFS (0-18 <sup>c</sup> ), média do LS (SE)	-3,2 (0,41)	-0,3 (0,41)	-2,9 (-3,91; -1,84)	-4,5 (0,36)	-0,6 (0,38)	-3,8 (-4,77; -2,93)
Proporção de pacientes que atingiram o pico de contagem de eosinófilos intraepiteliais esofágicos de <15 eos/hpf, n (%)	27 (64,3)	3 (7,7)	57 (41,69; 73,33)	66 (82,5)	6 (7,6)	74,9 (64,25; 85,5)

<sup>a</sup> As pontuações totais quinzenais de QSD variam de 0 a 84; pontuações mais altas indicam maior frequência e gravidade da disfagia

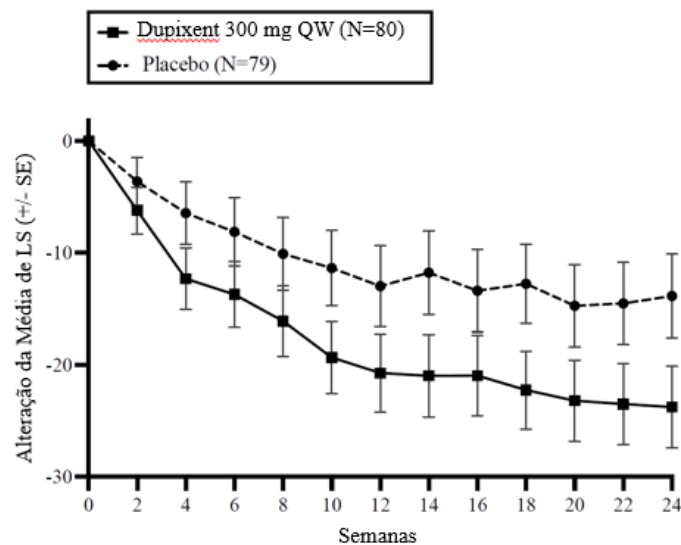
<sup>b</sup> As pontuações de EoEHSS variam de 0 a 3; pontuações mais altas indicam maior gravidade e extensão das anormalidades histológicas

<sup>c</sup> As pontuações gerais de EoE-EREFS variam de 0 a 18; pontuações mais altas indicam piores achados endoscópicos inflamatórios e de remodelação

<sup>d</sup> A diferença média do LS para desfechos contínuos e diferença absoluta em proporções para desfechos categóricos

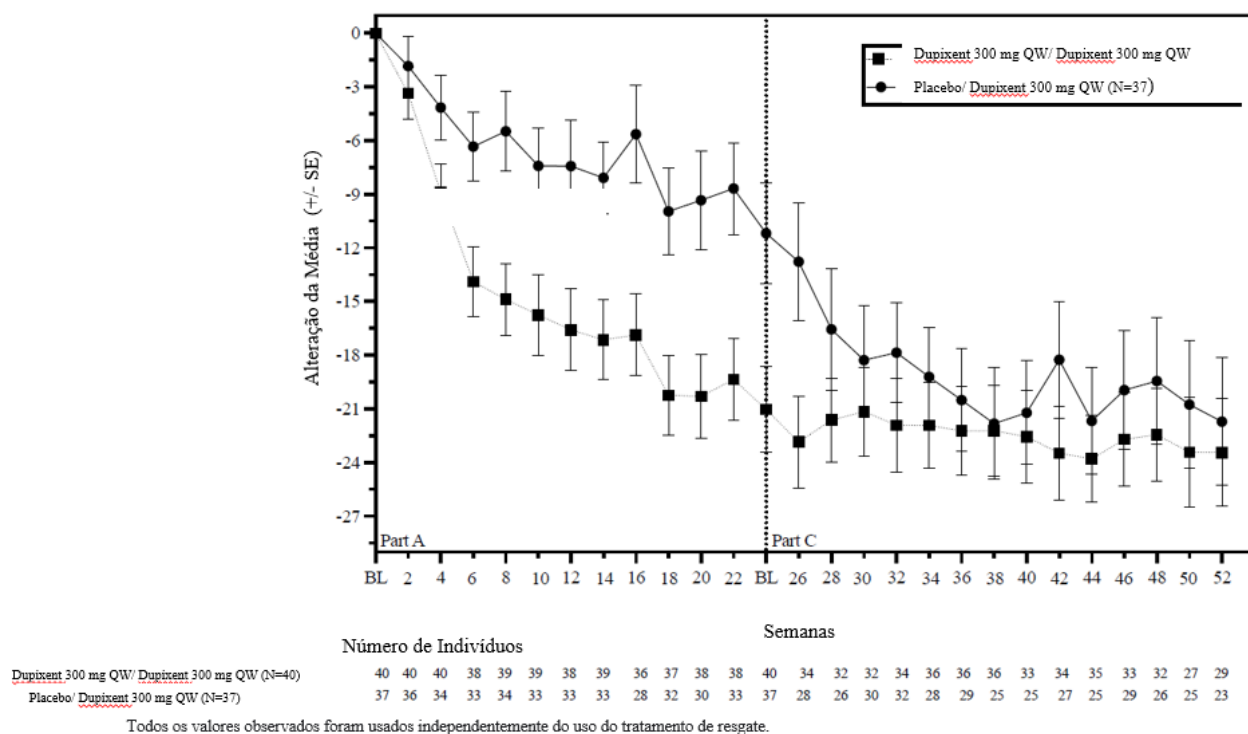
Nas Partes A e B, uma proporção maior de pacientes randomizados para DUPIXENT alcançou remissão histológica (pico de contagem de eosinófilos intraepiteliais esofágicos de  $\leq 6$  eos/hpf) em comparação ao placebo. O tratamento com DUPIXENT também resultou em uma melhora significativa na alteração da média do LS na pontuação do QSD em comparação com o placebo já na Semana 4 e foi mantida até a Semana 24 (TREET Parte B; Figura 21).

**Figura 24. Alteração da média do LS da linha de base na pontuação QSD ao longo do tempo em pacientes a partir de 12 anos de idade com EEO (TREET Parte B)**



As melhorias observadas após 24 semanas de tratamento com DUPIXENT 300 mg a cada semana (QW) na Parte A foram mantidas por 52 semanas (TREET Partes A e C; Figura 22). A proporção de pacientes com remissão histológica observada após 24 semanas de tratamento na Parte A foi mantida por 52 semanas na Parte C. Da mesma forma, outras melhorias histológicas e endoscópicas foram mantidas por 52 semanas.

**Figura 25. Alteração na média da linha de base na pontuação do QSD ao longo do tempo em pacientes a partir de 12 anos de idade com EEO (TREET Partes A e C)**



Consistente com a melhora na pontuação total do QSD no TREET Parte A e Parte B, melhorias nominalmente significativas foram observadas na semana 24 em comparação com placebo na dor relacionada à disfagia (pontuação de dor QSD), qualidade de vida relacionada à saúde QoL (EoE-IQ) e a frequência de outros sintomas não disfágicos (EoE-SQ).

### População pediátrica

#### - Dermatite atópica

A segurança e eficácia de dupilumabe foram estabelecidas em pacientes pediátricos com 6 meses de idade a mais velhos com dermatite atópica moderada a grave. A administração de DUPIXENT nessa faixa etária é suportada pelos estudos AD-1526 que incluiu 251 adolescentes com idades de 12 a 17 anos com dermatite atópica moderada a grave, estudo AD-1652 que incluiu 367 pacientes com idades de 6 a 11 anos com dermatite atópica grave e estudo AD-1539 que incluiu 162 crianças com idades de 6 meses a 5 anos com dermatite atópica moderada a grave. O uso é fundamentado pelo estudo AD-1434, que incluiu 823 pacientes pediátricos com idades de 6 meses a 17 anos, incluindo 275 adolescentes, 368 crianças de 5 a 11 anos de idade e 180 crianças de 6 meses a 5 anos de idade. O uso é fundamentado pelo estudo AD-1924, que incluiu 27 pacientes adolescentes com idade de 12 a 17 anos com dermatite atópica de mãos e pés moderada a grave. A segurança e eficácia foram, de forma geral, consistentes entre as crianças de 6 meses a 5 anos de idade, 6 a 11 anos de idade, adolescentes (12 a 17 anos de idade) e pacientes adultos com dermatite atópica (vide "9. REAÇÕES ADVERSAS" e "2. RESULTADOS DE EFICÁCIA"). A segurança e eficácia em pacientes pediátricos (<6 meses de idade) com dermatite atópica não foram estabelecidas.

#### - Asma



### - Adolescentes (12 a 17 anos de idade)

Um total de 107 adolescentes com idade entre 12 e 17 anos com asma moderada a grave foram incluídos no estudo QUEST e receberam 200 mg (N = 21) ou 300 mg (N = 18) de dupilumabe (ou placebo correspondente a 200 mg [N = 34] ou 300 mg [N = 34]) a cada duas semanas. A eficácia em relação às exacerbações da asma grave e à função pulmonar foi observada em adolescentes e adultos. Para ambas as doses, de 200 mg e 300 mg a cada duas semanas, foram observadas melhorias significativas no VEF1 (alteração da média dos LS desde o início do estudo, na semana 12) (0,36 L e 0,27 L, respectivamente). Para a dose de 200 mg a cada duas semanas, os pacientes tiveram uma redução na taxa de exacerbações graves que foi consistente com a dos adultos. O perfil de eventos adversos em adolescentes foi geralmente semelhante à dos adultos (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

A segurança e eficácia a longo prazo do DUPIXENT foram avaliadas em 89 pacientes adolescentes que participaram em um estudo de extensão aberto com asma moderada a grave (TRAVERSE). Neste estudo, os pacientes foram acompanhados por até 96 semanas, resultando em 99 pacientes-ano de exposição cumulativa ao DUPIXENT. O perfil de segurança do DUPIXENT no TRAVERSE foi consistente com o perfil de segurança observado nos estudos pivotais de asma em até 52 semanas de tratamento. Não foram identificadas reações adversas adicionais. Neste estudo, o benefício clínico de DUPIXENT, incluindo redução de exacerbações e melhora da função pulmonar observada nos estudos pivotais de asma, foi sustentado até 96 semanas.

### - Crianças de 6 a 11 anos

Um total de 408 crianças de 6 a 11 anos com asma moderada a grave foram inscritas no estudo VOYAGE, que avaliou doses de 100 mg a cada duas semanas e 200 mg a cada duas semanas. A eficácia de DUPIXENT 300 mg a cada quatro semanas em crianças de 6 a 11 anos é extrapolada da eficácia de 100 mg e 200 mg a cada 2 semanas no VOYAGE e 200 mg e 300 mg a cada duas semanas em adultos e adolescentes (QUEST). Os pacientes que completaram o período de tratamento do estudo VOYAGE puderam participar do estudo de extensão aberto (EXCURSION). Quatorze pacientes ( $\geq 15$  a  $< 30$  kg) de 365 pacientes foram expostos a 300 mg a cada quatro semanas neste estudo e o perfil de segurança foi semelhante ao observado no VOYAGE.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Mecanismo de ação

DUPIXENT é um anticorpo monoclonal IgG4 recombinante humano que inibe a sinalização da interleucina-4 e interleucina-13 ligando-se especificamente à subunidade IL-4R $\alpha$  compartilhada pelos complexos de receptores IL-4 e IL-13. DUPIXENT inibe a sinalização da IL-4 através do receptor Tipo I (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c) e ambas as sinalizações IL-4 e IL-13 através do receptor Tipo II (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ).

IL-4 e IL-13 são citocinas importantes do Tipo 2 (incluindo Th2) envolvidas na doença atópica.

DUPIXENT normaliza o perfil de expressão de RNA de biópsias esofágicas, incluindo genes relacionados à inflamação tipo 2, eosinófilos e outras vias biológicas envolvidas na EEO (como proliferação celular, função de barreira, fibrose e remodelação).

### Propriedades Farmacodinâmicas

#### Dermatite atópica

Em estudos clínicos, o tratamento com DUPIXENT foi associado a uma redução, com relação ao basal, das concentrações de biomarcadores associados a inflamação do tipo 2, tais como timo e quimiocina regulada por ativação (TARC/CCL17), IgE sérica total e IgE sérica alérgeno específica. Uma redução de lactato desidrogenase (LDH), um biomarcador associado com a atividade e gravidade da doença dermatite atópica, foi observada com o tratamento com DUPIXENT.

DUPIXENT suprime o TARC com relação ao placebo já a partir da Semana 2, com tendência a continuar a diminuir até supressão máxima e constante na Semana 12. A maioria dos pacientes tratados com DUPIXENT no Estudo CHRONOS (87,0% e 84,9% dos pacientes recebendo DUPIXENT 300 mg uma vez a cada duas semanas e 300 mg uma vez por semana, respectivamente) atingiram níveis normalizados de TARC comparado com 20,0% no grupo recebendo placebo na semana 52.

A IgE total foi reduzida -74,8% e -73,9% na Semana 52 (alteração média a partir do basal) com DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas e 300 mg uma vez por semana, respectivamente, comparado com -0% no grupo recebendo placebo. Tendências similares foram observadas para IgEs alérgenos específicos. Após 52 semanas de tratamento, IgE total foi normalizada em 11,7% e 15,9% dos pacientes recebendo DUPIXENT 300 mg uma vez a cada duas semanas e 300 mg uma vez por semana, respectivamente, comparado com 4,4% no grupo recebendo placebo. Tendências similares foram observadas com IgEs alérgenos específicas, incluindo enterotoxina A específica para *S. aureus*, grama e pólen de árvore.

#### Asma

Nos estudos clínicos, o tratamento com DUPIXENT diminuiu acentuadamente, em relação ao placebo, o valor de FeNO (fração exalada de óxido nítrico) e as concentrações circulantes de eotaxina-3, IgE total, IgE alérgenos específicas, TARC

(timo quimiocina regulada por ativação) e periostina em indivíduos com asma grave, com inflamação tipo 2, definida como eosinofilia  $\geq 150$  células/mcL e/ou FeNO  $\geq 20$  ppb. Estas reduções nos biomarcadores de inflamação do tipo 2 foram comparáveis nos regimes de 200 mg a cada duas semanas e 300 mg a cada duas semanas. Estes biomarcadores estavam próximos da máxima supressão após 2 semanas de tratamento, exceto para a IgE, que diminuiu mais lentamente. Estes efeitos mantiveram-se durante todo o tratamento.

### **RSCcPN**

Entre os indivíduos com RSCcPN, o leucotrieno E4 (LTE4) urinário, um marcador associado à ativação de mastócitos, basófilos e eosinófilos também foi suprimido pelo tratamento com dupilumabe.

### **Propriedades Farmacocinéticas**

A farmacocinética do dupilumabe é semelhante em indivíduos com dermatite atópica, asma e RSCcPN.

#### **Absorção**

Após uma dose única subcutânea (SC) de 75-600 mg de dupilumabe, os tempos médios para a concentração máxima no soro ( $t_{\text{máx}}$ ) foram de 3-7 dias. A biodisponibilidade absoluta de dupilumabe após uma dose SC é semelhante entre pacientes com DA, asma, RSCcPN, EEo e PN, variando de 61% a 64%, conforme determinado por uma análise farmacocinética populacional (PK).

A administração de uma dose de carga única no Dia 1 leva à rápida obtenção de concentrações clinicamente eficazes em 2 semanas.

Para a dosagem a cada duas semanas (Q2W) com 200 mg ou 300 mg, começando com uma dose de carga respectiva de 400 mg ou 600 mg, ou com 300 mg sem uma dose de carga, a análise farmacocinética da população determinou as concentrações no estado de equilíbrio a serem alcançadas em 16 semanas em um paciente típico. A concentração média no estado estacionário foi de 29-37 mg/L a 200 mg a cada 2 semanas (Q2W) e 60-80 mg/L a 300 mg a cada 2 semanas (Q2W) e 172-195 mg/L a 300 mg por semana (QW).

#### **Distribuição**

O volume total de distribuição estimado foi de aproximadamente  $4,8 \pm 1,3$  L.

#### **Eliminação**

A via metabólica do dupilumabe não foi caracterizada. Como um anticorpo monoclonal humano IgG4, espera-se que o dupilumabe seja degradado em pequenos peptídeos e aminoácidos através de vias catabólicas da mesma forma que o IgG endógeno.

Após a última dose em estado de equilíbrio de dupilumabe 300 mg a cada semana, 300 mg a cada duas semanas, 200 mg a cada 2 semanas, 300 mg a cada 4 semanas, ou 200mg a cada 4 semanas, os tempos medianos para as concentrações de dupilumabe reduzirem abaixo do limite inferior de detecção, determinado pela análise farmacocinética da população, variaram de 9 a 13 semanas em adultos e adolescentes e são aproximadamente 1,5 vezes e 2,5 vezes mais longas em crianças de 6 a 11 anos de idade e crianças com menos de 6 anos de idade, respectivamente.

#### **Linearidade da dose**

Dupilumabe exibiu uma farmacocinética mediada pelo alvo não linear com exposições que aumentaram de uma maneira maior do que proporcional à dose. A exposição sistêmica aumentou 30 vezes quando a dose aumentou 8 vezes após uma dose única de dupilumabe de 75 mg a 600 mg (ou seja, 0,25 vezes a 2 vezes a dose recomendada).

#### **Imunogenicidade**

O desenvolvimento de anticorpos ao dupilumabe foi associado a baixas concentrações séricas de dupilumabe. Alguns indivíduos que apresentavam títulos elevados de anticorpos também não apresentavam concentrações séricas detectáveis de dupilumabe.

### **POPULAÇÕES ESPECIAIS**

#### **Gênero**

O gênero não foi associado a nenhum impacto clinicamente significativo na exposição sistêmica do dupilumabe, determinada pela análise da farmacocinética da população.

#### **Idade**

A idade não foi associada a qualquer impacto clinicamente significativo na exposição sistêmica de DUPIXENT determinada pela análise farmacocinética populacional em pacientes adultos e pediátricos de 6 a 17 anos de idade. Em pacientes pediátricos de 6 meses a 5 anos de idade, a depuração aumentou com a idade, mas é acomodada no regime posológico recomendado.

### **Pacientes idosos**

Dos 1.539 pacientes com dermatite atópica, incluindo pacientes com dermatite atópica de mãos e pés, expostos ao DUPIXENT em um estudo de fase 2 com avaliação de dose ou estudo de fase 3 controlado por placebo, um total de 71 tinha 65 anos ou mais. Embora não tenham sido observadas diferenças de segurança ou eficácia entre pacientes idosos e mais jovens com dermatite atópica, o número de pacientes com 65 anos ou mais não é suficiente para determinar se eles respondem de maneira diferente dos pacientes mais jovens.

No entanto, havia apenas 61 pacientes acima de 65 anos incluídos nesta análise.

Dos 1.977 pacientes com asma expostos ao DUPIXENT, um total de 240 pacientes tinha 65 anos ou mais e 39 pacientes tinham 75 anos ou mais. A eficácia e a segurança nessa faixa etária foram semelhantes à população geral do estudo.

Dos 440 pacientes com RSCcPN expostos ao DUPIXENT, um total de 79 tinham 65 anos ou mais. A eficácia e a segurança nessa faixa etária foram semelhantes à população geral do estudo. Um total de 11 pacientes tinham 75 anos ou mais.

Dos 152 pacientes com PN expostos ao DUPIXENT, um total de 37 tinham 65 anos de idade ou mais. A eficácia e a segurança nesta faixa etária foram semelhantes à população geral do estudo. Um total de 8 pacientes tinham 75 anos de idade ou mais.

Os estudos clínicos de DUPIXENT em EEO não incluíram um número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem de forma diferente dos pacientes mais jovens.

### **Etnia**

A etnia não foi associada a nenhum impacto clinicamente significativo na exposição sistêmica do dupilumabe pela análise da farmacocinética da população.

### **Insuficiência hepática**

DUPIXENT, como anticorpo monoclonal, não deve sofrer eliminação hepática significativa. Não foram realizados estudos clínicos para avaliar o efeito da insuficiência hepática na farmacocinética do dupilumabe.

### **Insuficiência renal**

DUPIXENT, como anticorpo monoclonal, não deve sofrer eliminação renal significativa. Não foram realizados estudos clínicos para avaliar o efeito da insuficiência renal na farmacocinética do dupilumabe. A análise da farmacocinética da população não identificou insuficiência renal leve ou moderada como tendo uma influência clinicamente significativa na exposição sistêmica ao dupilumabe. Dados não estão disponíveis em pacientes com insuficiência renal grave.

### **Peso corporal**

As concentrações mínimas de DUPIXENT foram mais baixas em indivíduos com maior peso corporal, sem impacto significativo na eficácia.

Não é recomendado ajuste de dose devido a peso corporal em pacientes com asma e EEO de 12 anos ou mais e em adultos com dermatite atópica, RSCcPN ou PN.

Para pacientes de 6 a 17 anos com dermatite atópica, a dose recomendada é de 300 mg a cada 4 semanas (15 kg a < 30 kg), 200 mg a cada 2 semanas (30 kg a < 60 kg) e 300 mg a cada 2 semanas ( $\geq$  60 kg).

Para pacientes de 6 meses a 5 anos de idade com dermatite atópica, a dose recomendada é de 200 mg a cada 4 semanas (5 kg a < 15 kg) e 300 mg a cada 4 semanas (15 kg a < 30 kg).

Para pacientes de 6 a 11 anos com asma, as doses recomendadas são 300 mg a cada 4 semanas ( $\geq$  15 kg a < 30 kg) e 200 mg a cada 2 semanas ( $\geq$  30 kg).

### **População pediátrica**

#### **Dermatite atópica**

A farmacocinética de dupilumabe não foi estudada em pacientes pediátricos (<6 meses de idade) com dermatite atópica.

Para adolescentes de 12 a 17 anos de idade com dermatite atópica recebendo a dose de 200 mg (<60 kg) ou 300 mg ( $\geq$ 60 kg) a cada duas semanas, a concentração média mínima  $\pm$  desvio padrão (DP) de dupilumabe no estado de equilíbrio foi  $54,5 \pm 27,0$  mcg/mL.

Para crianças de 6 a 11 anos de idade com dermatite atópica recebendo a dose de 200 mg a cada duas semanas ( $\geq$ 30 kg) ou 300 mg a cada 4 semanas (<30 kg), as concentrações médias mínimas  $\pm$  desvio padrão (DP) no estado de equilíbrio foram  $86,0 \pm 34,6$  mcg/mL e  $98,7 \pm 33,2$  mcg/mL, respectivamente.

Para crianças de 6 meses a 5 anos de idade com dermatite atópica recebendo a dose a cada quatro semanas com 300 mg ( $\geq 15$  a  $< 30$  kg) ou 200 mg ( $\geq 5$  a  $< 15$  kg), as concentrações médias mínimas  $\pm$  desvio padrão (DP) no estado de equilíbrio no estado de equilíbrio foram de  $110 \pm 42,8$  mcg/mL e  $109 \pm 50,8$  mcg/mL, respectivamente.

#### **Asma**

##### **- Adolescentes (12 a 17 anos de idade)**

Um total de 107 adolescentes de 12 a 17 anos com asma foram incluídos no estudo QUEST. As concentrações médias mínimas  $\pm$  DP no estado de equilíbrio de dupilumabe foram  $107 \pm 51,6$  mcg / mL e  $46,7 \pm 26,9$  mcg / mL, respectivamente, para 300 mg ou 200 mg administrados a cada duas semanas. Não foi observada diferença farmacocinética relacionada à idade em pacientes adolescentes após a correção do peso corporal.

##### **- Crianças de 6 a 11 anos**

No estudo VOYAGE, a farmacocinética de dupilumabe foi investigada em 405 pacientes com asma moderada a grave após administração subcutânea de 100 mg a cada 2 semanas (para 91 crianças pesando  $< 30$  kg) ou 200 mg a cada 2 semanas (para 179 crianças pesando  $\geq 30$  kg). A concentração média  $\pm$  DP no estado de equilíbrio foi de  $58,4 \pm 28,0$  mcg/mL e  $85,1 \pm 44,9$  mcg/mL, respectivamente. A simulação de uma dose subcutânea de 300 mg a cada 4 semanas em crianças de 6 a 11 anos com peso corporal de  $\geq 15$  a  $< 30$  kg e  $\geq 30$  a  $< 60$  kg resultaram em estado de equilíbrio previsto de concentrações semelhantes às concentrações observadas de 200 mg a cada 2 semanas ( $\geq 30$  kg) e 100 mg a cada 2 semanas ( $< 30$  kg), respectivamente. Além disso, a simulação de uma dose subcutânea de 300 mg a cada 4 semanas em crianças de 6 a 11 anos com peso corporal de  $\geq 15$  a  $< 60$  kg resultaram em estado de equilíbrio previsto de concentrações semelhantes às demonstradas como eficazes em adultos e adolescentes.

Não foi estudada a farmacocinética em pacientes pediátricos ( $< 6$  anos de idade) com asma.

#### **RSCcPN**

Normalmente, o RSCcPN não ocorre em crianças. A farmacocinética do dupilumabe não foi estudada em crianças ( $< 18$  anos de idade) com RSCcPN.

#### **PN**

A PN raramente ocorre em crianças. A farmacocinética de dupilumabe não foi estudada em crianças ( $< 18$  anos de idade) com PN.

#### **Esofagite Eosinofílica**

Um total de 35 adolescentes de 12 a 17 anos com esofagite eosinofílica pesando  $\geq 40$  kg foram incluídos no TREET Parte A e Parte B, recebendo 300 mg de dose semanal (QW). A média  $\pm$  desvio padrão da concentração mínima de dupilumabe no estado de equilíbrio foi de  $227 \pm 95,3$  mcg/mL.

### **DADOS DE SEGURANÇA NÃO CLÍNICOS**

O dupilumabe não interage adequadamente com a IL-4R $\alpha$  não humana em animais normalmente utilizados em avaliações pré-clínicas de toxicologia, gravidez, lactação e fertilidade. Portanto, algumas destas avaliações foram conduzidas utilizando anticorpos substitutos contra a IL-4R $\alpha$  de macacos e ratos.

#### **Farmacologia animal**

O dupilumabe se liga com alta afinidade ao IL-4R $\alpha$  humana e inibe a sinalização mediada por IL-4 e a IL-13 “in vitro” e “in vivo”. A administração do dupilumabe leva à redução da inflamação Tipo 2 (incluindo Th2) em diferentes modelos de ratos utilizando camundongos que expressam IL-4R $\alpha$  humana e IL-4 humana. No modelo de inflamação ao alérgeno ácaro doméstico (HDM), o dupilumabe reduz os níveis de IgE circulante e do IgG1 alérgeno específico, reduzindo a infiltração pulmonar dos eosinófilos e reduzindo a metaplasia das células calciformes neste modelo de inflamação Tipo 2 (incluindo Th-2).

#### **Toxicidade aguda**

Estudos de toxicologia de dose única não foram conduzidos.

#### **Toxicidade crônica**

Não foram observadas toxicidades dose-limitantes ou órgãos alvo em estudos de toxicologia de dose repetida com duração de até 5 semanas em ratos e 6 meses em macacos *cinomolgus* conduzidos com anticorpos substitutos. O nível de efeitos adversos não observados (NOAEL) foi atingido com a maior dose administrada nestes estudos (200 mg/kg/semana em ratos e 100 mg/kg/semana em macacos). Os níveis séricos do fármaco, atingidos com estas doses, foram suficientes para saturar completamente a IL-4R $\alpha$  em ambas as espécies.

Nenhum efeito adverso foi observado em macacos utilizando anticorpos substitutos contra IL-4R $\alpha$  quando administrado por via subcutânea em doses de até 100 mg/kg/semana por 26 semanas. Nenhum estudo de toxicologia juvenil foi conduzido com dupilumabe ou qualquer de seus substitutos.

#### **Carcinogenicidade**

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com dupilumabe. Uma avaliação das evidências disponíveis relacionadas à inibição da IL-4R $\alpha$  e dados de toxicologia animal com anticorpos substitutos não sugerem um aumento no risco de câncer para o dupilumabe.

### **Mutagenicidade**

O potencial mutagênico do dupilumabe não foi avaliado; entretanto, não se espera que os anticorpos monoclonais alterem o DNA ou os cromossomos.

### **Genotoxicidade**

Nenhum estudo de genotoxicidade foi conduzido.

### **Teratogenicidade**

Durante o estudo de toxicologia reprodutiva conduzido em macaco, utilizando anticorpos substitutos específicos para a IL-4R $\alpha$  do macaco, nenhuma anormalidade fetal foi observada com doses que saturam a IL-4R $\alpha$ . A taxa geral de perda embriofetal durante a gestação foi de 5 de 20 (25%) em animais controle, 10 de 20 (50%) em animais tratados com 25 mg/kg/semana e 3 de 18 (17%) em animais tratados com 100 mg/kg/semana. A exposição com doses de 25 mg/kg/semana ou mais foi no mínimo cinco vezes acima da concentração necessária para saturar os receptores de IL-4R $\alpha$ . A taxa de perda embriofetal observada em animais controle de outros estudos conduzidos em laboratório variou de 7 a 39%. A concentração de anticorpos substitutos observados em macacos bebês no nascimento foi comparável àquela observada no soro materno, indicando que o anticorpo substituto, assim como outros anticorpos IgG, atravessa a barreira placentária. Não houve efeitos adversos dos anticorpos substitutos das mães macacas que receberam doses de até 100 mg/kg/semana (a maior dose administrada). Os níveis séricos do fármaco, atingidos durante este estudo, foram suficientes para saturar completamente a IL-4R $\alpha$  em macacos em todas as doses.

Um estudo de desenvolvimento pré/pós-natal aprimorado, no qual as macacas *cinomolgus* grávidas foram tratadas com anticorpos substitutos contra IL-4R $\alpha$ , foi realizado com doses de até 100 mg/kg/semana uma vez por semana por aproximadamente 21 semanas, do dia 20 da gestação até a data do parto natural.

Não houve efeitos adversos em animais maternos e suas crias por até 6 meses pós-parto/pós nascimento. Os níveis séricos do fármaco atingidos durante este estudo foram suficientes para saturar completamente a IL-4R $\alpha$  em macacos. Concentrações mensuráveis de anticorpo substituto em soro de macaco foram observados em macacos bebês, indicando que este anticorpo, tal como outros anticorpos IgG, atravessa a barreira placentária. O nível de efeitos adversos não observados (NOAEL) para toxicidade materna e em desenvolvimento foi considerado como sendo 100 mg/kg/semana, a maior dose administrada.

### **Diminuição da fertilidade**

Estudos de fertilidade conduzidos em ratos machos e fêmeas usando anticorpos substitutos contra a IL-4R $\alpha$  demonstrou nenhuma diminuição da fertilidade. O nível de efeitos adversos não observados (NOAEL) foi a dose máxima estudada, 200 mg/kg/semana administrada subcutânea.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

DUPIXENT é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao dupilumabe ou a qualquer excipiente (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **ADVERTÊNCIAS**

DUPIXENT não deve ser usado para tratar sintomas agudos de asma ou exacerbações. DUPIXENT não deve ser usado para tratar broncoespasmo agudo ou estado de mal asmático.

Os corticosteroides sistêmicos, tópicos ou inalatório não devem ser descontinuados abruptamente após o início do tratamento com DUPIXENT. Reduções na dose de corticosteroides, se apropriado, devem ser graduais e realizadas sob a supervisão direta de um médico. A redução na dose de corticosteroide pode estar associada a sintomas de abstinência sistêmica e/ou revelar condições previamente suprimidas pelo tratamento sistêmico com corticosteroides.

Os biomarcadores da inflamação tipo 2 podem ser suprimidos pelo uso de corticosteroides sistêmicos. Isto deve ser levado em consideração para determinar a inflamação tipo 2 em pacientes recebendo corticosteroides orais (vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacodinâmicas”).

### **Hipersensibilidade**

Caso ocorra uma reação de hipersensibilidade sistêmica, a administração de DUPIXENT deve ser descontinuada imediatamente e terapia apropriada iniciada. Reações de hipersensibilidade foram relatadas, incluindo reação anafilática, angioedema e reações de doença do soro ou semelhante à doença do soro (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

#### **Eventos relacionados à conjuntivite e ceratite**

Foram relatados eventos relacionados à conjuntivite e ceratite com uso de DUPIXENT, predominantemente em pacientes com dermatite atópica. Alguns pacientes relataram distúrbios visuais (por exemplo, visão embaçada) associados à conjuntivite ou ceratite (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Os pacientes devem reportar novos sintomas oculares ou agravamento dos sintomas oculares ao seu médico. Os pacientes tratados com DUPIXENT que desenvolvem conjuntivite que não se resolve após tratamento padrão ou sinais e sintomas sugestivos de ceratite devem ser submetidos a exame oftalmológico, conforme apropriado (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

#### **Dermatite atópica ou RSCcPN em pacientes com asma como comorbidade**

Os pacientes tratados com DUPIXENT para dermatite atópica moderada a grave ou RSCcPN grave que também têm asma como comorbidade não devem ajustar ou parar os tratamentos para a asma sem consultar os respectivos médicos. Os pacientes com asma como comorbidade devem ser cuidadosamente monitorados após a descontinuação de DUPIXENT.

#### **Condições eosinofílicas**

Casos de pneumonia eosinofílica e casos de vasculite consistentes com granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPa) foram notificados com o uso de DUPIXENT em pacientes adultos que participaram no programa de desenvolvimento da asma. Foram notificados casos de vasculite consistentes com GEPa com dupilumabe e placebo em pacientes adultos com asma como comorbidade no programa de desenvolvimento de RSCcPN. Os médicos devem estar alertas para erupção vasculítica, agravamento dos sintomas pulmonares, complicações cardíacas e/ou neuropatia nos pacientes com eosinofilia. Pacientes em tratamento da asma podem apresentar eosinofilia sistêmica grave, apresentando por vezes características clínicas de pneumonia eosinofílica ou vasculite consistente com granulomatose eosinofílica com poliangiite, condições que são frequentemente tratadas com corticoterapia sistêmica. Esses eventos geralmente, mas nem sempre, podem estar associados à redução da terapêutica com corticosteroide oral.

#### **Infecções helmínticas**

Pacientes com infecções helmínticas conhecidas foram excluídos da participação dos estudos clínicos de DUPIXENT. DUPIXENT pode influenciar a resposta imune contra as infecções helmínticas ao inibir a sinalização IL-4/IL-13. Os pacientes com infecções helmínticas preexistentes devem ser tratados antes de iniciarem o uso do DUPIXENT. Se os pacientes contraírem a infecção durante o tratamento com DUPIXENT e não responderem ao tratamento anti-helmíntico, o tratamento com DUPIXENT deve ser descontinuado até resolução da infecção. Reações adversas de enterobiose foram reportadas em crianças de 6 a 11 anos que participaram do programa de desenvolvimento da asma pediátrica (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

## **PRECAUÇÕES**

#### **Gravidez**

Os dados disponíveis de relatos de casos e uma série de casos com uso de DUPIXENT em mulheres grávidas não identificaram um risco de defeitos congênitos graves, aborto espontâneo ou resultados adversos maternos ou fetais associados ao medicamento.

Sabe-se que anticorpos IgG humanos atravessam a barreira placentária; portanto, DUPIXENT pode ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Há efeitos adversos em desfechos maternos e fetais associados à asma na gravidez (vide Considerações Clínicas abaixo). Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento de descendentes nascidos de macacas grávidas após administração subcutânea de um anticorpo homólogo contra o receptor alfa de interleucina-4 (IL-4R $\alpha$ ) desde a organogênese até parto em doses até 10 vezes maior do que a máxima dose humana recomendada (DHMR) (vide Dados abaixo). O risco estimado de defeitos congênitos e aborto para as populações indicadas são desconhecidos. Em todas as gestações há um risco de ocorrer malformações, aborto ou outros desfechos adversos. Na população geral dos EUA, o risco estimado de nascimento de bebês com malformações congênitas e de aborto espontâneo em gestações clinicamente reconhecidas é de 2% a 4% e 15% a 20%, respectivamente.

#### **Considerações Clínicas**

##### **Doença associada ao risco materno e/ou Risco Embrifetal**

Em mulheres com asma pouco ou moderadamente controlada, as evidências demonstram que há um risco aumentado de pré-eclâmpsia na mãe e prematuridade do recém-nascido, baixo peso ao nascer e baixa estatura em relação a idade



gestacional. O nível de controle da asma deve ser monitorado de perto em mulheres grávidas e o tratamento deve ser ajustado conforme necessário para o controle da doença.

#### **Dados**

##### **Dados de Animais**

Num estudo de toxicidade de desenvolvimento pré e pós-natal, macacas cinomolgos prenhas foram administradas semanalmente com doses subcutâneas de anticorpo homólogo contra IL-4R $\alpha$  até 10 vezes a dose máxima recomendada (com base em mg / kg de 100 mg / kg / semana) desde o começo da organogênese até o momento do parto. Não foram observados efeitos adversos na toxicidade embriofetal ou nas malformações embrionárias relacionadas ao tratamento, ou no desenvolvimento morfológico, funcional ou imunológico nos recém-nascidos observados desde o nascimento até os 6 meses de idade.

**Categoria de gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

##### **Lactação**

Não existem dados sobre a presença de dupilumabe no leite materno e seus efeitos na criança amamentada ou seus efeitos na produção de leite. Sabe-se que a IgG humana está presente no leite humano. Os efeitos da exposição gastrointestinal local e a exposição sistêmica limitada ao dupilumabe na criança amamentada são desconhecidos. Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e para a saúde da criança amamentada devem ser considerados junto com a necessidade clínica da mãe em usar DUPIXENT e os potenciais eventos adversos na criança amamentada.

##### **Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

DUPIXENT apresenta uma influência insignificante ou inexistente sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

##### **Vacinas de vírus vivo**

O DUPIXENT não foi estudado com vacinas de vírus vivo.

Vacinas com vírus vivo não devem ser administradas concomitantemente com DUPIXENT.

##### **Vacinas com vírus inativado**

As respostas imunológicas à vacinação foram avaliadas em um estudo no qual os pacientes com dermatite atópica foram tratados uma vez por semana por 16 semanas com 300 mg de dupilumabe. Após 12 semanas de administração de dupilumabe, os pacientes foram vacinados com vacina dTpa (célula T-dependente) e vacina meningocócica polissacarídica (célula T-dependente) e as respostas imunológicas foram avaliadas 4 semanas depois. As respostas de anticorpos tanto da vacina de tétano quanto da vacina meningocócica polissacarídica foram similares nos grupos de pacientes tratados com dupilumabe e placebo. Nenhuma interação adversa entre a vacina com vírus inativado e dupilumabe foi observada no estudo.

##### **Interações com substratos CYP450**

Os efeitos de dupilumabe na farmacocinética de substratos do CYP foram avaliados em um estudo clínico de pacientes com dermatite atópica. Os dados coletados deste estudo não indicaram um efeito clinicamente relevante do dupilumabe nas atividades de CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP2C9.

##### **Uso com outros medicamentos para o tratamento de asma**

Não é esperado efeito de dupilumabe na farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente. Com base na análise populacional, os medicamentos comumente coadministrados não tiveram efeito sobre a farmacocinética do DUPIXENT em pacientes com asma moderada a grave.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

DUPIXENT deve ser mantido sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Proteger da luz. Não congelar. Não expor ao calor. Não agitar.

Depois de retirar a seringa preenchida de 300 mg do refrigerador, mantê-la em repouso por 45 minutos até atingir a temperatura ambiente, antes de administrar DUPIXENT.

Depois de retirar a seringa preenchida de 200 mg do refrigerador, mantê-la em repouso por 30 minutos até atingir a temperatura ambiente, antes de administrar DUPIXENT.

Se necessário, as seringas preenchidas podem ser mantidas à temperatura ambiente de até 30°C por, no máximo, 14 dias. Não armazene acima de 30°C. Depois de retirar do refrigerador, DUPIXENT deve ser utilizado dentro de 14 dias ou descartado.

**Prazo de validade:** 36 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade:** vide embalagem.

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### Características físicas e organolépticas

DUPIXENT é uma solução clara a levemente opalescente, incolor a amarelada, livre de partículas visíveis.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Posologia

#### 8.1 Dermatite atópica

##### Adultos

A dose recomendada de DUPIXENT em pacientes adultos é uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguida de 300 mg administrada uma vez a cada duas semanas (a cada 14 dias).

##### Pacientes pediátricos e adolescentes (6 a 17 anos de idade)

A dose recomendada de DUPIXENT em pacientes pediátricos e adolescentes de 6 a 17 anos está especificada na tabela 26 abaixo:

**Tabela 26: Dose de DUPIXENT para administração subcutânea em pacientes pediátricos e adolescentes de 6 a 17 anos de idade com dermatite atópica**

Peso Corporal	Dose Inicial	Doses subsequentes
15 até menos de 30 Kg	600 mg (2 injeções de 300 mg)	300 mg a cada 4 semanas
30 até menos de 60 Kg	400 mg (2 injeções de 200 mg)	200 mg a cada 2 semanas
60 Kg ou mais	600 mg (2 injeções de 300 mg)	300 mg a cada 2 semanas

##### Pacientes pediátricos (6 meses a 5 anos de idade)

A dose recomendada de dupilumabe para crianças de 6 meses a 5 anos de idade está especificada na Tabela 27.

**Tabela 27: Dose de DUPIXENT para administração subcutânea em pacientes pediátricos de 6 meses a 5 anos de idade com dermatite atópica**

Peso Corporal	Dose Inicial	Doses subsequentes
5 até menos de 15 Kg	200 mg (1 injeção de 200 mg)	200 mg a cada 4 semanas
15 até menos de 30 Kg	300 mg (1 injeção de 300 mg)	300 mg a cada 4 semanas

DUPIXENT pode ser usado com ou sem terapia tópica.

#### 8.2 Asma

##### Adultos e adolescentes

A dose recomendada de DUPIXENT para adultos e adolescentes (idade igual ou superior a 12 anos) é:

- Em pacientes com asma grave e que estão fazendo uso de corticosteroide oral ou pacientes com asma grave e dermatite atópica moderada a grave como comorbidade ou adultos com rinosinusite crônica grave com pólipos nasal como comorbidade, uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguida de 300 mg administrada a cada duas semanas (a cada 14 dias) sob a forma de injeção subcutânea.
- Para todos os outros pacientes, uma dose inicial de 400 mg (duas injeções de 200 mg), seguida de 200 mg administrada a cada duas semanas (a cada 14 dias) sob a forma de injeção subcutânea.



Os pacientes tratados concomitantemente com corticosteroide oral podem reduzir a sua dose de corticosteroide uma vez que tenha ocorrido uma melhoria clínica com o uso do DUPIXENT (vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacodinâmicas”). A redução dos esteroides deve ser realizada gradualmente (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

DUPIXENT destina-se a tratamento de longo prazo. Deve ser considerada a necessidade da continuidade da terapia pelo menos durante um ano, conforme determinado pela avaliação médica de acordo com o nível de controle da asma do paciente.

#### **Pacientes pediátricos (6 a 11 anos de idade)**

A dose recomendada de DUPIXENT para pacientes pediátricos de 6 a 11 anos de idade está especificada na tabela 28 abaixo:

**Tabela 28: Dose de DUPIXENT para administração subcutânea em pacientes pediátricos de 6 a 11 anos de idade com asma**

<b>Peso Corporal</b>	<b>Dose inicial* e Doses subsequentes</b>
15 até menos de 30 kg	300 mg a cada 4 semanas
≥ 30 kg	200 mg a cada 2 semanas

\* Para pacientes pediátricos (6 a 11 anos de idade) com asma não é recomendada nenhuma dose inicial.

Para pacientes pediátricos (6-11 anos) com asma e dermatite atópica comórbida grave, a dose recomendada deve ser seguida conforme Tabela 26.

#### **8.3 Rinossinusite crônica com pólipos nasal**

A dose recomendada de DUPIXENT para pacientes adultos é uma dose inicial de 300 mg seguida de 300 mg administrado a cada duas semanas (a cada 14 dias).

#### **8.4 Prurigo Nodular**

A dose recomendada de DUPIXENT para pacientes adultos é uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguidas de 300 mg administrados a cada duas semanas.

#### **8.5 Esofagite Eosinofílica**

A dose recomendada de DUPIXENT para pacientes com idade igual ou superior a 12 anos é de 300 mg administrado a cada semana.

DUPIXENT 300 mg administrado a cada semana não foi estudado em pacientes com EEO com peso inferior a 40 kg

#### **Esquecimento de dose**

Se uma dose semanal for esquecida, administre a dose o mais rápido possível, iniciando um novo esquema com base nessa data.

Se uma dose a cada duas semanas for esquecida, administre a injeção dentro de 7 dias a partir da dose esquecida e, em seguida, retome o esquema original do paciente. Se a dose esquecida não for administrada em 7 dias, espere até a próxima dose do esquema original.

Se uma dose a cada 4 semanas for esquecida, administre a injeção dentro de 7 dias a partir da dose esquecida e, em seguida, retome o esquema original do paciente. Se a dose esquecida não for administrada em 7 dias, administre a dose, iniciando um novo esquema com base nesta data.

### **POPULAÇÕES ESPECIAIS**

#### **Pacientes pediátricos**

- Dermatite atópica

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos com dermatite atópica com menos de 6 meses de idade não foram estabelecidas (vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Populações especiais”).

- Asma

A segurança e eficácia de DUPIXENT em crianças com asma grave com menos de 6 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

- Rinossinusite crônica com pólipos nasal

Normalmente, a RSCcPN não ocorre em crianças. A segurança e eficácia em pacientes pediátricos, menores de 18 anos, com RSCcPN não foram estabelecidas.

- Prurigo Nodular (PN)

A PN raramente ocorre em crianças. A segurança e eficácia em pacientes pediátricos com PN com menos de 18 anos não foram estabelecidas.

- Esofagite Eosinofílica (EEO)

A segurança e eficácia em pacientes pediátricos com EEO com menos de 12 anos de idade não foram estabelecidas.

### **Idosos**

Não se recomenda ajuste na dose em pacientes idosos.

### **Insuficiência hepática**

Não existem dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática.

### **Insuficiência renal**

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Não existem dados disponíveis em pacientes com insuficiência renal severa.

### **Peso corpóreo**

Não é recomendado ajuste de dose com base no peso corpóreo em pacientes com asma com 12 anos de idade ou mais e em adultos com dermatite atópica, RSCcPN, PN ou EEO.

Para pacientes com 6 a 17 anos de idade com dermatite atópica, a dose recomendada é de 300 mg a cada 4 semanas (15 kg a <30 kg), 200 mg a cada 2 semanas (30 kg a <60 kg) e 300 mg a cada 2 semanas ( $\geq$ 60 kg).

Para pacientes de 6 meses a 5 anos de idade com dermatite atópica, a dose recomendada é de 200 mg a cada 4 semanas (5 kg a <15 kg) e 300 mg a cada 4 semanas (15 kg a <30 kg).

Para pacientes de 6 a 11 anos com asma, as doses recomendadas são de 300 mg a cada 4 semanas ( $\geq$  15 kg a < 30 kg) e 200 mg a cada 2 semanas ( $\geq$  30 kg).

### **Modo de usar**

DUPIXENT deve ser administrado através de injeção subcutânea.

Não há estudos dos efeitos de DUPIXENT administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via subcutânea.

Antes da administração, produtos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente para verificar a presença de partículas ou alterações de coloração. Se a solução está descolorida ou contém partículas visíveis, a solução não deve ser utilizada.

Para a dose inicial de 600 mg, administrar duas injeções de 300 mg de DUPIXENT consecutivamente em diferentes locais de injeção.

Para a dose inicial de 400 mg, administrar duas injeções de 200 mg de DUPIXENT consecutivamente em diferentes locais de injeção.

DUPIXENT pode ser autoadministrado pelo paciente, administrado por um profissional de saúde ou administrado por um cuidador, após receber orientações de um profissional de saúde sobre as técnicas apropriadas para injeção subcutânea.

Fornecer treinamento apropriado ao paciente e/ou cuidador com relação à preparação e administração de DUPIXENT antes do uso de acordo com o Folheto de Instruções de Uso (fornecido com o medicamento).

O DUPIXENT é autoadministrado através de injeção subcutânea na coxa ou abdômen, exceto nos 5 cm ao redor do umbigo, utilizando uma seringa preenchida de uso único. Se outra pessoa for administrar a injeção, também pode ser aplicado na parte superior do braço.

Recomenda-se que o local da injeção seja rotativo para cada injeção.

DUPIXENT não deve ser injetado em áreas sensíveis, machucadas ou que tenham hematomas ou cicatrizes.

Os pacientes devem ser orientados a ler o Folheto de Instruções para Uso antes da administração de DUPIXENT.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **9.1 Dermatite atópica**

No grupo de exposição geral, um total de 2.526 pacientes adultos com dermatite atópica foram tratados com DUPIXENT em ensaios clínicos controlados e não controlados. Destes, 739 pacientes foram expostos por pelo menos 1 ano.

A segurança da monoterapia com DUPIXENT foi avaliada até a semana 16 com base em dados de três estudos multicêntricos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (SOLO 1, SOLO 2 e um estudo de fase 2 de variação de dose) que incluíram 1.564 pacientes adultos com dermatite atópica (DA) moderada a grave. A população do estudo

tinha uma média de idade de 38,2 anos, 41,1% eram do sexo feminino, 67,9% branca, 21,9% asiática, 7,1% negra e relatou comorbidades atópicas como asma (39,6%), rinite alérgica (49,0%), alergia alimentar (37,3%) e conjuntivite alérgica (23,1%).

A segurança de DUPIXENT com corticosteroides tópicos concomitantes (CST) foi avaliada com base em dados de um estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (CHRONOS). Um total de 740 pacientes foram tratados até 52 semanas. A população do estudo tinha uma média de idade de 37,1 anos, 39,7% eram do sexo feminino, 66,2% branca, 27,2% asiática, 4,6% negra e relatadas comorbidades atópicas como asma (39,3%), rinite alérgica (42,8%), alergia alimentar (33,4%) e conjuntivite alérgica (23,2%).

Nos estudos de monoterapia, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 1,9% do grupo DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas (Q2W), 1,5% do grupo DUPIXENT 300 mg por semana (QW) e 1,9% do grupo placebo. Um paciente em tratamento com DUPIXENT descontinuou o tratamento devido a uma reação adversa: conjuntivite alérgica.

No estudo CST concomitante, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 1,8% do grupo DUPIXENT 300 mg Q2W + CST, 2,9% do grupo DUPIXENT 300 mg QW + CST e 7,6% do grupo placebo + CST grupo. Três pacientes em tratamento com DUPIXENT descontinuaram o tratamento devido a uma reação adversa: reação no local da injeção (2 pacientes) e prurido ocular (1 paciente).

### Segurança no estudo clínico CAFÈ

Cefaleia foi identificada como uma reação adversa devido à inclusão de eventos adversos do estudo CAFÈ no grupo de população de segurança.

**Tabela 29: Reação adversa identificada de DUPIXENT com a inclusão do estudo CAFÈ no grupo de população de segurança**

Reação adversa	Análise dos dados de 16 semanas <sup>1</sup>		Análise dos dados de 52 semanas <sup>1</sup>	
	Placebo (N=940) n (%)	300 mg a cada duas semanas (N=746) n (%)	Placebo (N=940) n (%)	300 mg a cada duas semanas (N=746) n (%)
Cefaleia	50 (5,3)	59 (7,9)	54 (5,7)	60 (8,0)

<sup>1</sup> Análise agrupada dos estudos SOLO1, SOLO 2, estudo de fase 2 de avaliação de dose, CHRONOS e CAFÈ.

### Dermatite Atópica de Mãos e Pés

A Segurança de DUPIXENT foi avaliada em 133 pacientes adultos e adolescentes de 12 a 17 anos de idade com dermatite atópica de mãos e pés moderada a grave (Liberty-AD-HAFT). O perfil de segurança de DUPIXENT nesses pacientes até a semana 16 foi consistente como o perfil de segurança dos estudos em pacientes adultos e pediátricos de 6 meses de idade ou mais com dermatite atópica moderada a grave.

### 9.2 Asma

A reação adversa mais frequente foi eritema no local da injeção. Foram notificados casos muito raros de reação anafilática no programa de desenvolvimento clínico da asma (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Um total de 2.888 pacientes adultos e adolescentes com asma moderada a grave foram avaliados em 3 estudos randomizados, controlados por placebo, multicêntricos, de 24 a 52 semanas de duração (DRI12544, QUEST e VENTURE). Destes, 2.678 tinham história de 1 ou mais exacerbações graves no ano anterior ao recrutamento, apesar da utilização regular de corticosteroides inalatórios de dose média a alta, mais um controlador adicional (DRI12544 e QUEST). Foram recrutados um total de 210 pacientes com asma, dependentes de corticosteroides orais, recebendo doses elevadas de corticosteroides inalatórios e com até mais dois controles adicionais (VENTURE).

A população de segurança (DRI12544 e QUEST) tinha uma idade média de 48,1 anos, 63,4% eram do sexo feminino, 81,9% eram brancos, 12,5% asiáticos, 4,4% negros e 76,9% relataram comorbidades atópicas, como rinite alérgica (67,5%), conjuntivite alérgica (14,5%), rinosinusite crônica (17,3%), pólipos nasais (12,3%), dermatite atópica (9,7%) e alergia

alimentar (8,5%). DUPIXENT 200 mg ou 300 mg foi administrado por via subcutânea a cada duas semanas, após uma dose inicial de 400 mg ou 600 mg, respectivamente.

Nos estudos DRI12544 e QUEST, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 3,2% do grupo DUPIXENT 200 mg a cada 2 semanas (Q2W), 6,1% do grupo DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas (Q2W) e 4,3% do grupo placebo.

### 9.3 Rinossinusite crônica com pólipo nasal

As reações adversas mais comuns foram reação no local da injeção e inchaço no local da injeção.

Um total de 722 pacientes adultos com rinossinusite crônica com pólipo nasal (RSCcPN) foram avaliados em 2 estudos randomizados, multicêntricos, controlados por placebo, com duração de 24 a 52 semanas (SINUS-24 e SINUS-52). O grupo de segurança consistiu em dados das primeiras 24 semanas de tratamento.

No grupo de segurança, a proporção de indivíduos que interromperam o tratamento devido a eventos adversos foi de 2,0% do grupo DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas e 4,6% do grupo placebo.

A Tabela 30 resume as reações adversas que ocorreram a uma taxa de pelo menos 1% nos pacientes tratados com DUPIXENT e a uma taxa mais alta do que em seu respectivo grupo comparador no SINUS-24 e SINUS-52.

**Tabela 30: Reações adversas ocorridas em  $\geq 1\%$  do grupo de DUPIXENT em SINUS-24 e SINUS-52 e superior ao placebo (Grupo de segurança 24ª semana)**

Reações Adversas	SINUS-24 e SINUS-52	
	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas N=440 n (%)	Placebo N=282 n (%)
Reações no local da injeção <sup>a</sup>	20 (4,5%)	6 (2,1%)
Conjuntivite	6 (1,4%)	0 (0%)

<sup>a</sup> O grupo de reações no local da injeção inclui reações e inchaço no local da injeção.

### 9.4 Prurigo Nodular

Um total de 309 pacientes adultos com prurigo nodular (PN) foram avaliados em dois estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, de 24 semanas (PRIME e PRIME2). O conjunto de segurança incluiu dados do tratamento de 24 semanas e períodos de acompanhamento de 12 semanas de ambos os estudos.

No grupo de segurança, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 3% do grupo placebo e 0% do grupo DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas (Q2W).

A Tabela 31 resume as reações adversas que ocorreram a uma taxa de pelo menos 1% em pacientes tratados com DUPIXENT e a uma taxa mais alta do que em seus respectivos grupos de comparação no PRIME e PRIME2.

**Tabela 31: Reações Adversas Ocorrendo em  $\geq 1\%$  do grupo DUPIXENT em PRIME e PRIME2 e maior que Placebo (Grupo de Segurança)**

Reação adversa	PRIME e PRIME2	
	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas (Q2W) N=152 n (%)	Placebo N=157 n (%)
Conjuntivite <sup>a</sup>	6 (4%)	2 (1%)

<sup>a</sup> O grupo de conjuntivite inclui conjuntivite, conjuntivite alérgica, conjuntivite bacteriana, conjuntivite viral, conjuntivite papilar gigante, irritação ocular e inflamação ocular. No programa PN, os eventos observados do cluster no braço DUPIXENT foram conjuntivite e conjuntivite alérgica

### 9.5 Esofagite Eosinofílica

Um total de 321 pacientes adultos e pediátricos de 12 a 17 anos de idade com EEO foram avaliados em um protocolo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, multicêntrico, controlado por placebo, consistindo em dois estudos de tratamento de 24 semanas (TREET Parte A e TREET Parte B). Os pacientes que completaram as 24 semanas do período de tratamento duplo-cego nas Partes A ou B tiveram a opção de participar do estudo de extensão de tratamento ativo de 28 semanas (TREET Parte C). O grupo de segurança consistiu de 239 pacientes nas Partes A e B que receberam DUPIXENT 300 mg a cada semana (QW) ou placebo.

No grupo de segurança, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 1,7% do grupo placebo e 2,5% do grupo DUPIXENT 300 mg a cada semana (QW).

A Tabela 32 resume as reações adversas que ocorreram a uma taxa de pelo menos 1% em pacientes tratados com DUPIXENT e a uma taxa mais alta do que em seu respectivo grupo comparador nas Partes A e B do TREET.

**Tabela 32: Reações Adversas Ocorrendo em ≥1% do grupo DUPIXENT em TREET Partes A e B e maior que Placebo (Grupo de Segurança 24 Semanas)**

Reação adversa	TREET Parts A and B	
	DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas (Q2W) N=122 n (%)	Placebo N=117 n (%)
Reações no local da injeção <sup>a</sup>	15 (12,3%)	4 (3,4%)

<sup>a</sup> O conjunto de reações no local da injeção inclui inchaço e hematomas no local da injeção

### 9.6 Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais comuns em estudos clínicos controlados de dupilumabe em dermatite atópica, asma e RSCcPN foram reações no local da injeção (incluindo eritema, edema, prurido, dor e inchaço), conjuntivite, artralgia, herpes oral e eosinofilia. Casos raros de doença do soro, reação semelhante à doença do soro, reação anafilática e ceratite ulcerativa foram relatados.

Nos estudos de monoterapia com dermatite atópica em adultos, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 1,9% do grupo placebo, 1,9% do grupo dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas, 1,5% do grupo dupilumabe 300 mg a cada semana. No estudo concomitante de CST em adultos, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 7,6% do grupo placebo + CST, 1,8% do grupo dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas + CST e 2,9% do grupo dupilumabe 300 mg a cada semana + CST.

Nos estudos de asma DRI12544 e QUEST, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 4,3% do grupo placebo, 3,2% do grupo dupilumabe 200 mg a cada 2 semanas e 6,1% do grupo dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas.

Nos estudos de RSCcPN SINUS-24 e SINUS-52, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 2,0% do grupo dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas e 4,6% do grupo placebo.

Nos estudos de PN, PRIME e PRIME2, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi 0% do grupo dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas (Q2W) e 2,5% do grupo placebo.

### Lista tabulada de reações adversas

Os dados de segurança de dupilumabe apresentados na tabela 30 foram predominantemente derivados de 12 estudos randomizados, controlados por placebo, incluindo dermatite atópica, asma e pacientes com RSCcPN. Estes estudos envolveram 4.206 pacientes que receberam dupilumabe e 2.326 pacientes que receberam placebo durante o período controlado e são representativos do perfil de segurança geral do dupilumabe.

Listadas na Tabela 33 estão as reações adversas observadas em ensaios clínicos de dermatite atópica, asma e RSCcPN e/ou cenário pós-comercialização apresentados por classe de sistema de órgãos e frequência, usando as seguintes categorias: muito comuns (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito raros (< 1/10.000).

**Tabela 33. Lista de reações adversas**

Classificação sistema/órgão	Frequência	Reação adversa
Infecções e infestações	Comum	Conjuntivite* Herpes oral*
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Comum	Eosinofilia
Distúrbios do sistema imune	Raro	Reações da doença do soro Reações semelhantes à doença do soro Reações anafiláticas
	Incomum	Angioedema
Distúrbios oculares	Comum	Conjuntivite alérgica*
	Incomum	Prurido no olho *† Blefarite*† Ceratite* Olho seco*†
	Raro	Ceratite ulcerativa*†
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Incomum	Erupção facial (rash)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Comum	Artralgia
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Comum	Reações no local da injeção (incluindo eritema, edema, prurido, dor e inchaço)

\*Distúrbios oculares e herpes oral ocorreram predominantemente em estudos de dermatite atópica.

†As frequências de prurido ocular, blefarite e olho seco foram comuns e ceratite ulcerativa foi incomum em estudos de dermatite atópica.

## 9.7 População Pediátrica

### 1. Dermatite atópica

#### - Adolescentes (12 a 17 anos de idade)

A segurança de DUPIXENT foi avaliada em um estudo com 250 pacientes de 12 a 17 anos de idade com dermatite atópica moderada a grave (AD-1526). O perfil de segurança de DUPIXENT nestes pacientes, acompanhados até a semana 16, foi semelhante ao perfil de segurança dos estudos em adultos com dermatite atópica.

#### - Pacientes pediátricos (6 a 11 anos de idade)

A segurança de DUPIXENT foi avaliada em um estudo com 367 pacientes de 6 a 11 anos de idade com dermatite atópica grave (AD-1652). O perfil de segurança de DUPIXENT + CST nestes pacientes até a semana 16 foi similar ao perfil de segurança dos estudos com adultos e adolescentes com dermatite atópica.

#### - Pacientes pediátricos (6 meses a 5 anos de idade)

A segurança de DUPIXENT + CST foi avaliada em um estudo com 161 pacientes de 6 meses a 5 anos de idade com dermatite atópica moderada a grave (AD-1539). O perfil de segurança de DUPIXENT + CST nesses pacientes até a Semana 16 foi semelhante ao perfil de segurança de estudos em pacientes adultos e pediátricos de 6 a 17 anos de idade com dermatite atópica.

### 2. Asma

#### - Pacientes pediátricos (6 a 11 anos de idade)

A segurança de DUPIXENT foi avaliada em 405 pacientes de 6 a 11 anos de idade com asma moderada a grave (VOYAGE). O perfil de segurança de DUPIXENT nesses pacientes até a Semana 52 foi semelhante ao perfil de segurança de estudos em adultos e adolescentes com asma moderada a grave, com reações adversas adicionais de enterobíase e eosinofilia. A enterobíase foi relatada em 1,8% (5 pacientes) nos grupos DUPIXENT e nenhum relato no grupo placebo. Todos os casos de enterobíase foram leves a moderados e os pacientes se recuperaram com tratamento anti-helmíntico sem interrupção do tratamento com DUPIXENT.

Eosinofilia (eosinófilos sanguíneos  $\geq 3.000$  células/mcL ou considerada pelo pesquisador como um evento adverso) foi relatada em 6,6% dos grupos DUPIXENT e 0,7% no grupo placebo.

A segurança a longo prazo de DUPIXENT foi avaliada em um estudo de extensão aberto (EXCURSION) em crianças de 6 a 11 anos de idade com asma moderada a grave que participaram anteriormente do VOYAGE. Entre os 365 pacientes que entraram no EXCURSION, 350 completaram 52 semanas de tratamento e 228 pacientes completaram uma duração cumulativa de tratamento de 104 semanas (VOYAGE e EXCURSION). O perfil de segurança a longo prazo de DUPIXENT no EXCURSION foi consistente com o perfil de segurança observado no estudo pivotal de asma (VOYAGE) durante 52 semanas de tratamento.



## 9.8 Segurança a longo prazo

### 1. Dermatite atópica

#### - Adultos

O perfil de segurança do DUPIXENT + CST em pacientes adultos com dermatite atópica até a Semana 52 foi consistente com o perfil de segurança observado na Semana 16.

Em um estudo de extensão aberto (OLE) multicêntrico em fase 3 (AD-1225), a segurança a longo prazo de doses repetidas de DUPIXENT foi avaliada em adultos com dermatite atópica grave a moderada que já haviam participado anteriormente de estudos controlados de DUPIXENT ou que haviam sido selecionados para um estudo de fase 3 (SOLO1 ou SOLO2). Os dados de segurança do estudo AD-1225 refletem a exposição de DUPIXENT em 2.677 pacientes com dermatite atópica adulta, incluindo 2.254 que completaram pelo menos 52 semanas, 1.224 que completaram pelo menos 100 semanas 561 que completaram pelo menos 148 semanas e 179 que completaram pelo menos 260 semanas do estudo. A maioria dos pacientes no Ensaio 5 (99,7%) foram expostos à dosagem semanal de DUPIXENT 300 mg. O perfil de segurança a longo prazo observado neste estudo em até 5 anos foi geralmente consistente com o perfil de segurança de DUPIXENT observado em estudos controlados.

#### - Adolescentes (12 a 17 anos de idade)

A segurança a longo prazo de DUPIXENT foi avaliada em um estudo de extensão aberto em pacientes com idades entre 12 e 17 anos com dermatite atópica moderada a grave (AD-1434). O perfil de segurança de DUPIXENT nestes pacientes até a semana 52 foi semelhante ao perfil de segurança observado na semana 16 do estudo AD-1526. O perfil de segurança a longo prazo do DUPIXENT observado em adolescentes foi consistente com o observado em adultos com dermatite atópica.

#### - Pediátricos (6 a 11 anos de idade)

A segurança a longo prazo de DUPIXENT + CST foi avaliada em um estudo de extensão aberto com 368 pacientes de 6 a 11 anos de idade com dermatite atópica (AD-1434). Entre os pacientes que participaram deste estudo, 110 (29,9%) tinham dermatite atópica moderada e 72 (19,6%) tinham dermatite atópica grave no momento da inclusão no estudo AD-1434. O perfil de segurança de DUPIXENT + CST nestes pacientes acompanhados até a semana 52 foi semelhante ao perfil de segurança observado na semana 16 do estudo AD-1652. O perfil de segurança a longo prazo de DUPIXENT + CST observado em pacientes pediátricos foi consistente com o observado em adultos e adolescentes com dermatite atópica.

#### - Pacientes pediátricos (6 meses a 5 anos de idade)

A segurança a longo prazo de DUPIXENT + CST foi avaliada em um estudo de extensão aberto com 180 pacientes de 6 meses a 5 anos de idade com dermatite atópica (AD-1434). O perfil de segurança de DUPIXENT + CST em indivíduos acompanhados até a Semana 52 foi semelhante ao perfil de segurança observado até a Semana 16 em (AD-1539). O perfil de segurança a longo prazo de DUPIXENT + CST observado em pacientes pediátricos de 6 meses a 5 anos de idade foi consistente com o observado em adultos e pacientes pediátricos de 6 a 17 anos com dermatite atópica.

### 2. Asma

A segurança a longo prazo de DUPIXENT foi avaliada em um estudo de extensão aberto em 2.282 pacientes de 12 anos de idade ou mais com asma moderada a grave (TRAVERSE). Neste estudo, os pacientes foram acompanhados por até 96 semanas, resultando em uma exposição acumulativa ao DUPIXENT de 3.169 pacientes-ano. O perfil de segurança de DUPIXENT no TRAVERSE foi consistente com o perfil de segurança observado nos estudos pivotais de asma por até 52 semanas de tratamento.

O perfil de segurança de DUPIXENT em crianças com asma de 6 a 11 anos de idade que participaram do estudo de segurança de longo prazo de 52 semanas (EXCURSION) foi consistente com o perfil de segurança observado no estudo pivotal de asma (VOYAGE) durante 52 semanas de tratamento.

### 3. RSCcPN

O perfil de segurança de DUPIXENT até a Semana 52 foi geralmente consistente com o perfil de segurança observado na semana 24.

### 4. Esofagite Eosinofílica

O perfil de segurança de DUPIXENT até a Semana 52 para pacientes do estudo TREET Parte A posteriormente inscritos na Parte C foi geralmente consistente com o perfil de segurança observado na Semana 24.

## 9.9 Reações adversas específicas

### Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, angioedema, eritema multiforme e doença do soro ou reações semelhantes à doença do soro (ver seções “4. CONTRAINDICAÇÕES”, “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

### Eventos relacionados à conjuntivite e ceratite

Durante o estudo de dermatite atópica com terapia concomitante e período de tratamento de 52 semanas (CHRONOS), a conjuntivite foi relatada em 16% no grupo DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas + CST (20 em 100 pacientes-ano) e em 9% do grupo placebo + CST (10 em 100 pacientes-ano).

Nos estudos de dermatite atópica de DUPIXENT em monoterapia (SOLO 1, SOLO 2 e estudo de avaliação de dose de fase 2) até a Semana 16, ceratite foi relatada em <1% do grupo DUPIXENT (1 por 100 indivíduos-ano) e em 0% do grupo placebo (0 por 100 indivíduos-ano). No estudo de dermatite atópica de 52 semanas de DUPIXENT + corticosteroides tópico (CST) (CHRONOS), ceratite foi relatada em 4% do grupo DUPIXENT + CST (12 por 100 indivíduos-ano) e em 0% do grupo placebo + CST (0 por 100 indivíduos-ano).

Eventos relacionados à conjuntivite e ceratite ocorreram com maior frequência em pacientes com dermatite atópica que receberam DUPIXENT nos estudos de dermatite atópica controlados por placebo. A maioria dos pacientes com conjuntivite ou ceratite se recuperou ou estava se recuperando durante o período de tratamento. As respectivas taxas de conjuntivite e ceratite permaneceram semelhantes por 5 anos durante o estudo de longo prazo OLE (AD-1225). Entre os pacientes com asma, a frequência de conjuntivite e ceratite foi baixa e semelhante entre DUPIXENT e placebo. Nos pacientes com RSCcPN e PN, a frequência de conjuntivite foi baixa, embora a frequência no grupo DUPIXENT tenha sido maior do que no grupo placebo. Não há casos de relato de ceratite no programa de desenvolvimento de RSCcPN ou PN (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Entre os pacientes com EEO, a frequência de conjuntivite foi baixa e semelhante entre os grupos dupilumabe e placebo. Não houve casos de ceratite no programa de desenvolvimento de EEO.

### Eczema Herpético e Herpes-Zóster

A taxa de eczema herpético foi semelhante nos grupos placebo e DUPIXENT nos estudos de dermatite atópica.

Herpes-zóster foi relatado em <0,1% nos grupos com DUPIXENT (<1 em 100 pacientes-ano) e em <1% do grupo placebo (1 em 100 pacientes-ano) nos estudos de monoterapia de 16 semanas de dermatite atópica. No estudo clínico de dermatite atópica de DUPIXENT + CST de 52 semanas, herpes-zóster foi relatado em 1% do grupo DUPIXENT + CST (1 em 100 pacientes-ano) e 2% do grupo placebo + CST (2 em 100 pacientes-ano). Entre os pacientes de asma, a frequência de herpes-zóster foi semelhante entre DUPIXENT e placebo. Entre os pacientes de RSCcPN não houve casos notificados de herpes-zóster ou eczema herpeticum.

### Eosinófilos

Os pacientes tratados com DUPIXENT tiveram um aumento inicial médio maior a partir do basal na contagem de eosinófilos em comparação com pacientes tratados com placebo nas indicações de dermatite atópica, asma e RSCcPN. As contagens de eosinófilos diminuíram para perto dos níveis basais durante o tratamento no estudo. A contagem de eosinófilos continuou a diminuir abaixo dos níveis basais durante o estudo de extensão aberto em pacientes com asma.

Comparado ao placebo, não foi observado aumento na contagem média de eosinófilos no sangue em PN (PRIME e PRIME2). As contagens médias e medianas de eosinófilos no sangue diminuíram para próximo da linha de base ou permaneceram abaixo dos níveis basais na EEO (TREET Partes A e B) durante o tratamento do estudo.

Nas indicações de dermatite atópica, asma e RSCcPN, a incidência de eosinofilia emergente do tratamento ( $\geq 500$  células/mcL) foi semelhante nos grupos DUPIXENT e placebo. Em PN e EEO, a incidência de eosinofilia emergente do tratamento ( $\geq 500$  células/mcL) foi menor no grupo DUPIXENT do que no placebo. A eosinofilia emergente do tratamento ( $\geq 5.000$  células/mcL) foi relatada em <3% dos pacientes tratados com DUPIXENT e em <0,5% dos pacientes tratados com placebo (estudos SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST e VOYAGE, SINUS-24, SINUS-52, TREET Partes A e B PRIME e PRIME2).

A eosinofilia emergente do tratamento ( $\geq 5.000$  células/mcL) foi relatada em 8,4% dos pacientes tratados com DUPIXENT e 0% nos pacientes tratados com placebo no estudo AD-1539, com contagens medianas de eosinófilos diminuindo abaixo do início do estudo no final do período de tratamento.

### Infecções

Na dermatite atópica, asma, RSCcPN, PN e EEO, a taxa de infecções graves foi semelhante entre os pacientes tratados com DUPIXENT e com placebo.

Não foi observado aumento na incidência geral de infecções ou infecções graves com DUPIXENT em comparação ao placebo no grupo de segurança primário nos estudos clínicos de dermatite atópica. No grupo de segurança primária dos estudos clínicos em monoterapia de 16 semanas, foram relatadas infecções graves em 0,5% dos pacientes tratados com DUPIXENT e em 1,0% dos pacientes tratados com placebo. No estudo CHRONOS de 52 semanas, foram relatadas infecções graves em 0,2% dos pacientes tratados com DUPIXENT e em 0,6% dos pacientes tratados com placebo. As taxas de infecções graves permaneceram estáveis por 5 anos durante o estudo de longo prazo OLE (AD-1225).



Não foi observado aumento na incidência geral de infecções por DUPIXENT em comparação com o placebo na pesquisa de segurança para estudos clínicos de asma. Na pesquisa de segurança de 24 semanas, foram relatadas infecções graves em 1,0% dos pacientes tratados com DUPIXENT e 1,1% dos pacientes tratados com placebo. No estudo QUEST de 52 semanas, infecções graves foram relatadas em 1,3% dos pacientes tratados com DUPIXENT e 1,4% dos pacientes tratados com placebo.

Não foi observado aumento na incidência geral de infecções com DUPIXENT em comparação ao placebo no grupo de segurança nos estudos clínicos de RSCcPN. No grupo de segurança de 24 semanas, foram relatadas infecções graves em 0,7% dos pacientes tratados com DUPIXENT e em 1,1% dos pacientes tratados com placebo. No estudo SINUS-52, na semana 52, foram relatadas infecções graves em 1,3% dos pacientes tratados com DUPIXENT e em 1,3% dos pacientes tratados com placebo.

Não foi observado aumento na incidência geral de infecções com DUPIXENT em comparação com placebo no grupo de segurança para estudos clínicos de PN. No grupo de segurança, infecções graves foram relatadas em 1,3% dos pacientes tratados com DUPIXENT e 1,3% dos pacientes tratados com placebo.

A incidência geral de infecções foi numericamente maior em DUPIXENT (32,0%) em comparação ao placebo (24,8%) no grupo de segurança para estudos EEO TREET (Partes A e B). No pool de segurança de 24 semanas, infecções graves foram relatadas em 0,5% dos pacientes tratados com DUPIXENT e 0% dos pacientes tratados com placebo.

### **Imunogenicidade**

Assim como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial de imunogenicidade com dupilumabe.

Aproximadamente 5% dos pacientes com dermatite atópica, asma ou RSCcPN que receberam 300 mg de dupilumabe a cada 2 semanas por 52 semanas desenvolveram anticorpos antidroga (ADA) para dupilumabe; aproximadamente 2% apresentaram respostas persistentes de ADA e aproximadamente 2% tiveram anticorpos neutralizantes. Foram observados resultados similares em pacientes adultos com PN que receberam DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas por 24 semanas, em pacientes pediátricos (6 meses a 11 anos de idade) com dermatite atópica que receberam DUPIXENT 200 mg a cada duas semanas, 200 mg a cada 4 semanas ou 300 mg a cada 4 semanas e pacientes (6 a 11 anos de idade) com asma que receberam DUPIXENT 100 mg a cada 2 semanas ou 200 mg a cada 2 semanas por até 52 semanas.

Aproximadamente 16% dos pacientes adolescentes com dermatite atópica que receberam DUPIXENT 300 mg ou 200 mg a cada duas semanas por 16 semanas desenvolveram anticorpos contra o dupilumabe; aproximadamente 3% apresentaram respostas persistentes de ADA e aproximadamente 5% apresentaram anticorpos neutralizantes.

Aproximadamente 9% dos pacientes com asma que receberam 200 mg de dupilumabe a cada duas semanas por 52 semanas desenvolveram anticorpos contra dupilumabe; aproximadamente 4% apresentaram respostas persistentes de ADA e aproximadamente 4% apresentaram anticorpos neutralizantes.

Aproximadamente 1% dos pacientes com EEO que receberam DUPIXENT 300 mg a cada semana (QW) ou 300 mg a cada 2 semanas (Q2W) por 24 semanas desenvolveram anticorpos para dupilumabe.

Independentemente da idade ou população, até 4% dos pacientes nos grupos placebo foram positivos para anticorpos para DUPIXENT; aproximadamente 2% exibiram respostas persistentes de ADA e aproximadamente 1% apresentou anticorpos neutralizantes. As respostas da ADA geralmente não foram associadas ao impacto na exposição, segurança ou eficácia de DUPIXENT. Menos de 1% dos pacientes que receberam DUPIXENT em regimes de dosagem aprovados exibiram respostas de alto título de ADA associadas a exposição e eficácia reduzidas. Além disso, houve um paciente com doença do soro e um com reação semelhante à doença do soro (<0,1%) associada a títulos elevados de ADA.

A incidência observada de respostas persistentes de ADA e atividade neutralizante no ensaio são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade do ensaio utilizado. Além disso, a incidência observada de positividade de anticorpos em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo a metodologia do ensaio, manuseio da amostra, tempo de coleta da amostra, medicamentos concomitantes e estado da doença subjacente do paciente individual. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos para DUPIXENT com a incidência de anticorpos para outros produtos pode ser mal interpretada.

### **9.10 Experiência pós-comercialização**

As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas durante o uso pós-aprovação de DUPIXENT. As reações adversas são derivadas de notificações espontâneas e, portanto, a frequência é “desconhecida” (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

#### **Doenças do sistema imune**

- Angioedema

#### **Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo**

- Erupção facial

#### **Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos**

- Artralgia

#### **Distúrbios oculares**

- Ceratite e ceratite ulcerativa

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

### Sinais e sintomas

Em estudos clínicos não foram identificados problemas de segurança com dose única intravenosa de até 12 mg/kg.

### Tratamento

Não há tratamento específico para superdose de DUPIXENT.

Caso ocorra uma superdose, monitore o paciente quanto aos sinais e sintomas de reações adversas e tratamento sintomático apropriado deve ser iniciado imediatamente.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## DIZERES LEGAIS

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS 1.8326.0335

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP n° 40.796

Registrado e Importado por:

**Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.**

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Fabricado por (seringas preenchidas 200 mg e 300 mg):

**Sanofi Winthrop Industrie**

Le Trait – França

Ou

Fabricado por (seringas preenchidas 300 mg):

**Genzyme Ireland Ltd.**

Waterford – Irlanda

 *Atendimento ao consumidor*  
**sac.brasil@sanofi.com**  
0800-703-0014



**IB170223**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/05/2023.**

**Manual de instrução de uso de  
DUPIXENT<sup>®</sup>**

**DUPIXENT® 200 mg**  
**Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único**

**Instruções de Uso**

## DUPIXENT 200 mg Seringa Preenchida com Sistema de Segurança

### Instruções de Uso

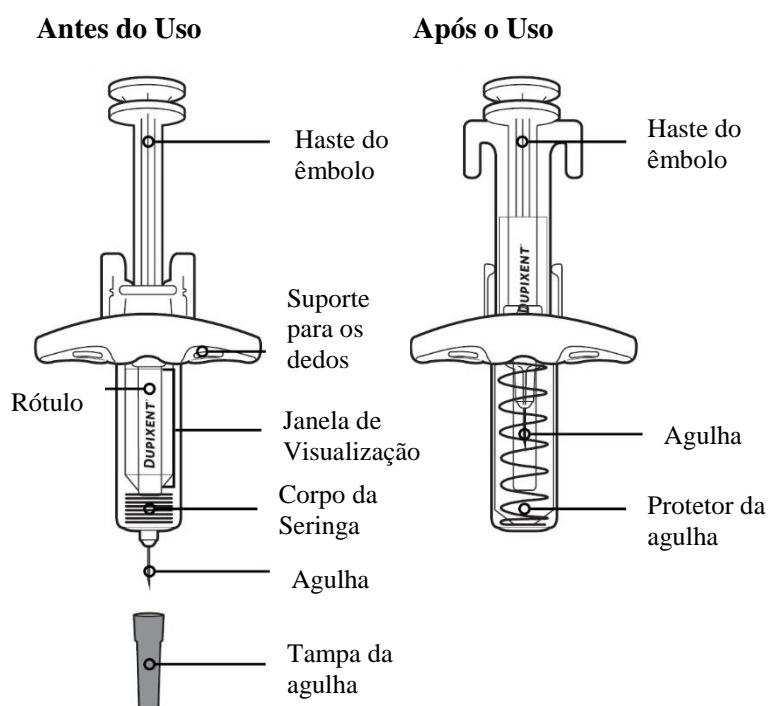
Leia as Instruções de Uso antes de usar as seringas preenchidas de DUPIXENT.

Este dispositivo é uma seringa preenchida de dose única (chamado simplesmente de ‘seringa’ nestas instruções de uso). Ele contém 200 mg de DUPIXENT para injeção sob a pele (injeção subcutânea).

Não realize a auto injeção ou aplique em outra pessoa sem antes lhe mostrarem como é feita a aplicação de DUPIXENT. Um profissional de saúde pode mostrar como preparar e injetar a dose de DUPIXENT antes de você utilizar o medicamento pela primeira vez. Em adolescentes a partir de 12 anos de idade, é recomendado que DUPIXENT seja administrado por ou sob a supervisão de um adulto. Em crianças com menos de 12 anos de idade, DUPIXENT deve ser administrado por um cuidador.

**Guarde este folheto contendo as Instruções de Uso. Se você tiver alguma dúvida, pergunte ao seu médico, ou ligue para 0800-703-0014, ou mande e-mail para [sac.brasil@sanofi.com](mailto:sac.brasil@sanofi.com).**

As partes da seringa de DUPIXENT são apresentadas nesta figura.



## Informações Importantes

É importante que você ou outra pessoa não tente administrar a injeção antes que vocês tenham recebido treinamento de um profissional de saúde.


- Leia todas as instruções atentamente antes de utilizar a seringa.
- Pergunte ao profissional de saúde com qual frequência você precisará injetar o medicamento.
- Pergunte ao profissional de saúde o modo correto de utilizar a seringa antes de injetar pela primeira vez.
- Altere o local da injeção a cada aplicação.
- **Não** utilize a seringa se ela tiver caído sobre uma superfície dura ou estiver danificada.
- **Não** utilize a seringa se a tampa da agulha estiver ausente ou não estiver fechada.
- **Não** toque na haste do êmbolo até que você esteja pronto para injetar.
- **Não** injete através das roupas.
- **Não** retire qualquer bolha de ar na seringa.
- Para reduzir o risco de perfuração acidental com a agulha, cada seringa preenchida apresenta um protetor de agulha (sistema de segurança) que é automaticamente ativado para cobrir a agulha depois que você terminar de administrar a injeção.
- **Não** puxe de volta a haste do êmbolo em qualquer momento.
- **Não** reutilize a seringa.


## Como armazenar DUPIXENT

- Mantenha a seringa fora do alcance das crianças.
- Mantenha as seringas não utilizadas em sua embalagem original e armazene sob refrigeração entre 2°C e 8°C.
- Remova a seringa do refrigerador pelo menos 30 minutos antes da injeção para que ela atinja temperatura ambiente.
- Não mantenha DUPIXENT à temperatura ambiente (até 30°C) por mais de 14 dias. Descarte qualquer seringa preenchida que tenha sido deixada à temperatura ambiente por mais de 14 dias.
- **Não** agite a seringa em qualquer momento.
- **Não** aqueça a seringa.
- **Não** congele a seringa.
- **Não** exponha a seringa à luz solar direta.

### Etapa 1: Remoção

Remova a seringa da embalagem segurando-a pelo meio do corpo.

 **Não remova a tampa da agulha até que você esteja pronto para a aplicação.**

 **Não utilize a seringa se ela tiver caído sobre uma superfície dura ou estiver danificada.**



### Etapa 2: Preparação

Certifique-se que você tenha o seguinte:

- A seringa preenchida de DUPIXENT.
- 1 algodão com álcool.\*
- 1 pedaço de algodão ou gaze.\*
- 1 recipiente resistente a perfurações, apropriado para coleta de materiais perfurocortantes.\* (vide Etapa 12)

\* *Itens não incluídos na embalagem.*

Olhe para o rótulo:

- Verifique a data de vencimento.
- Certifique-se que você está com o produto certo e a dosagem correta.

 **Não utilize a seringa se estiver vencida.**



Data de vencimento

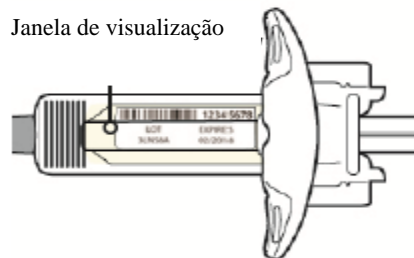
### Etapa 3: Inspeção

Olhe para o medicamento através da Janela de visualização da seringa:

Certifique-se que o líquido seja uma solução clara a levemente opalescente, incolor a amarelada.

*Nota: Você pode observar uma bolha de ar; isso é normal.*

**⚠ Não utilize a seringa se o líquido estiver opaco ou turvo, ou se ele contiver partículas ou flocos visíveis.**



Janela de visualização

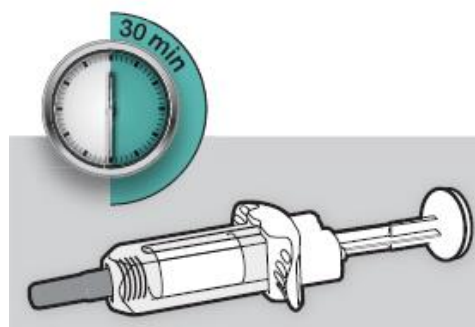
### Etapa 4: Espere 30 minutos

Mantenha a seringa em uma superfície plana e deixe-a atingir naturalmente a temperatura ambiente por pelo menos 30 minutos.

**⚠ Não aqueça a seringa.**

**⚠ Não exponha a seringa à luz solar direta.**

**⚠ Não mantenha DUPIXENT à temperatura ambiente por mais de 14 dias. Descarte qualquer seringa de DUPIXENT que tenha sido deixada à temperatura ambiente por mais de 14 dias.**





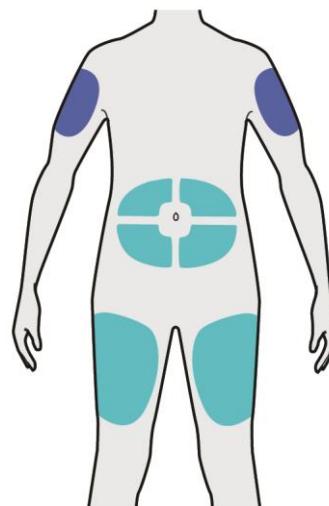
### Etapa 5: Seleção



Selecione o local da injeção.

- Você pode injetar na sua coxa ou barriga (abdômen), exceto 5 centímetros ao redor do umbigo.
- Caso outra pessoa aplique a injeção, você pode utilizar a parte superior do braço.



**Não aplique a injeção sobre pele sensível, ferida, com hematomas ou cicatrizes.**



-  = Auto injeção ou aplicação pelo cuidador
-  = Injeção aplicada apenas pelo cuidador

### Etapa 6: Limpeza

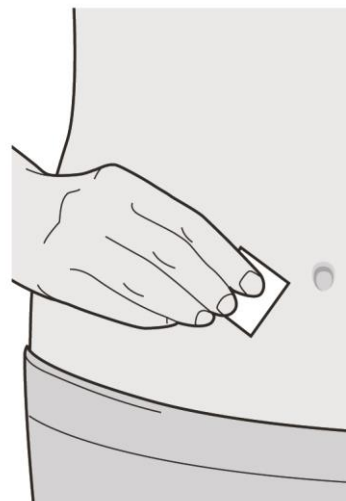
Lave suas mãos.

Limpe o local da injeção com algodão embebido em álcool.

Deixe sua pele secar antes da injeção.




**Não toque o local da injeção novamente, nem assopre sobre o local da injeção antes da injeção.**



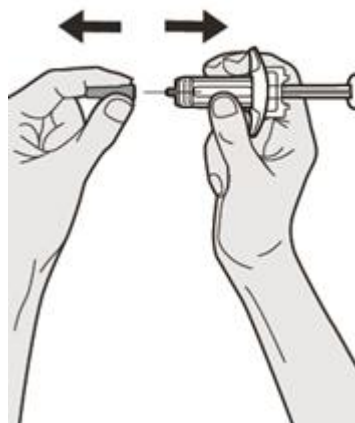
### Etapa 7: Puxe

Segure a seringa pelo meio do corpo da seringa, com a agulha apontada em direção contrária a você e retire a tampa da agulha.

 **Não coloque a tampa da agulha de volta.**

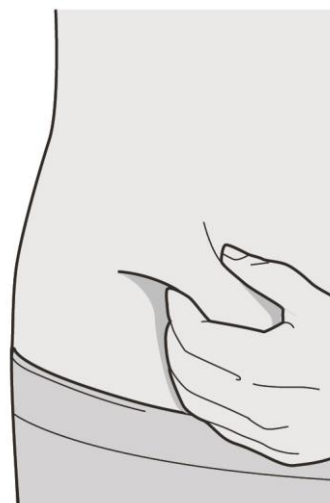
 **Não toque a agulha.**

Injete o medicamento imediatamente após a remoção da tampa da agulha.



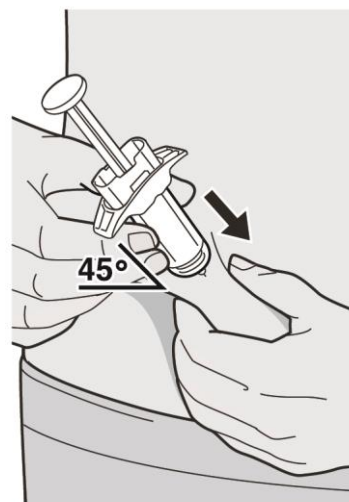
### Etapa 8: Aperte a pele

Aperte a pele para formar uma dobra no local da injeção, conforme demonstrado na figura.



### Etapa 9: Injeção

Introduza a agulha completamente na dobra da pele a um ângulo de cerca de 45°.



### Etapa 10: Empurre

Solte a dobra de pele.

Empurre o corpo do êmbolo para baixo lentamente e constantemente até o limite, até esvaziar a seringa.

*Nota: Você sentirá alguma resistência. Isso é normal.*




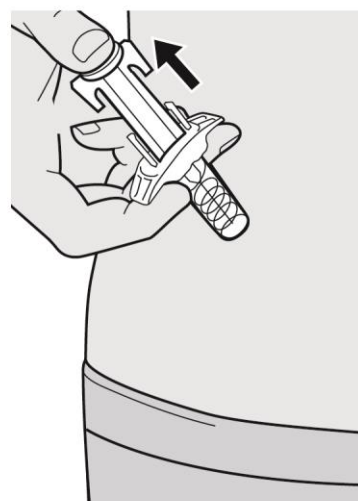
### Etapa 11: Solte e Remova

Levante o dedo para que a agulha seja retraída para o protetor de agulha e, em seguida, remova a seringa do local da injeção.

Pressione levemente um pedaço de algodão ou gaze no local da injeção caso você veja sangue.

 **Não coloque a tampa da agulha de volta.**

 **Não esfregue sua pele após a injeção.**



## Etapa 12: Descarte

Descarte a seringa e a tampa da agulha em um recipiente resistente a perfurações, apropriado para coleta de materiais perfurocortantes.



**Não coloque a tampa da agulha de volta.**

Sempre mantenha o recipiente fora do alcance das crianças.



MS 1.8326.0335

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP n° 40.796

Registrado e Importado por:

**Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.**

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Fabricado por:

**Sanofi Winthrop Industrie**

Le Trait – França

Atendimento ao consumidor  
 [sac.brasil@sanofi.com](mailto:sac.brasil@sanofi.com)  
 0800-703-0014



IB211119C

**DUPIXENT<sup>®</sup> 300 mg**  
**Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único**

**Instruções de Uso**

## DUPIXENT 300 mg Seringa Preenchida com Sistema de Segurança

### Instruções de Uso

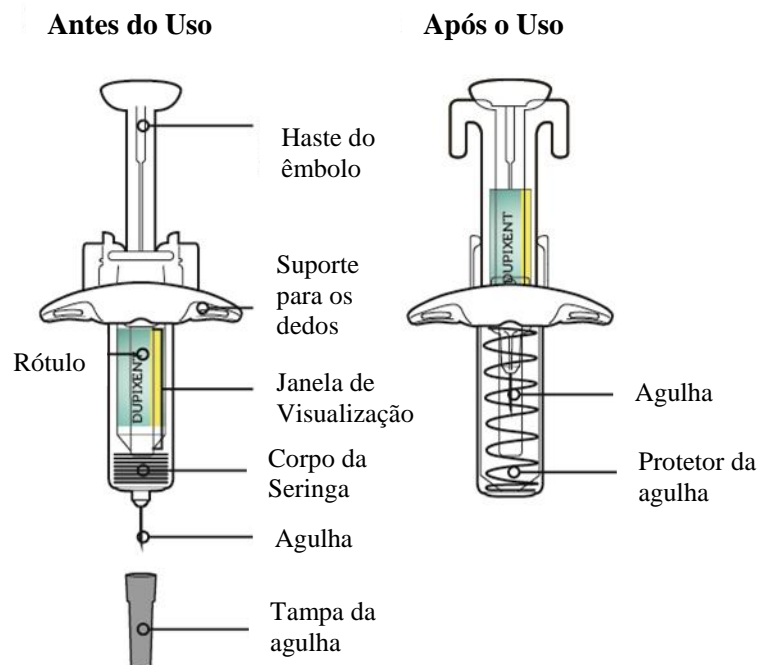
Leia as Instruções de Uso antes de usar as seringas preenchidas de DUPIXENT.

Não realize a auto injeção ou aplique em outra pessoa sem antes lhe mostrarem como é feita a aplicação de DUPIXENT. Um profissional de saúde pode mostrar como preparar e injetar a dose de DUPIXENT antes de você utilizar o medicamento pela primeira vez. Em adolescentes a partir de 12 anos de idade, é recomendado que DUPIXENT seja administrado por ou sob a supervisão de um adulto. Em crianças com menos de 12 anos de idade, DUPIXENT deve ser administrado por um cuidador.

Este dispositivo é uma seringa preenchida de dose única (chamado simplesmente de ‘seringa’ nestas instruções de uso). Ele contém 300 mg de DUPIXENT para injeção sob a pele (injeção subcutânea).

**Guarde este folheto contendo as Instruções de Uso. Se você tiver alguma dúvida, pergunte ao seu médico, ou ligue para 0800-703-0014, ou mande e-mail para [sac.brasil@sanofi.com](mailto:sac.brasil@sanofi.com).**

As partes da seringa de DUPIXENT são apresentadas nesta figura.



## Informações Importantes

É importante que você ou outra pessoa não tente administrar a injeção antes que vocês tenham recebido treinamento de um profissional de saúde.

- Leia todas as instruções atentamente antes de utilizar a seringa.
- Pergunte ao profissional de saúde com qual frequência você precisará injetar o medicamento.
- Pergunte ao profissional de saúde o modo correto de utilizar a seringa antes de injetar pela primeira vez.
- Altere o local da injeção a cada aplicação.
- **Não** utilize a seringa se ela tiver caído sobre uma superfície dura ou estiver danificada.
- **Não** utilize a seringa se a tampa da agulha estiver ausente ou não estiver fechada.
- **Não** toque na haste do êmbolo até que você esteja pronto para injetar.
- **Não** injete através das roupas.
- **Não** retire qualquer bolha de ar na seringa.
- Para reduzir o risco de perfuração acidental com a agulha, cada seringa preenchida apresenta um protetor de agulha (sistema de segurança) que é automaticamente ativado para cobrir a agulha depois que você terminar de administrar a injeção.
- **Não** puxe de volta a haste do êmbolo em qualquer momento.
- **Não** reutilize a seringa.

## Como armazenar DUPIXENT

- Mantenha a seringa fora do alcance das crianças.
- Mantenha as seringas não utilizadas em sua embalagem original e armazene sob refrigeração entre 2°C e 8°C.
- Remova a seringa do refrigerador pelo menos 45 minutos antes da injeção para que ela atinja temperatura ambiente.
- Não mantenha DUPIXENT à temperatura ambiente (até 30°C) por mais de 14 dias. Descarte qualquer seringa preenchida que tenha sido deixada à temperatura ambiente por mais de 14 dias.
- **Não** agite a seringa em qualquer momento.
- **Não** aqueça a seringa.
- **Não** congele a seringa.
- **Não** exponha a seringa à luz solar direta.



## Etapa 1: Remoção

Remova a seringa da embalagem segurando-a pelo meio do corpo.

**⚠ Não remova a tampa da agulha até que você esteja pronto para a aplicação.**

**⚠ Não utilize a seringa se ela tiver caído sobre uma superfície dura ou estiver danificada.**



## Etapa 2: Preparação

Certifique-se que você tenha o seguinte:

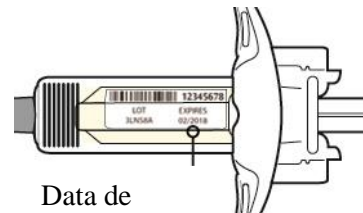
- A seringa preenchida de DUPIXENT.
- 1 algodão com álcool.\*
- 1 pedaço de algodão ou gaze.\*
- 1 recipiente resistente a perfurações, apropriado para coleta de materiais perfurocortantes.\* (vide Etapa 12)

\* *Itens não incluídos na embalagem.*

Olhe para o rótulo:

- Verifique a data de vencimento.
- Certifique-se que você está com o produto certo e a dosagem correta.

**⚠ Não utilize a seringa se estiver vencida.**



Data de vencimento

### Etapa 3: Inspeção

Olhe para o medicamento através da Janela de visualização da seringa:

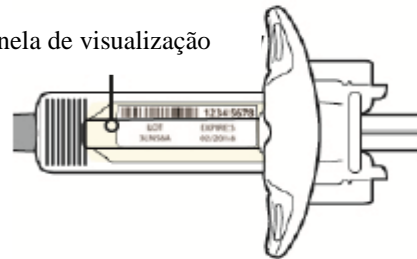
Certifique-se que o líquido seja uma solução clara a levemente opalescente, incolor a amarelada.

*Nota: Você pode observar uma bolha de ar; isso é normal.*



**Não utilize a seringa se o líquido estiver opaco ou turvo, ou se ele contiver partículas ou flocos visíveis.**

Janela de visualização



### Etapa 4: Espere 45 minutos

Mantenha a seringa em uma superfície plana e deixe-a atingir naturalmente a temperatura ambiente por pelo menos 45 minutos.



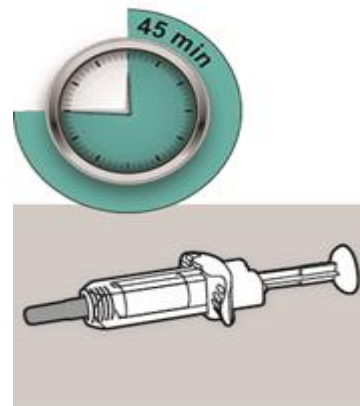
**Não aqueça a seringa.**



**Não exponha a seringa à luz solar direta.**



**Não mantenha DUPIXENT à temperatura ambiente por mais de 14 dias. Descarte qualquer seringa de DUPIXENT que tenha sido deixada à temperatura ambiente por mais de 14 dias.**



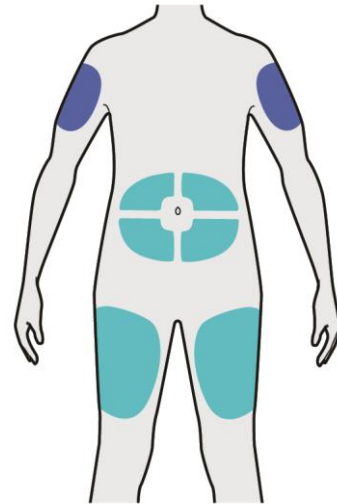
### Etapa 5: Seleção



Selecione o local da injeção.

- Você pode injetar na sua coxa ou barriga (abdômen), exceto 5 centímetros ao redor do umbigo.
- Caso outra pessoa aplique a injeção, você pode utilizar a parte superior do braço.



**Não aplique a injeção sobre pele sensível, ferida, com hematomas ou cicatrizes.**



-  = Auto injeção ou aplicação pelo cuidador
-  = Injeção aplicada apenas pelo cuidador

### Etapa 6: Limpeza

Lave suas mãos.

Limpe o local da injeção com algodão embebido em álcool.

Deixe sua pele secar antes da injeção.




**Não toque o local da injeção novamente, nem assopre o local antes da injeção.**



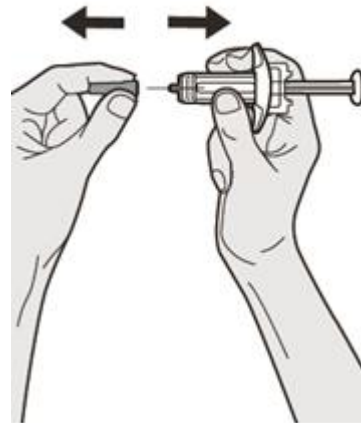
### Etapa 7: Puxe

Segure a seringa pelo meio do corpo da seringa, com a agulha apontada em direção contrária a você e retire a tampa da agulha.

 **Não coloque a tampa da agulha de volta.**

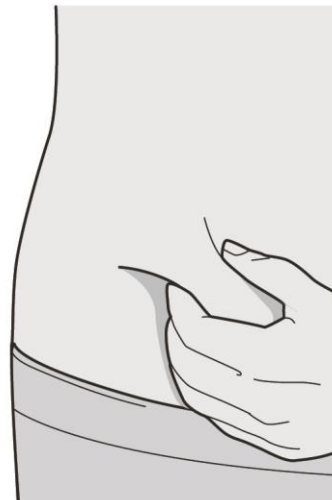
 **Não toque a agulha.**

Injete o medicamento imediatamente após a remoção da tampa da agulha.



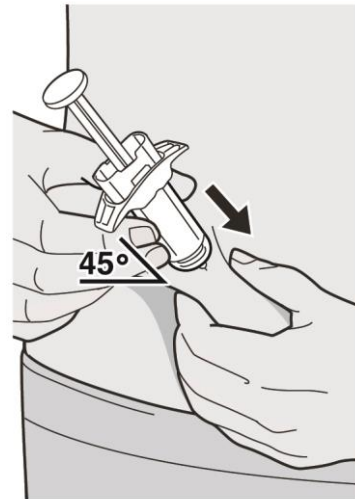
### Etapa 8: Aperte a pele

Aperte a pele para formar uma dobra no local da injeção, conforme demonstrado na figura.



### Etapa 9: Injeção

Introduza a agulha completamente na dobra da pele a um ângulo de cerca de 45°.



### Etapa 10: Empurre

Solte a dobra de pele.

Empurre o corpo do embolo para baixo lentamente e constantemente até o limite, até esvaziar a seringa.


*Nota: Você sentirá alguma resistência. Isso é normal.*




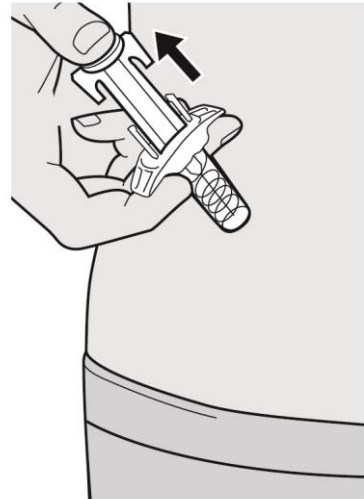
### Etapa 11: Solte e Remova

Levante o dedo para que a agulha seja retraída para o sistema de segurança e, em seguida, remova a seringa do local da injeção.

Pressione levemente um pedaço de algodão ou gaze no local da injeção caso você veja sangue.


 **Não coloque a tampa da agulha de volta.**

 **Não esfregue sua pele após a injeção.**



### Etapa 12: Descarte

Descarte a seringa e a tampa da agulha em um recipiente resistente a perfurações, apropriado para coleta de materiais perfurocortantes.

 **Não coloque a tampa da agulha de volta.**

Sempre mantenha o recipiente fora do alcance das crianças.



MS 1.8326.0335  
Farm. Resp.: Ricardo Jonsson  
CRF-SP n° 40.796

Registrado e Importado por:  
**Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.**  
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP  
CNPJ 10.588.595/0010-92

Fabricado por:  
**Sanofi Winthrop Industrie**  
Le Trait – França

Ou

Fabricado por:  
**Genzyme Ireland Ltd.**  
Waterford - Irlanda

 *Atendimento ao consumidor*  
**sac.brasil@sanofi.com**  
0800-703-0014



IB211119D



**Anexo B**  
**Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA  175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA
03/04/2023	0333279/23-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/08/2022	4640521/22-6	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	03/04/2023	VPS 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS  VP 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML  150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA  150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + 2 CAN APLIC
23/01/2023	0069190/23-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	15/08/2022	4558719/22-1	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	09/01/2023	VPS 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA  175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS

		Bulário RDC 60/12					9. REAÇÕES ADVERSAS  VP 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		X 1,14 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA
12/12/2022	5041420/22-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/04/2022	2449721/22-5	11969 – PRODUTOS BIOLÓGICOS – 77.c Ampliação de Uso	12/12/2022	VPS 1. INDICAÇÕES; 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA; 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS; 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR; 9. REAÇÕES ADVERSAS; DIZERES LEGAIS.  VP: 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?; 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?; 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?; 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?; DIZERES LEGAIS	VP/VPS	150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA  175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA
23/02/2022	0675984/22-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	23/02/2022	0675984/22-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/02/2022	VPS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML  150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + SISTEMA DE

		Bulário RDC 60/12							SEGURANÇA 175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA
19/01/2022	0241571/22-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/04/20 21	1551435/21-8	11961 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. Alteração nas condições de armazenamento do produto biológico terminado (fechado ou após aberto) ou do produto biológico reconstituído ou diluído - Moderada	27/12/2021	VP 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?  VPS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA  200 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA
			14/04/20 21	1429565/21-2	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada				
			23/06/20 20	1999230/20-1	11343 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos.	03/01/2022			

06/12/2021	4802803/21-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/04/20 21	1442725/21-7	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	06/12/2021	<p>VP:</p> <p>1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?</p> <p>3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>DIZERES LEGAIS</p>	VP/VPS	<p>300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA</p> <p>200 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA</p>
			18/11/20 20	4078752/20-4	1923 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária	28/06/2021	<p>VPS:</p> <p>1. INDICAÇÕES</p> <p>2. RESULTADOS DE EFICÁCIA</p> <p>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS DE PRECAUÇÕES</p> <p>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS</p> <p>Instruções de uso 300 mg: DIZERES LEGAIS</p>		<p>300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA</p> <p>200 MG SOL INJ CT 2</p>
17/03/2021	1041443/21-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>VP:</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>VPS:</p>	VP/VPS	<p>300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA</p> <p>200 MG SOL INJ CT 2</p>

		Bula – publicação no Bulário RDC 60/12					9. REAÇÕES ADVERSAS		SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA
22/02/2021	0709387/21-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  VPS: 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA  200 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA
01/09/2020	2958598/20-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/05/20 20	1507386/20-6	1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	31/08/2020	VP: 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?  VPS: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA  200 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA
31/08/2020	2942893/20-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/04/20 20  13/05/20 20	1309239/20-1  1507386/20-6	10408 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do prazo de validade do produto terminado  1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	17/08/2020  31/08/2020	VP: 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  VPS: 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 7. CUIDADOS DE	VP/VPS	300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA  200 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA

							ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
07/07/2020	2183215/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/10/20 19	2310773/19-1	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	22/06/2020	VP: 2. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  VPS: 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA  200 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA
19/05/2020	1572054/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/04/20 19	0314992/19-7	11343 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos.	15/04/2020	VP: DIZERES LEGAIS  VPS: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA  200 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA
27/03/2020	0923583/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO -	27/03/2020	0923583/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de	27/03/2020	VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE	VP/VPS	300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE

		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<p>MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>VPS: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS</p>		<p>SEGURANÇA</p> <p>200 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA</p>
05/03/2020	0673378/20-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/05/2019	0467402/19-2	1922 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	26/02/2020	<p>VP: 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>VPS: 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS</p>	VP/VPS	<p>300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA</p> <p>200 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA</p>



							10. SUPERDOSE		
16/09/2019	2184749/19-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/08/2019 29/03/2019 29/03/2019	1965629/19-7 0290167/19-6 0290169/19-2	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DE POSOLOGIA  1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - AMPLIAÇÃO DE USO  1533 - PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO	19/08/2019	<p>VP: 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>VPS: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA</p>	VP/VPS	<p>300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA</p> <p>200 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA</p>
29/08/2019	2076189/19-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/08/2019 29/03/2019 29/03/2019	1965629/19-7 0290167/19-6 0290169/19-2	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DE POSOLOGIA  1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - AMPLIAÇÃO DE USO  1533 - PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO	19/08/2019	<p>VP: APRESENTAÇÕES RESTRICÇÃO DO USO POR IDADE 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>VPS: APRESENTAÇÕES RESTRICÇÃO DO USO POR IDADE 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA</p>	VP/VPS	<p>300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA</p> <p>200 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA</p>

							3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
29/08/2019	2075610/19-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0290570/19-1	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de transferência de titularidade de registro (incorporação de empresa)	10/06/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA
09/11/2018	1074604/18-8	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/11/2018	1074604/18-8	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/11/2018	Bula para lançamento	VP/VPS	300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA