DUPIXENT®

(dupilumabe)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

200 mg

300 mg

DUPIXENT®
dupilumabe

APRESENTAÇÕES
DUPIXENT 300 mg solução injetável: Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 2 mL contendo 300 mg (150 mg/mL) de dupilumabe: embalagem com 2 seringas.
DUPIXENT 300 mg solução injetável: Caneta preenchida de uso único com 2 mL contendo 300 mg (150 mg/mL) de dupilumabe: embalagem com 2 canetas.
DUPIXENT 200 mg solução injetável: Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 1,14 mL contendo 200 mg (175 mg/mL) de dupilumabe: embalagem com 2 seringas.
DUPIXENT 200 mg solução injetável: Caneta preenchida de uso único com 1,14 mL contendo 200 mg (175 mg/mL) de dupilumabe: embalagem com 2 canetas.

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

COMPOSIÇÃO

DUPIXENT 300 mg
Cada seringa preenchida ou caneta 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 ou caneta 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 pólipo nasal (RSCcPN)

DUPIXENT é indicado como tratamento complementar para rinossinusite crônica grave com pólipo nasal (RSCcPN) em adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade 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 1 ano de idade com peso corporal igual ou superior a 15 Kg.

1.6 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)
DUPIXENT é indicado para pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) não controlada associada à inflamação do tipo 2 (caracterizada por eosinófilos elevados no sangue), como um tratamento de manutenção adicional à terapia de base de tratamento padrão de antimuscarínico de longa ação (LAMA) + β2-agonista de longa ação (LABA) + corticoides inalatórios (CIS), a menos que CIS tenham sido contraindicados. (vide "2. RESULTADOS DE EFICÁCIA").

1.7 Urticária Crônica Espontânea (UCE)
DUPIXENT é indicado para o tratamento de pacientes a partir de 2 anos com urticária crônica espontânea cuja doença não é adequadamente controlada com tratamento com anti-histamínicos H1.

1.8 Penfigoide Bolhoso (PB)
DUPIXENT é indicado para o tratamento de pacientes adultos com penfigoide bolhoso (PB) moderado a grave.

1.9 Rinossinusite Fúngica Alérgica (RSFA)
DUPIXENT é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com 6 anos de idade ou mais com rinossinusite fúngica alérgica (RSFA).

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 paciente com dermatite atópica (DA) moderada a grave, definida pela pontuação da Avalição Global do Investigador (IGA) ≥ 3, Índice de Gravidade do Eczema por Área (EASI) ≥ 16 e uma área de superfície corporal (BSA) mínima envolvida ≥ 10%. A idade média dos pacientes era de 38 anos; 24% eram asiáticos e 6% eram negros. 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 ≥ 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 imunossupressores 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 imunossupressores 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 ≥ 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 ≥ 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)[a]			SOLO 2 (FAS)[a]		
	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**
Pacientes randomizados	224	224	223	236	233	239
IGA 0 ou 1[b], % respondedores [c]	10,3 %	37,9 % [e]	37,2 % [e]	8,5 %	36,1 % [e]	36,4 % [e]
EASI-50, % respondedores [c]	24,6 %	68,8 % [e]	61,0 % [e]	22,0 %	65,2 % [e]	61,1 % [e]
EASI-75, % respondedores [c]	14,7 %	51,3 % [e]	52,5 % [e]	11,9 %	44,2 % [e]	48,1 % [e]
EASI-90, % respondedores [c]	7,6 %	35,7 % [e]	33,2 % [e]	7,2 %	30,0 % [e]	30,5 % [e]
EASI, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/-SE)	-37,6 % (3,28)	-72,3 % [e] (2,63)	-72,0 % [e] (2,56)	-30,9 % (2,97)	-67,1 % [e] (2,52)	-69,1 % [e] (2,49)
SCORAD, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/-SE)	-29,0 % (3,21)	-57,7 % [e] (2,11)	-57,0 % [e] (2,11)	-19,7 % (2,52)	-51,1 % [e] (2,02)	-53,5 % [e] (2,03)
Escala NRS de prurido, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/-SE)	-26,1 % (3,02)	-51,0 % [e] (2,50)	-48,9 % [e] (2,60)	-15,4 % (2,98)	-44,3 % [e] (2,28)	-48,3 % [e] (2,35)
Número de pacientes com valor inicial na escala NRS de prurido ≥ 4	212	213	201	221	225	228
Escala NRS de prurido (≥ 4 pontos de melhora), % respondedores [c, d]	12,3 %	40,8 % [e]	40,3 % [e]	9,5%	36,0 % [e]	39,0 % [e]

LS = mínimo quadrado; SE = erro padrão

[a] Conjunto completo de análise (FAS) incluiu todos os pacientes randomizados.

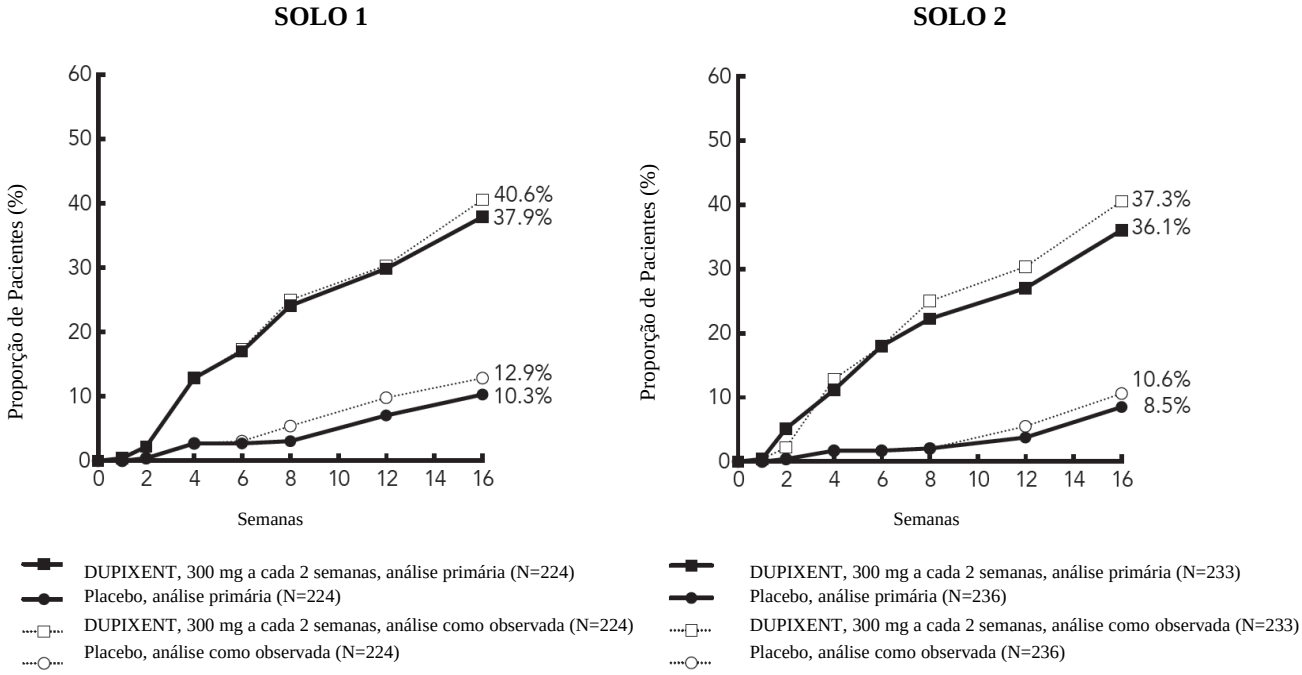
[b] Respondedor foi definido como o paciente com IGA 0 ou 1 ("limpo" ou "quase limpo") com uma redução ≥ 2 pontos sobre a escala IGA de 0-4.

[c] Pacientes que receberam tratamento de resgate ou com dados ausentes foram considerados não respondedores.

[d] 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 <0,01).

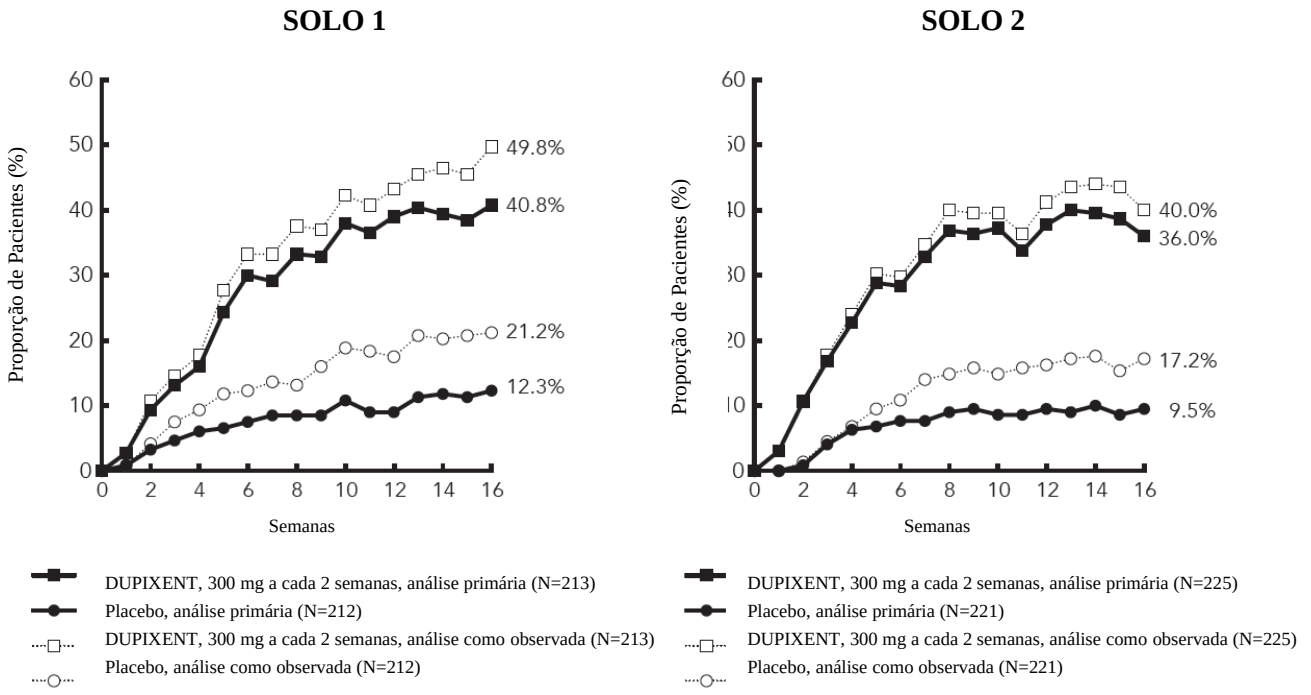
[e] p-valor <0,0001

Figura 1: Proporção de Pacientes com IGA 0 ou 1[a] no SOLO 1[b] e SOLO 2[b] (FAS) [c]



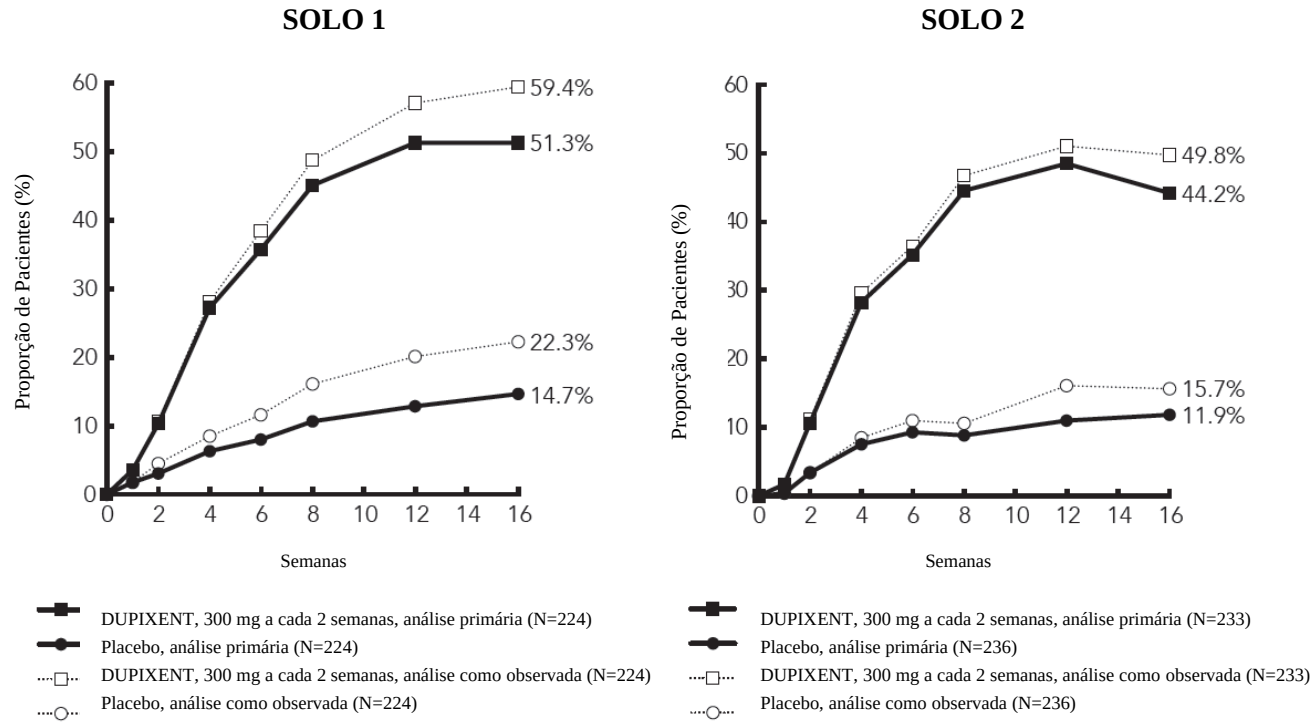
[a] Respondedor foi definido como o paciente com IGA 0 ou 1 ("limpo" ou "quase limpo") com uma redução $\geq$ 2 pontos sobre a escala IGA de 0-4.
[b] Na análise primária de desfecho de eficácia (linha sólida acima), os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores 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.
[c] Conjunto completo de análise (FAS) incluiu todos os pacientes randomizados.

Figura 2: Proporção de pacientes com melhora ≥ 4-pontos na escala NRS de Prurido no SOLO 1[a] e SOLO 2[a] (FAS) [b]



[a] 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.
[b] Conjunto completo de análise (FAS) incluiu todos os pacientes randomizados.

Figura 3: Proporção de Pacientes com EASI-75 nos Estudos SOLO 1[a] e SOLO 2[a] (FAS)[b]



[a] 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.
[b] Conjunto completo de análise (FAS) incluiu todos os pacientes randomizados.

O efeito do tratamento nos subgrupos (peso, idade, gênero, raça e tratamento anterior, incluindo imunossupressores) 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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[a] na Semana 16 e Semana 52 no Estudo CHRONOS

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

LS = mínimo quadrado; SE = erro padrão

[a] Todos os pacientes recebendo terapia de base com CST e pacientes que tiveram permissão de usar inibidores de calcineurina tópico.

[b] 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.

[c] 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.

[d] Os pacientes que receberam tratamento de resgate ou com dados ausentes foram considerados não respondedores.

[e] 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).

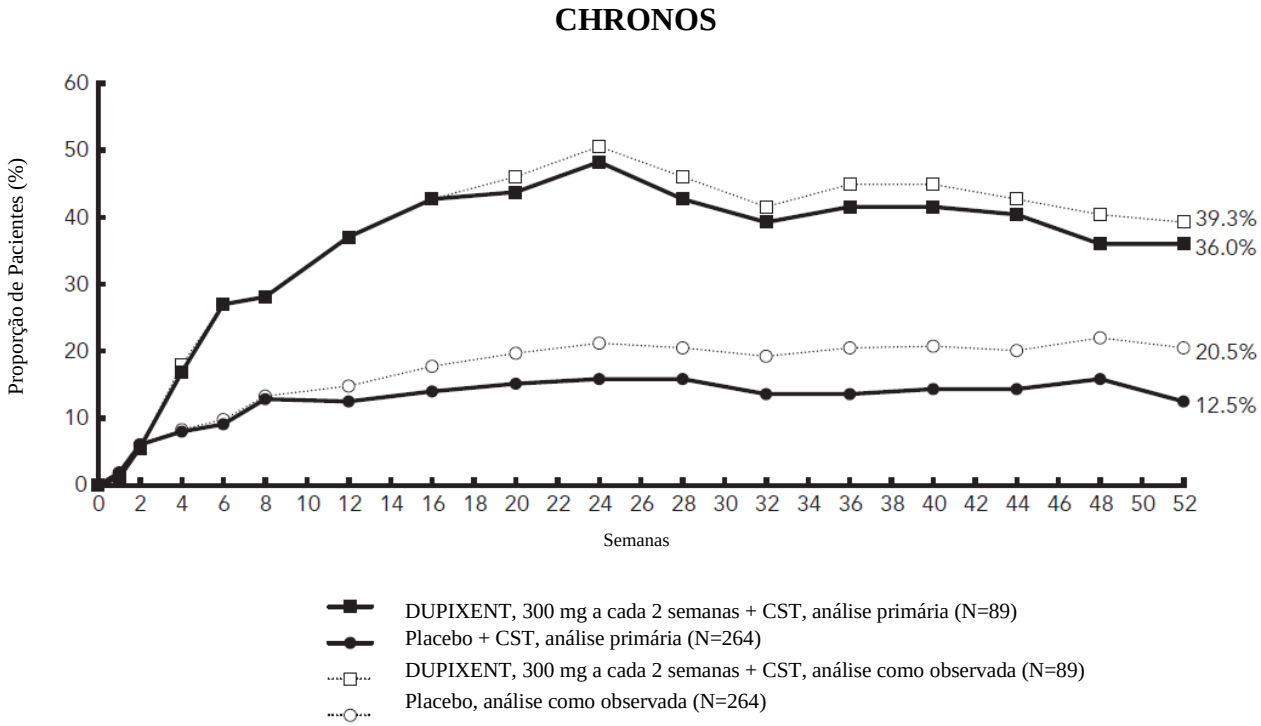
[f] p-valor <0,0001

[g] p- valor = 0,0015

[h] p- valor = 0,0003

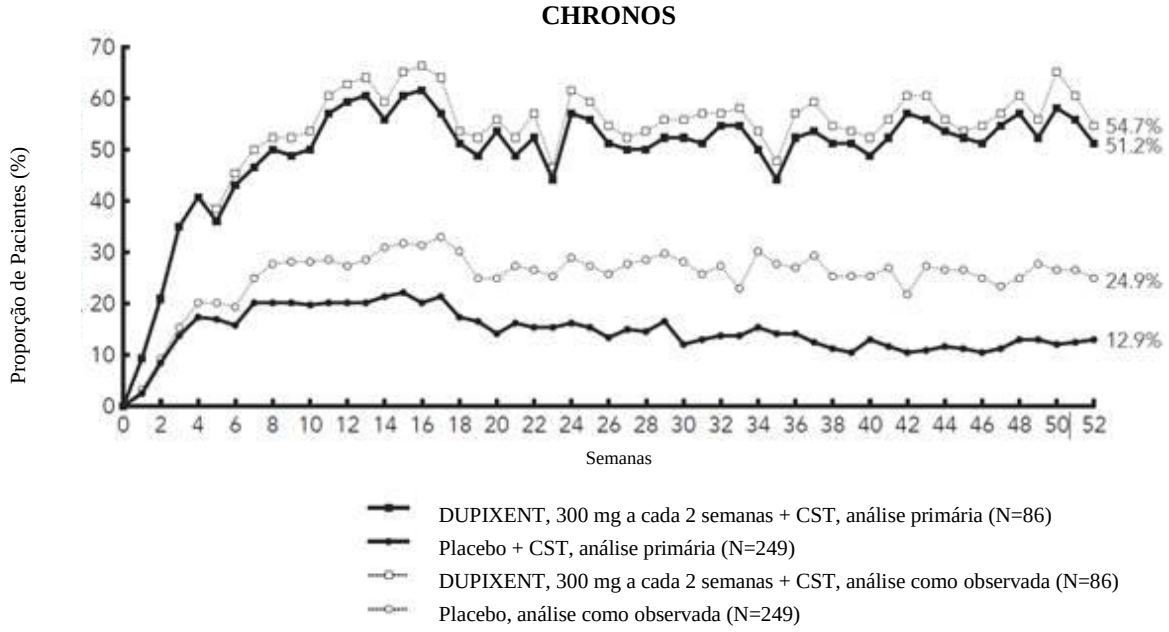
[i] p- valor = 0,0005

Figura 4: Proporção de Pacientes com IGA 0 ou 1[a] do Estudo CHRONOS [b] (FAS Semana 52) [c]



[a] 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.
[b] 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.
[c] 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 ≥4 pontos na escala NRS de Prurido no Estudo CHRONOS [a] (FAS Semana 52) [b]

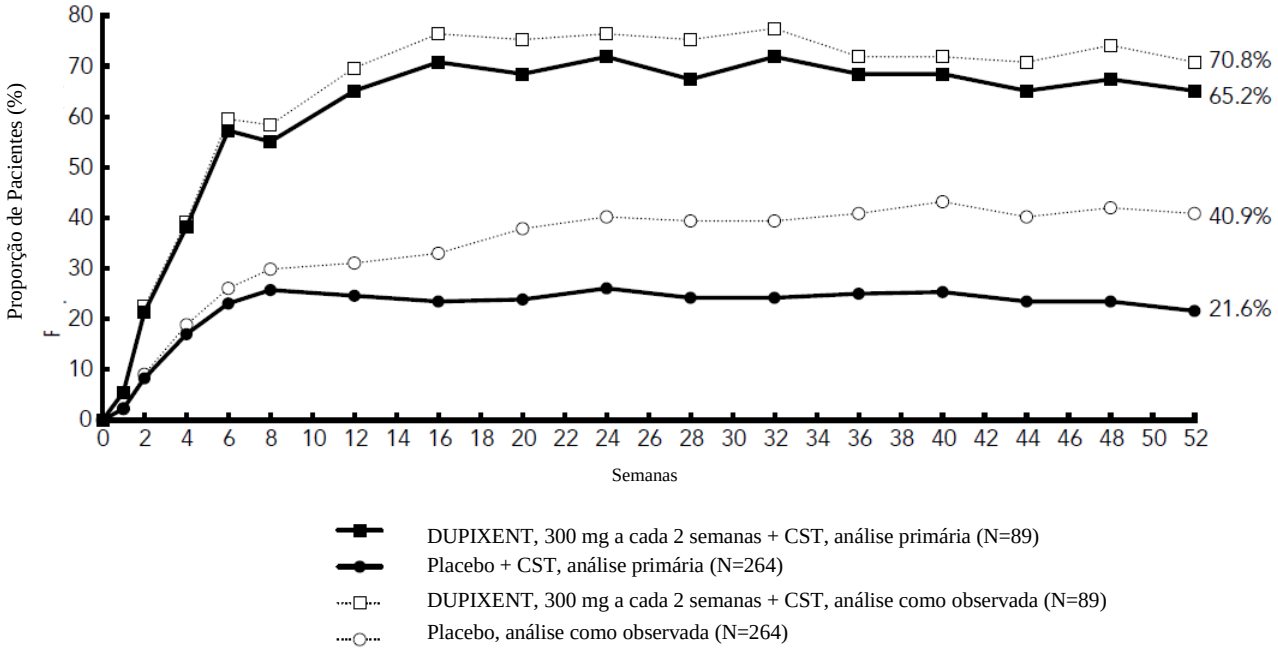


[a] Na análise primária de desfecho de eficácia (linha sólida acima), os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores para o propósito desta análise estatística. A análise como observada (linha pontilhada acima) incluiu todos os dados independente do tratamento de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

[b] 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 [a] (FAS Semana 52) [b]

CHRONOS



[a] 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.
[b] 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 imunossupressores) 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 medicamente 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**
Pacientes randomizados	108	107	110

EASI-75, % respondedores	29,6 %	62,6 %	59,1 %
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**
Desfechos primários				
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%)
Desfechos secundários				

Percentual de pacientes cuja resposta IGA na semana 36 foi mantida em um ponto inicial no subgrupo de pacientes com IGA (0,1) no início do estudo, n (%)	18/63 (28,6)	32/64† (50,0%)	41/66** (62,11)	89/126*** (70,6)
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**
Pacientes randomizados	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[a] (0,40)	-9,0[a] (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3[a] (0,38)	-9,5[a] (0,39)
POEM, alteração da média dos LS a partir do início do estudo (SE)	-5,1 (0,67)	-11,6[a] (0,49)	-11,0[a] (0,50)	-3,3 (0,55)	-10,2[a] (0,49)	-11,3[a] (0,52)
HADS, alteração da média dos LS a partir do início do estudo (SE)	-3,0 (0,65)	-5,2[b] (0,54)	-5,2[b] (0,51)	-0,8 (0,44)	-5,1[a] (0,39)	-5,8[a] (0,38)

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

LS = mínimo quadrado; SE = erro padrão
[a] p-valor <0,0001
[b] 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 ≥ 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 ≥ 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**

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

LS = mínimo quadrado; SE = erro padrão
[a] p-valor <0,0001
[b] p-valor <0,001
[c] p-valor <0,05

Adolescentes (12 anos de idade ou mais)
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 12anos de idade ou mais com dermatite atópica (DA) moderada a grave, definida pela pontuação da Avalição 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 imunossupressores 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)

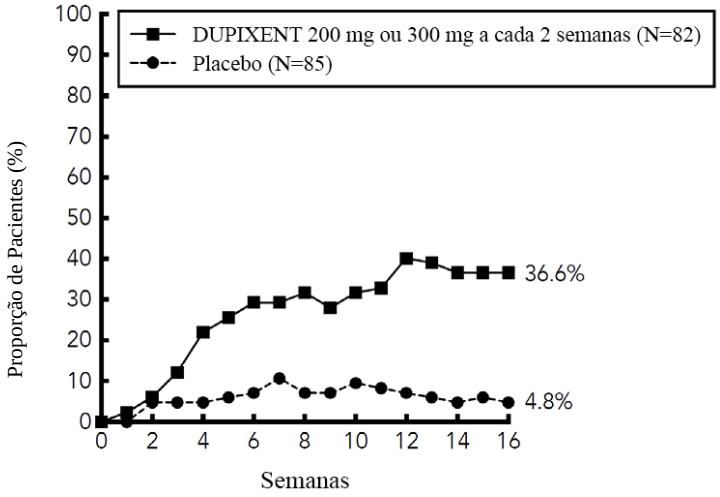
	Placebo	**DUPIXENT 200 mg (<60 kg) 300 mg (≥60 kg) A cada duas semanas**
Pacientes Randomizados	85[a]	82[a]
IGA 0 ou 1[b], % respondedores [c]	2,4%	24,4%
EASI-50, % respondedores [c]	12,9%	61,0%
EASI-75, % respondedores [c]	8,2%	41,5%
EASI-90, % respondedores [c]	2,4%	23,2%
EASI, % de alteração da média 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 [c]	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%

[a]. Conjunto Completo de Análise (FAS) inclui todos os pacientes randomizados.
[b] Respondedor foi definido como o paciente com IGA 0 ou 1 (“limpo” ou “quase limpo”) com uma redução ≥2 pontos sobre a escala IGA de 0-4.

[c] 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 ≥4 pontos na escala NRS de Prurido no estudo AD-1526 (FAS) [a]



[a] Nas análises primárias dos desfechos de eficácia, os pacientes que receberam tratamento de resgate ou com dados ausentes foram considerados não respondedores.
[b] 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 ≥21 (escala de 0 a 72) e uma BSA mínima envolvida de ≥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; ≥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 ≥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 ≥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.

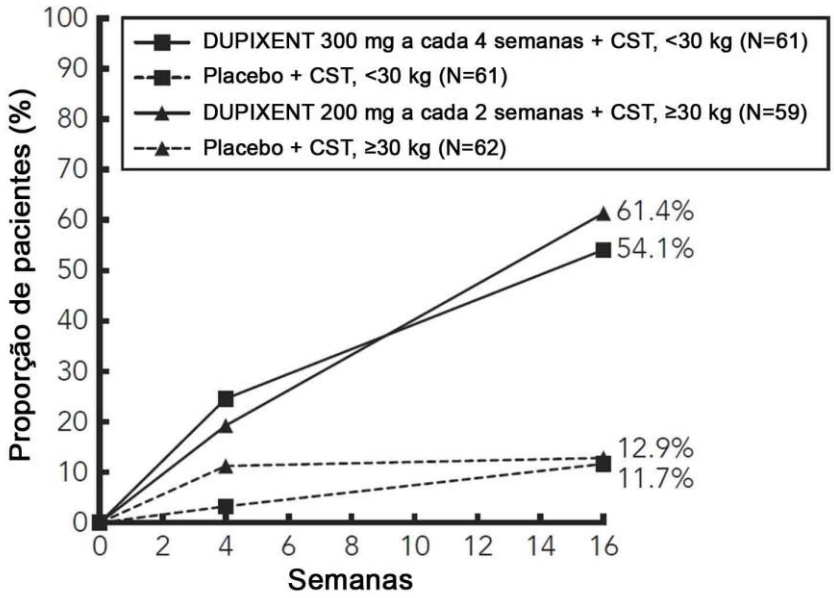
Tabela 8: Resultados de Eficácia de DUPIXENT com CST concomitante, na Semana 16 do AD-1652 (FAS)[a]

	DUPIXENT 300 mg a cada 4 semanas[d] + CST	**Placebo + CST**	**DUPIXENT 200 mg a cada 2 semanas[e] + CST**	**Placebo + CST**
	(N=61)	**(N=61)**	**(N=59)**	**(N=62)**
	<30 kg	**<30 kg**	**≥30 kg**	**≥30 kg**
IGA 0 ou 1[b], % de respondedores[c]	29,5%	13,1%	39,0%	9,7%
EASI-50, % de respondedores[c]	95,1%	42,6%	86,4%	43,5%
EASI-75, % de respondedores[c]	75,4%	27,9%	74,6%	25,8%
EASI-90, % de respondedores[c]	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 (≥4- pontos de melhora), % de respondedores[c]	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, (≥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, (≥6-pontos de melhora), % respondedores	81,4%	32,8%	79,3%	31,1%

[a] Conjunto Completo de Análise (FAS) inclui todos os pacientes randomizados.
[b] Respondedor foi definido como o paciente com um IGA 0 ou 1 ("limpo" ou "quase limpo").
[c] Os pacientes que receberam tratamento de resgate ou com dados ausentes foram considerados não respondedores.
[d] No Dia 1, os pacientes receberam 600 mg de dupilumabe.
[e] No Dia 1, os pacientes receberam 200 mg (peso <30 kg no início do estudo) ou 400 mg (peso ≥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 ≥4 pontos de melhora na semana 4) (vide Figura 8).

Figura 8: Proporção de pacientes pediátricos com ≥4 pontos de melhora no pico de prurido na NRS, no AD-1652[a] (FAS)[b]



[a] Na análise primária dos desfechos de eficácia, os pacientes que receberam tratamento de resgate ou com dados ausentes foram considerados não respondedores.
[b] 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 ≥3 (escala de 0 a 4), uma pontuação EASI ≥16 (escala de 0 a 72) e uma BSA mínima envolvida ≥10. Os pacientes elegíveis inscritos neste estudo apresentaram resposta prévia inadequada à medicação tópica. A inclusão foi estratificada pelo peso no início do estudo (≥5 a <15 kg e ≥15 a <30 kg).
Os pacientes do grupo DUPIXENT a cada 4 semanas + CST com peso no início do estudo de ≥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 ≥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 imunossupressores 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 ≥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.

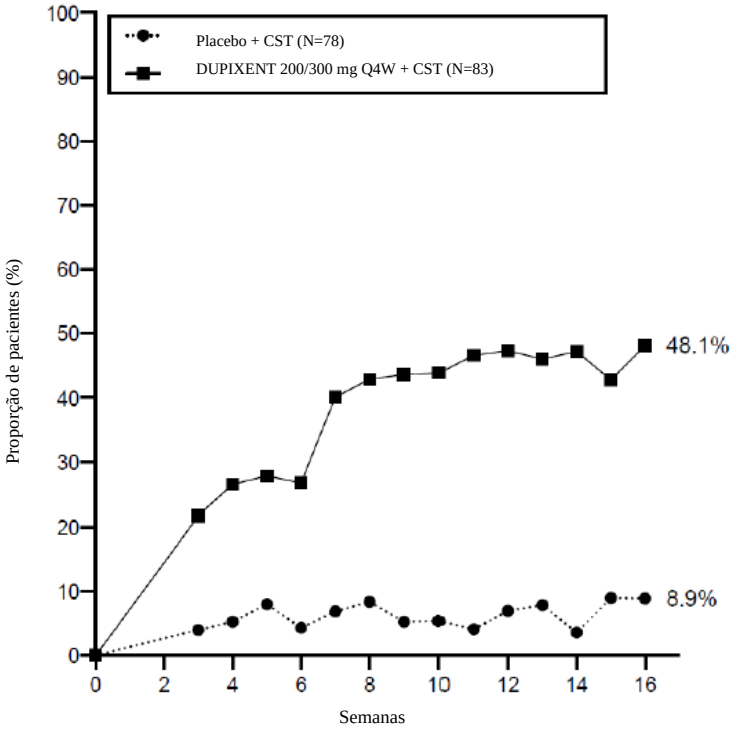
Tabela 9: Resultados de Eficácia de DUPIXENT com CST concomitante, no Teste 9 da Semana 16 (FAS)[a]

	DUPIXENT 200 mg (5 a <15 kg) ou 300 mg (15 a <30 kg) a cada 4 semanas [d] + CST	**Placebo + CST**
	(N=83)	**(N=79)**
IGA 0 ou 1 [b, c]	27,7%	3,9%
EASI-50, % de respondedores [c]	68,7%	20,2%
EASI-75 [c]	53,0%	10,7%
EASI-90 [c]	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) [c]	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)

[a] Conjunto Completo de Análise Completo (FAS) inclui todos os pacientes randomizados.
[b] Respondedor foi definido como o paciente com um IGA 0 ou 1 (“limpo” ou “quase limpo”).
[c] Os pacientes que receberam tratamento de resgate (62% e 19% nos braços placebo e DUPIXENT, respectivamente) ou com dados ausentes foram considerados não respondedores.
[d] 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 ≥ 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 ≥4 pontos de melhora no pico de prurido na NRS na semana 16 do estudo AD-1539[a] (FAS)[b]



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 ≥ 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 ≥ 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 (≥ 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 ≥ 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 melhoria 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 ≥ 150 células/mcL e/ou FeNO ≥ 20 ppb. No DRI12544 e no QUEST, as análises de subgrupos pré-especificados incluíram eosinófilos no sangue ≥ 150 e ≥ 300 células/mcL, FeNO ≥ 25 e ≥ 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 1° segundo (VEF_1) 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 VEF_1 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
VEF_1 (L) pré-dose no início do estudo ± DP	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Média da porcentagem de VEF_1 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 ≥ 50	 49,9 21,6	 49,6 20,5	 54,3 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 ≥ 300 células/mcL	 77,8 41,9	 71,4 43,7	 71,4 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 = pólipo nasal; RA = rinite alérgica; FeNO = fração de óxido nítrico exalado; EOS = eosinófilos no sangue.

[a] 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%)	
Todas as exacerbações graves								
Estudo DRI12544								
Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	120	0,29 (0,16, 0,53)	0,28[a] (0,14, 0,55)	72%	65	0,30 (0,13, 0,68)	0,29[c] (0,11, 0,76)	71%
Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	129	0,28 (0,16, 0,50)	0,27[b] (0,14, 0,52)	73%	64	0,20 (0,08, 0,52)	0,19[d] (0,07, 0,56)	81%
Placebo	127	1,05 (0,69, 1,60)			68	1,04 (0,57, 1,90)		
Estudo QUEST								
Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	437	0,45 (0,37, 0,54)	0,44[e] (0,34, 0,58)	56%	264	0,37 (0,29, 0,48)	0,34[e] (0,24, 0,48)	66%
Placebo	232	1,01 (0,81, 1,25)			148	1,08 (0,85, 1,38)		
Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	452	0,43 (0,36, 0,53)	0,40 [e] (0,31, 0,53)	60%	277	0,40 (0,32, 0,51)	0,33[e] (0,23, 0,45)	67%
Placebo	237	1,08 (0,88, 1,33)			142	1.24 (0,97, 1,57)		

[a] p-valor = 0.0003, [b] p-valor = 0.0001, [c] p-valor = 0.0116, [d] p-valor = 0.0024, [e] 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%)	
FeNO ≥25 ppb				
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)		
FeNO ≥50 ppb				
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 / mcL) no QUEST

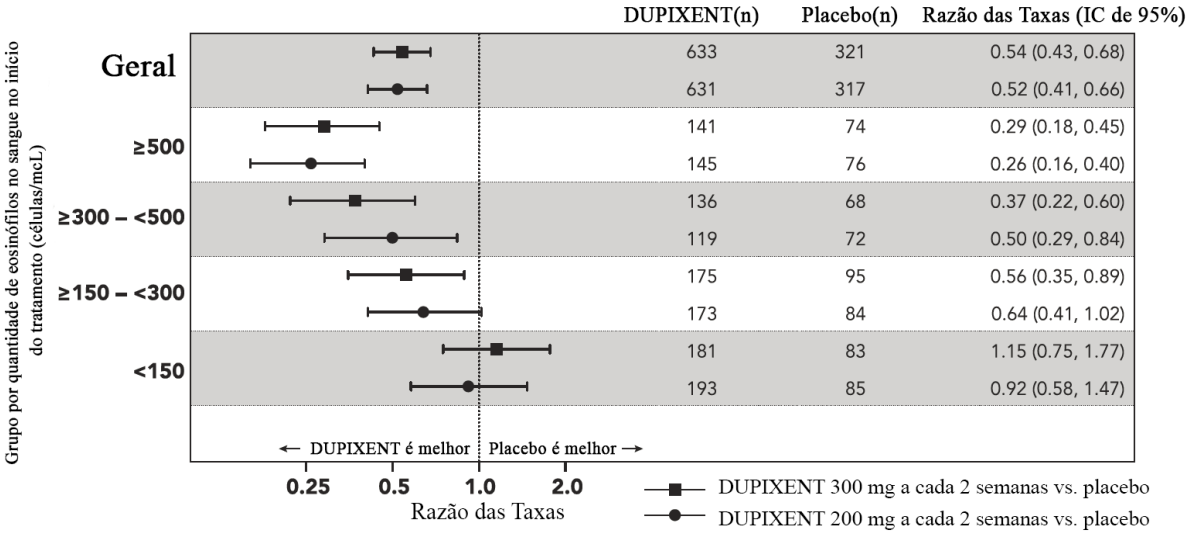
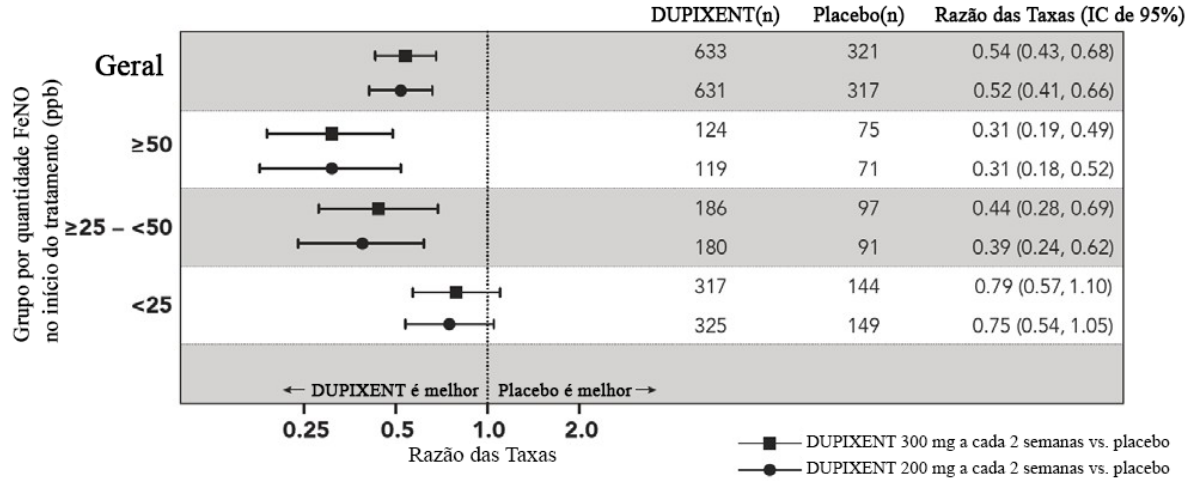


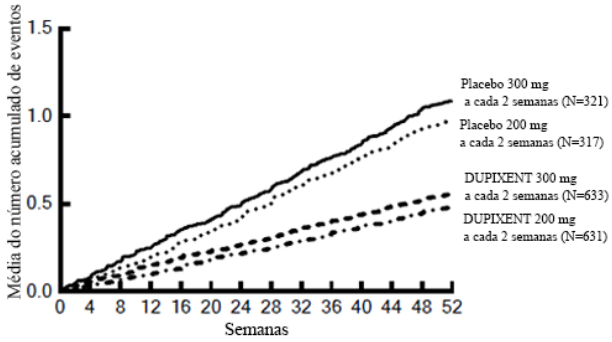
Figura 11: Risco Relativo na Taxa Anualizada de Exacerbação Grave Por Grupo de FeNO (ppb) Basal no QUEST



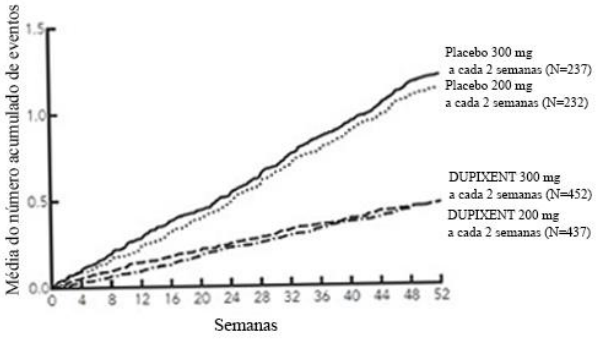
A média do número acumulado de exacerbações graves no estudo QUEST (população global, nível basal de eosinófilos ≥150 células/mcL, nível basal de eosinófilos≥300 células/mcL e níveis basais de FeNO ≥ 25 ppb) durante o período de tratamento de 52 semanas é apresentada na Figura 11. Ao longo do estudo, 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 ≥ 150 células/mcL, Nível Basal de Eosinófilos ≥ 300 células/mcL e Nível Basal de FeNO ≥ 25 ppb)

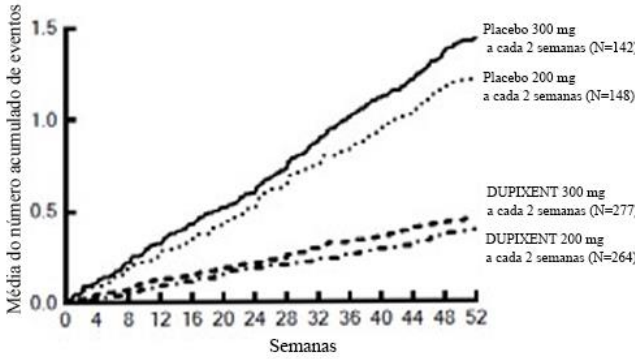
QUEST: População Geral [a]



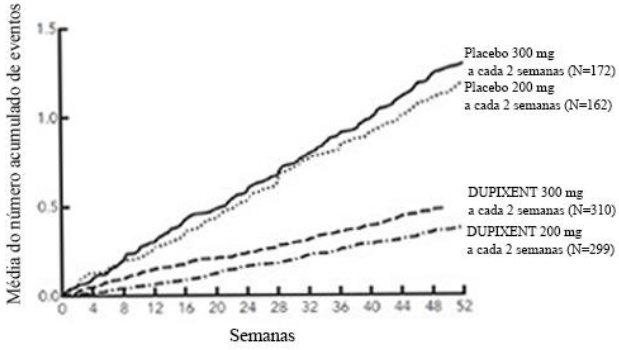
QUEST: Nível Basal de Eosinófilos no Sangue ≥ 150 células/mcL



QUEST: Nível Basal de Eosinófilos no Sangue ≥ 300 células/mcL



QUEST: Nível Basal FeNO ≥ 25 ppb



[a] 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 VEF_1 pré-broncodilatador na semana 12 para DRI12544 e QUEST. Houve uma melhoria acentuada no VEF_1 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 VEF_1 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 VEF_1 (L) pré-broncodilatador ao longo do tempo (eosinófilo basal ≥150 e ≥300 células/mcL e FeNO≥25 ppb) no QUEST

QUEST: Eosinófilos no sangue ≥ 150 células/mcL	QUEST: Eosinófilos no sangue ≥ 300 células/mcL	QUEST: FeNO ≥ 25 ppb

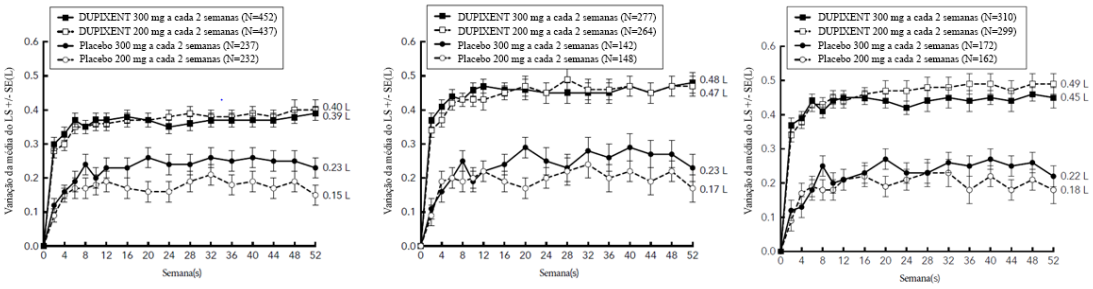


Tabela 13: Variação média a partir do início do estudo no VEF_1 pré-broncodilatador na semana 12 nos estudos DRI12544 e QUEST (níveis basais de eosinófilos no sangue ≥150 e ≥300 células/mcL)

Tratamento	Nível Basal de Eosinófilos no Sangue					
	≥ 150 células/mcL			≥ 300 células/mcL		
	N	Δ da média dos LS a partir do início do estudo (%)	Diferença da média dos LS vs. placebo (95% IC)	N	Δ da média dos LS a partir do início do estudo (%)	Diferença da média dos LS vs. placebo (95% IC)
Estudo DRI12544						
Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	120	0,32 (18,25)	0,19[a] (0,09, 0,29)	65	0,43 (25,9)	0,26[c] (0,11, 0,40)
Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	129	0,26 (17,1)	0,16[b] (0,06, 0,26)	64	0,39 (25,8)	0,21[d] (0,06, 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
Estudo QUEST						
Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	437	0,36 (23,6)	0,17[e] (0,11, 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21[e] (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[e] (0,09, 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24[e] (0,16, 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

[a] p-valor = 0,0001, [b] p-valor = 0,0004, [c] p-valor = 0,0008, [d] p-valor = 0,0063, [e] p-valor <0,0001

Tabela 14: Variação média a partir do início do estudo no VEF_1 pré-broncodilatador na semana 12 e semana 52 no QUEST, por subgrupos de FeNO basal

Tratamento		Semana 12		Semana 52	
	N	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)
FeNO ≥25 ppb					
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%)	
FeNO ≥50 ppb					
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
AQLQ(S)	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	645	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 VEF_1 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 ≥ 150 e ≥ 300 células/mcL e FeNO ≥ 25 ppb)

	Eosinófilos no sangue no início do estudo ≥ 150 células/mcL		**Eosinófilos no sangue no início do estudo ≥ 300 células/mcL**		**FeNO ≥ 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**
Objetivo primário (semana 24)						
Redução percentual em CSO desde o início do estudo						
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[b] (15,67, 43,12)		36,83[b] (18,94, 54,71)		34,53[b] (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
≥ 90%	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
≥ 75%	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
≥ 50%	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
> 0%	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
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
Objetivo secundário (semana 24) [a]						
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[c] (2,04, 9,04)		8,04[d] (2,71, 23,82)		7,21[b] (2,69, 19,28)	

[a] Modelo estimado por regressão logística
[b] p-valor <0,0001
[c] p-valor =0,0001
[d] 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 VEF_1, taxas de resposta no ACQ-5 e AQLQ(s) no TRAVERSE[a] (níveis basais de eosinófilos no sangue ≥ 150 células/mcL e ≥ 300 células/mcL e FeNO ≥ 25 ppb)

Tratamento	**Eosinófilos ≥ 150 células/mcL**		**Eosinófilos ≥ 300 células/mcL**		**FeNO ≥ 25 ppb**	
Taxa de exacerbações graves não ajustada até a semana 96						
	N	**Taxa**	**N**	**Taxa**	**N**	**Taxa**
DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	1.496	0,30	905	0,27	1.050	0,26
Variação média a partir do início do estudo no VEF_1, na semana 96						
	N	**Δ média a partir do início do estudo L (%)**	**N**	**Δ média a partir do início do estudo L (%)**	**N**	**Δ 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)
ACQ-5 na semana 48[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
AQLQ(S) na semana 48[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

[a] No estudo TRAVERSE, os pacientes provieram dos estudos pivotais de asma DRI12544 e QUEST.
[b] 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 ≤ 30 kg ou > 30 kg, respectivamente. A eficácia foi avaliada nas populações com inflamação tipo 2 definida como níveis de eosinófilos sanguíneos de ≥ 150 células/mcL ou FeNO ≥ 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 VEF_1 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 ≥ 150 células/mcL ou FeNO ≥ 20 ppb**	**EOS ≥ 300 células/mcL (N=259)**	**ITT (N=408)**

	(N=350)		
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 (±DP)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)	2,44 (2,18)
Dose de corticosteroide inalatório (%) Média Alta	 55,7 43,4	 54,4 44,4	 55,1 44,1
VEF_1 pré-dose (L) no período basal (±DP)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)	1,48 (0,41)
Média percentual do VEF_1 predito (%) (±DP)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)	78,07 (14,72)
Média % Reversibilidade (±DP)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)	19,58 (20,76)
Pontuação média ACQ-7-IA (±DP)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)	2,13 (0,73)
Pontuação média PAQLQ(S)-IA (±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 (±DP)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)	792,28 (1093,46)
Média FeNO ppb (±DP)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)	27,71 (23,84)
% pacientes com FeNO ppb ≥ 20	58	64,1	49,7
Contagem média de Eosinófilos no nível basal (±DP) cells/mcL	570 (380)	710 (360)	500 (400)
% pacientes com EOS ≥ 150 células/mcL ≥ 300 células/mcL	 94,6 74	 0 100	 81,1 63,5

VEF_1 = 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 ≥ 300 células/mcL ou por FeNO de nível basal ≥ 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 ≥ 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 VEF_1 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 VEF_1 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 ≥ 300 células/mcL, a alteração média de LS no período basal no VEF_1 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 ≥ 150 células/mcL ou FeNO ≥ 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 VEF_1, Taxas de resposta ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA em VOYAGE

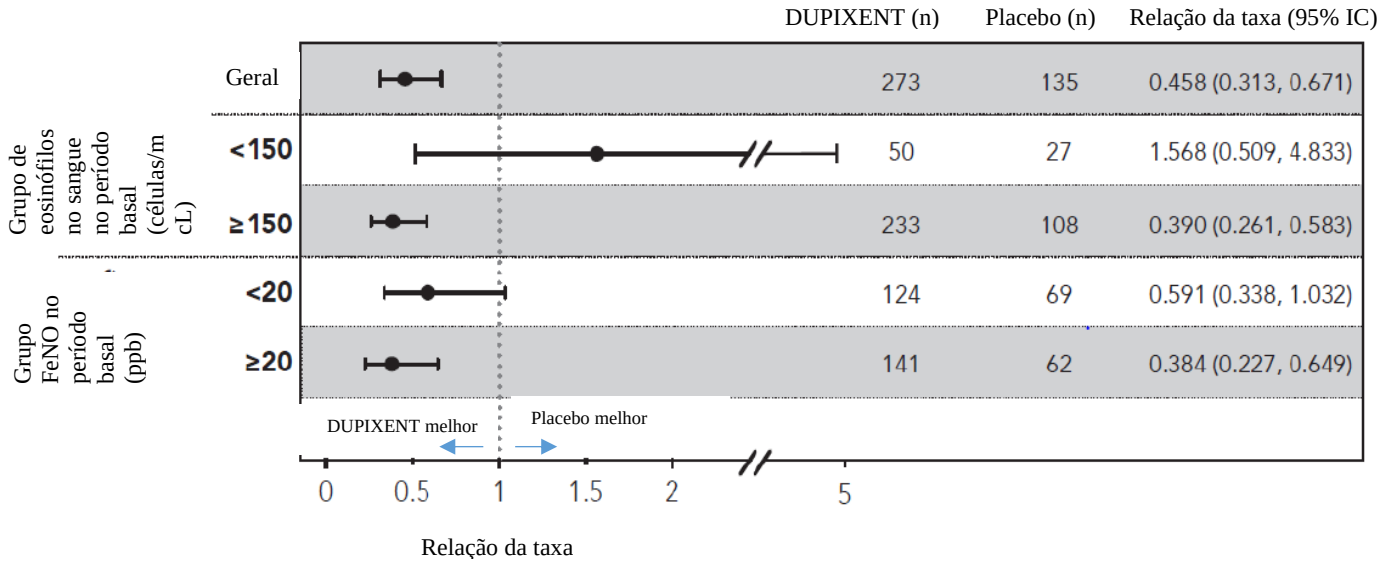
Tratamento	**EOS ≥ 150 células/mcL ou FeNO ≥ 20 ppb**			**EOS ≥ 300 células/mcL**			**FeNO ≥ 20 ppb**		
Taxa anual de exacerbações graves ao longo de 52 semanas									
	N	**Taxa (95% IC)**	**Relação da taxa (95% IC)**	**N**	**Taxa (95% IC)**	**Relação da taxa (95% IC)**	**N**	**Taxa (95% IC)**	**Relação da taxa (95% IC)**
DUPIXENT 100 mg a cada 2 semanas (< 30 kg) / 200 mg a cada 2 semanas (≥ 30kg)	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)
Placebo	114	0,748 (0,542, 1,034)		84	0,665 (0,467, 0,949)		62	0,705 (0,421, 1,180)	
Alteração média do nível basal em porcentagem prevista de VEF_1 na Semana 12									
	N	**Média LS Δ do nível basal em porcentagem prevista de VEF_1**		**N**	**Média LS Δ do nível basal em porcentagem prevista de VEF_1**		**N**	**Média LS Δ do nível basal em porcentagem prevista de VEF_1**	
DUPIXENT 100 mg a cada 2 semanas (< 30 kg) / 200 mg a cada 2 semanas (≥ 30 kg)	229	10,53		168	10,15		141	11,36	
Placebo	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
ACQ-7-IA na Semana 24 [a]									

	N	Taxa de resposta %	OR vs. placebo (95% IC)	N	Taxa de resposta %	OR vs. placebo (95% IC)	N	Taxa de resposta %	OR vs. placebo (95% IC)
DUPIXENT 100 mg a cada 2 semanas (< 30 kg) / 200 mg a cada 2 semanas (≥ 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	
PAQLQ(S)-IA na Semana 24 [a]									
	N	**Taxa de resposta %**	**OR vs. placebo (95% IC)**	**N**	**Taxa de resposta %**	**OR vs. placebo (95% IC)**	**N**	**Taxa de resposta %**	**OR vs. placebo (95% IC)**
DUPIXENT 100 mg a cada 2 semanas (< 30 kg) / 200 mg a cada 2 semanas (≥ 30 kg)	211	73,0	1,57 (0,87, 2,84)	158	72,8	1,84 (0,92, 3,65)	131	75,6	2,09 (0,95, 4,61)
Placebo	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

[a] 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).

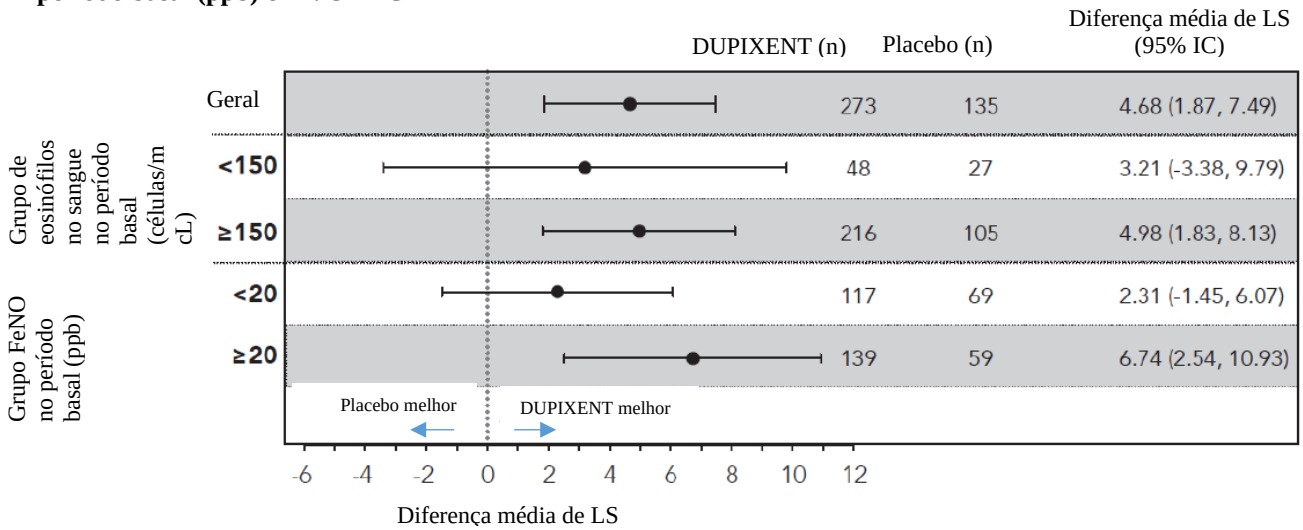
As taxas de respostas por nível basal de eosinófilos no sangue e FeNO para VOYAGE são apresentadas na Figura 14.

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 VEF_1 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 VEF_1 pré-broncodilatador nos grupos de contagem de eosinófilos no sangue no período basal (células/mcL) e FeNO no período basal (ppb) em VOYAGE

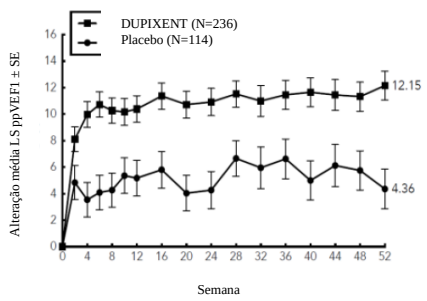


Melhorias significativas no percentual previsto de VEF_1 foram observadas já na semana 2 e foram mantidas até a semana 52 no estudo VOYAGE.

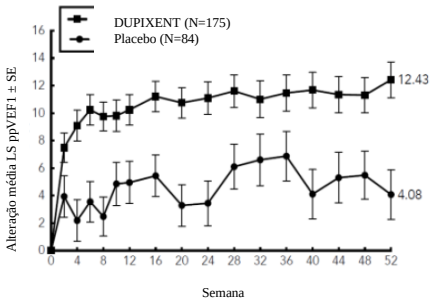
As melhorias no percentual previsto de VEF_1 ao longo do tempo em VOYAGE são apresentadas na figura 16.

Figura 16: Alteração média na linha de base do percentual previsto de pré-broncodilatador VEF_1 (L) ao longo do tempo em VOYAGE (Eosinófilos no sangue no período basal ≥ 150 células/mcL ou FeNO ≥ 20 ppb, Eosinófilos no sangue no período basal ≥ 300 células/mcL e FeNO no período basal ≥ 20 ppb)

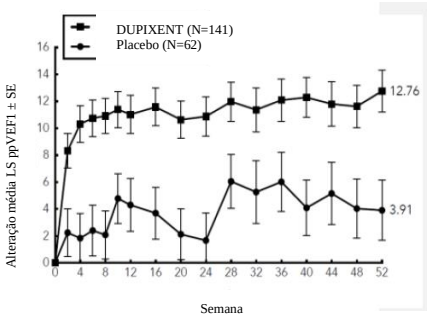
Eosinófilos no sangue no período basal ≥ 150 células/mcL ou FeNO ≥ 20 ppb



Eosinófilos no sangue no período basal ≥ 300 células/mcL



FeNO no período basal ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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_1, percentual predito da CVF, relação VEF_1/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_1 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 pólipo nasal (RSCcPN)
O programa clínico de rinossinusite crônica com pólipo nasal (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 VEF_1 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 ≥ 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[a] (SD), faixa 0–8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Média da pontuação [a] de congestão nasal (NC) (SD) faixa 0–3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Média da pontuação [a] de LMK na TC (SD), faixa 0–24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Média da pontuação [a] do teste de odores (UPSIT) (SD), faixa 0–40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Média da pontuação [a] de perda de olfato (AM), (SD) faixa 0–3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Média da pontuação [a] total do SNOT-22 (SD), faixa 0–110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Média da escala [a] de gravidade da rinossinusite (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 VEF_1 (L) (SD)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
Média prevista de VEF_1 (%) (SD)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Média da pontuação [a] do ACQ-6 (SD)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
NSAID-ERD (%)	30,4	26,8

[a] 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; VEF_1 = 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)**
Objetivos primários na Semana 24										
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)
Objetivos secundários chave na Semana 24										
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 pólipo nasal; 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 rinossinusite.
(todos p valor <0,0001, nominais para VAS).

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

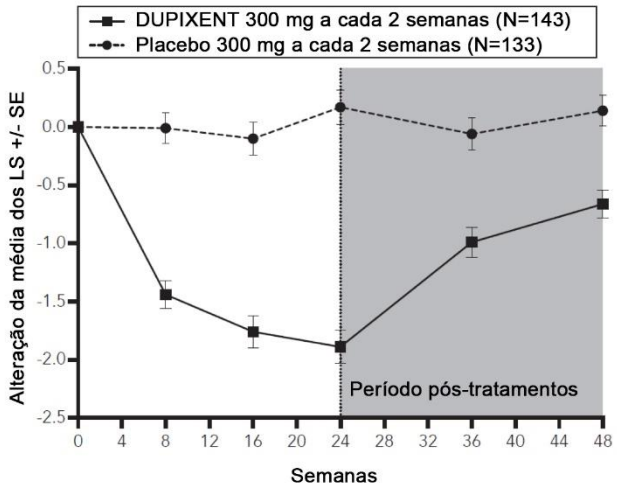
Tabela 22: Resultados de eficácia da semana 52 no estudo SINUS-52

	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 pólipo nasal; 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 = escore total de sintomas; VAS = escala analógica visual para rinossinusite.
(todos p-valor <0,0001, nominais para VAS).

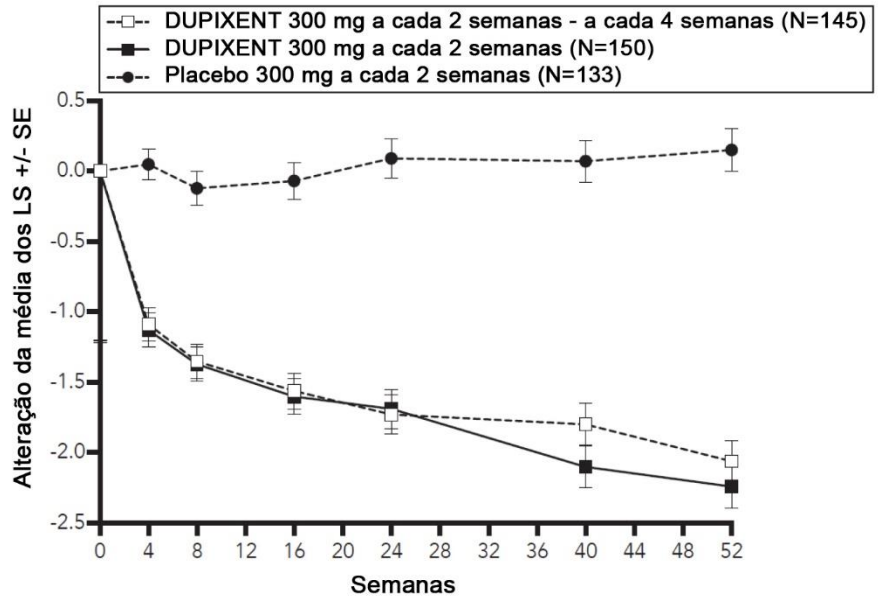
Foi observada uma eficácia clínica estatisticamente significativa no SINUS-24 em relação à melhoria na pontuação da endoscopia bilateral NPS na semana 24. No período pós-tratamento quando os pacientes estavam sem dupilumabe, o efeito do tratamento diminuiu ao longo do tempo (vide Figura 17).

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



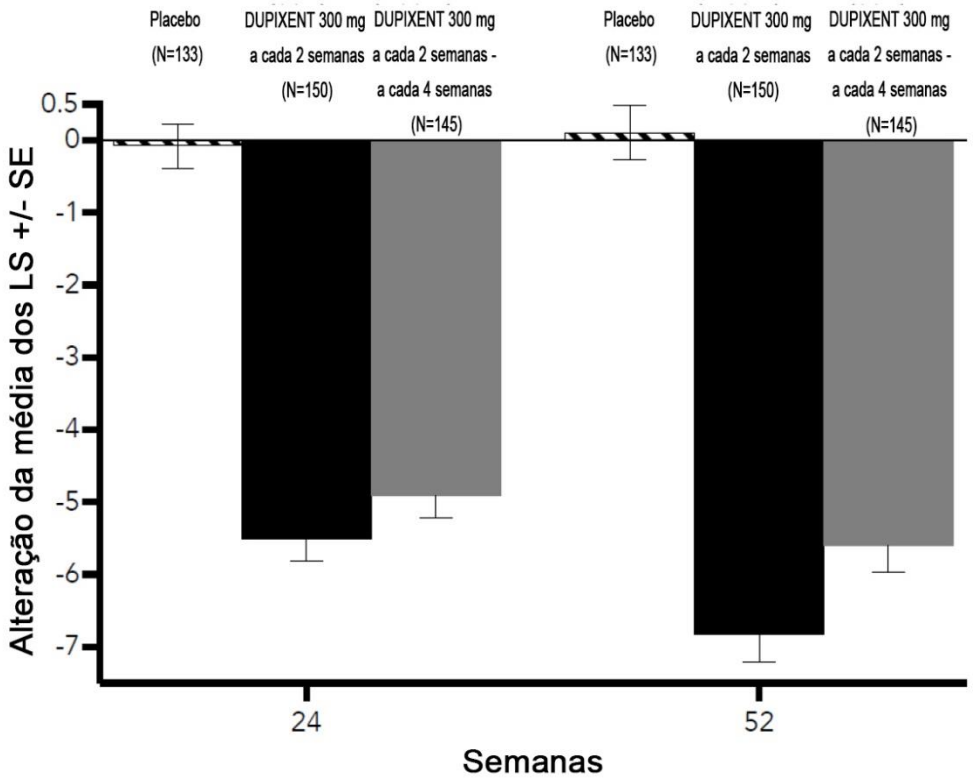
Resultados clínicos estatisticamente significativos também foram observados no SINUS-52 na semana 24 e 52, com uma melhoria progressiva ao longo do tempo (vide Figura 18).

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.

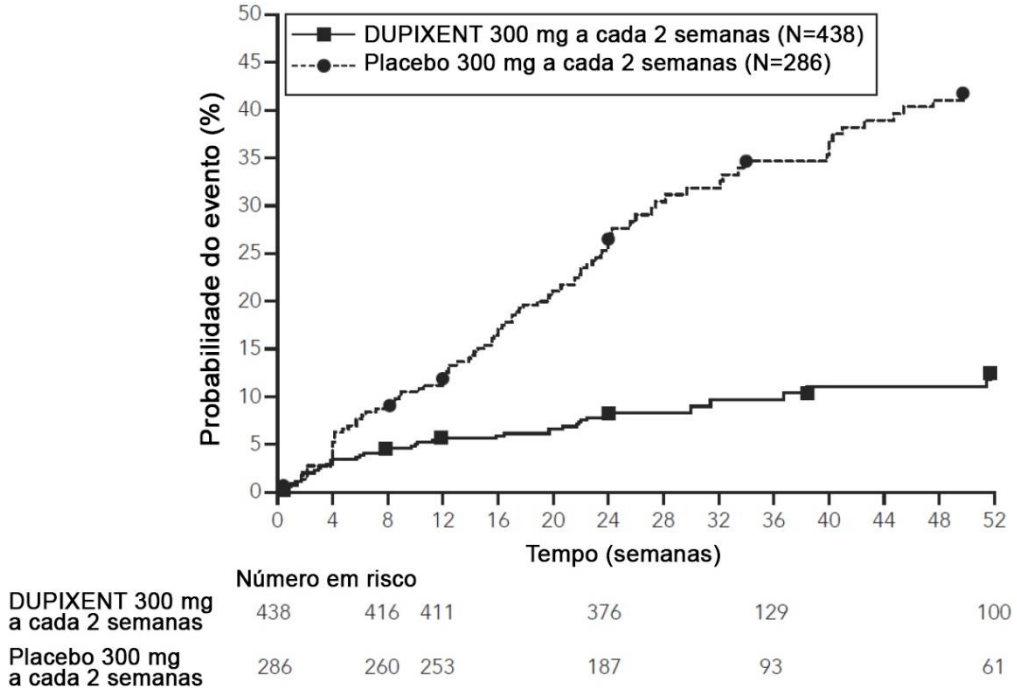
Foi observada uma redução na proporção de pacientes com anosmia de 74% na linha de base para 24% na semana 24 no grupo DUPIXENT do estudo SINUS-24, em comparação com nenhuma alteração (78% nos dois pontos de coleta) no grupo placebo. Foi observada uma redução na proporção de indivíduos com anosmia de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

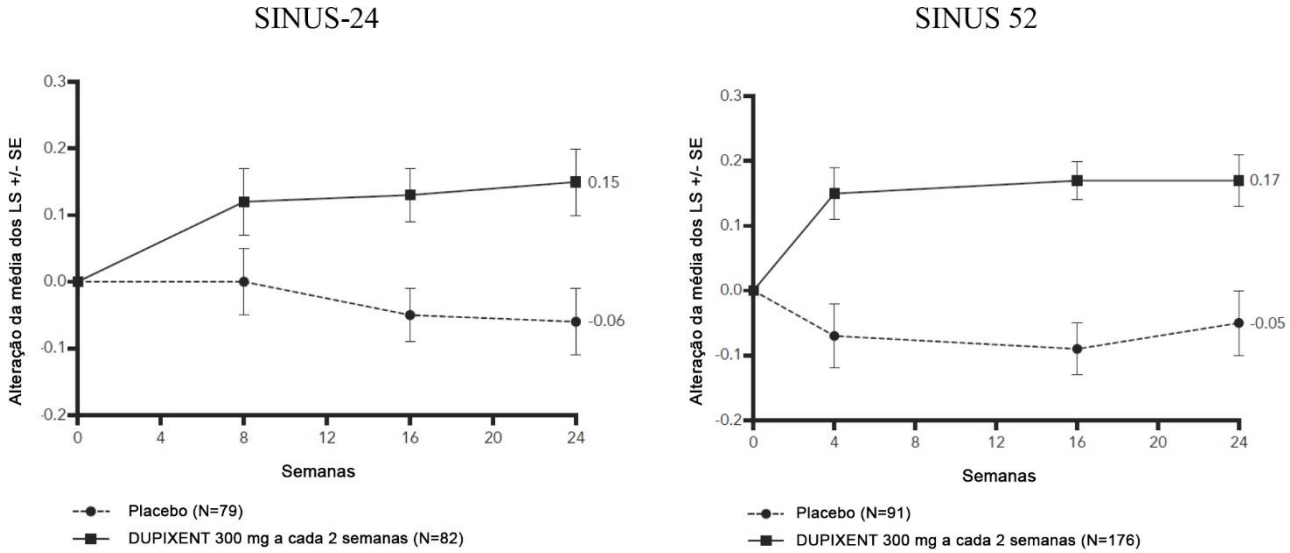
A dose média anual de corticosteroides sistêmicos prescritos individualmente (em mg) durante o período de tratamento foi 71% menor no grupo de dupilumabe em comparação com o grupo placebo (60,5 [531,3] mg versus 209,5 [497,2] mg, respectivamente). A proporção de pacientes que necessitaram de cirurgia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



Em pacientes com asma como comorbidade, foi observada melhora significativa no VEF_1 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 VEF_1 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 VEF_1 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 VEF_1 (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
A eficácia do DUPIXENT em adultos com Prurigo Nodular (PN) foi avaliado em dois estudos de 24 semanas randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, multicêntricos, de grupos paralelos (PRIME e PRIME2) em 311 pacientes com prurido grave (WI-NRS ≥ 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 gabapentinoides 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 ≥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 ≥4 pontos da linha de base na semana 24 (desfecho primário no PRIME) [b]	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 ≥4 pontos da linha de base na semana 12. (Desfecho primário no PRIME2) [b]	15,8%[a]	44,0% [a]	29,2% (14,49; 43,81) [a]	22,0%	37,2%	16,8% (2,34; 31,16)
Proporção de pacientes com IGA PN-S 0 ou 1 na semana 24. [b]	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 ≥4 pontos desde o início até a Semana 24 e um IGA PN-S 0 ou 1 na Semana 24. [b]	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)[c]	-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) [c]	-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)

[a] Não ajustado para multiplicidade em PRIME.
[b] Indivíduos que receberam tratamento de resgate mais cedo ou tiveram dados ausentes foram considerados como não respondedores.
[c] 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

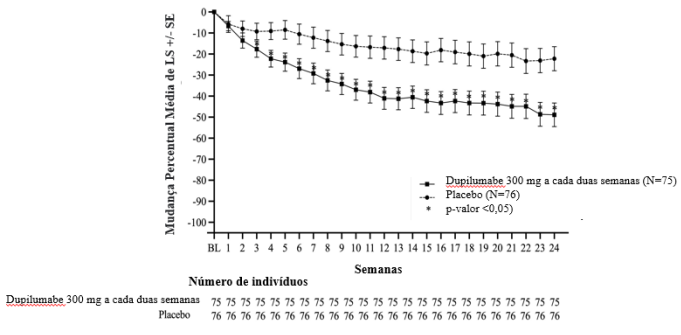
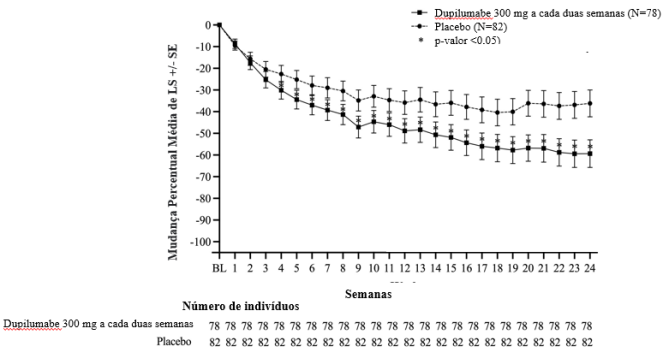


Fig 22b. PRIME2



Uma proporção maior de pacientes experimentou melhorias de WI-NRS de ≥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 ≥4 pontos de melhora ao longo do tempo no PRIME e PRIME2

Fig 23a. PRIME

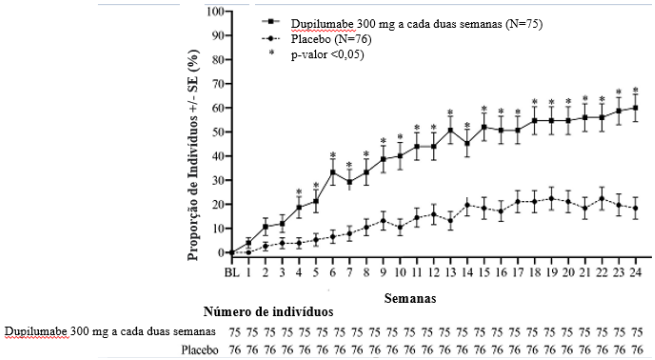
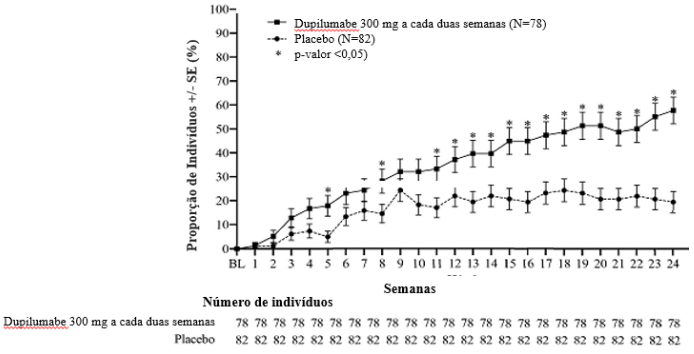


Fig 23b. PRIME2



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

2.5 Esofagite Eosinofílica
Pacientes Adultos e Pediátricos de 12 a 17 anos de idade com Esofagite Eosinofílica (EEo)

O programa de desenvolvimento de esofagite eosinofílica (EEo) incluiu um protocolo de três partes (TREET) de até 52 semanas, que consiste em dois estudos separados de tratamento de 24 semanas, randomizados, duplo-cegos, de grupos paralelos, multicêntricos, controlados por placebo (TREET Parte A e TREET Parte B), seguidos por um estudo de extensão de tratamento ativo de 28 semanas (TREET Parte C), em pacientes adultos e pediátricos de 12 a 17 anos de idade, excluindo pacientes <40 kg. Pacientes precisavam ter ≥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) ≥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 ≤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 24.

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^2), 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[a]), 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[a]], média (DP)	1.3 (0.4)	1.3 (0.4)
Pontuação do estágio EoEHSS [0-3[a]], média (DP)	1.3 (0.4)	1.3 (0.3)
Pontuação total EREFS [0-18[a]], média (DP)	6.3 (2.8)	7.2 (3.2)

[a] Pontuações mais altas indicam maior gravidade da doença
DP = desvio padrão

Os resultados para TREET Partes A e B são apresentados na Tabela 25.

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)[d]**	**DUPIXENT 300 mg a cada semana (QW) N = 80**	**Placebo N = 79**	**Diferença vs. Placebo (95% IC)[d]**
Desfechos coprimários						
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[a]), 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)
Desfechos secundários						

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[b]), 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[b]), 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[c]), 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)

[a] As pontuações totais quinzenais de QSD variam de 0 a 84; pontuações mais altas indicam maior frequência e gravidade da disfagia
[b] As pontuações de EoEHSS variam de 0 a 3; pontuações mais altas indicam maior gravidade e extensão das anormalidades histológicas
[c] As pontuações gerais de EoE-EREFS variam de 0 a 18; pontuações mais altas indicam piores achados endoscópicos inflamatórios e de remodelação
[d] 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 ≤ 6 eos/hpf) em comparação ao placebo. 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 melhoras histológicas e endoscópicas foram mantidas por 52 semanas. 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. A eficácia na Parte C foi semelhante aos resultados observados nas partes A e B, com uma melhora contínua para o QSD de até 52 semanas (TREET Parte A e Parte C, Figura 24 e TREET Parte B e Parte C, Figura 25).

Figura 24. 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)

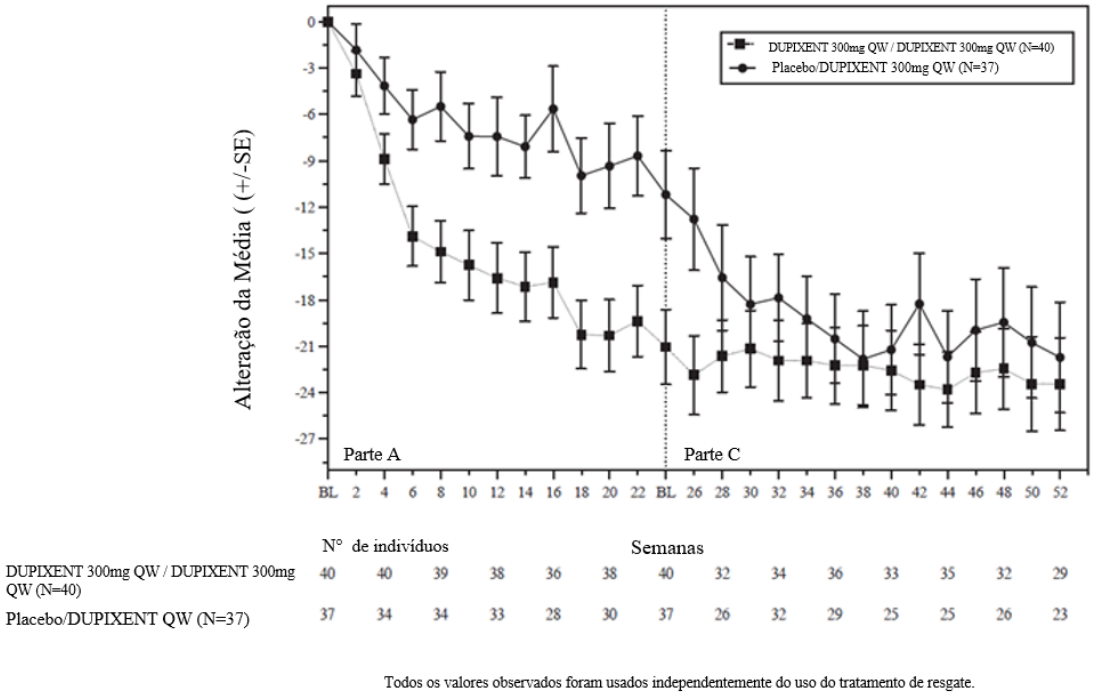
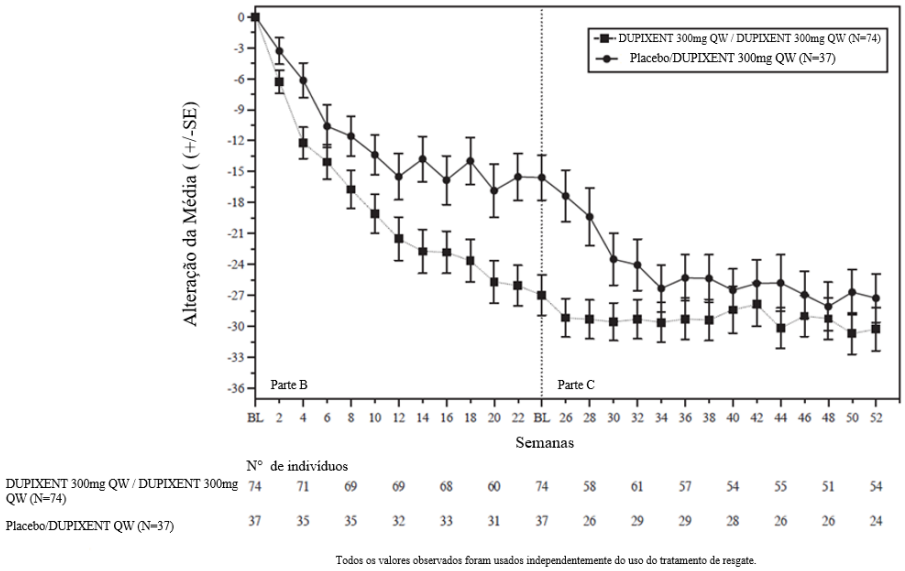


Figura 25: Alteração média do LS na linha de base na pontuação do QSD ao longo do tempo em participantes a partir de 12 anos de idade com EEo (TREET Partes B e C)



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).

Pacientes pediátricos de 1 a 11 anos de idade com Esofagite Eosinofílica (EEo)

A eficácia e segurança de DUPIXENT foram avaliadas em pacientes pediátricos de 1 a 11 anos de idade com EEo em um estudo de duas partes de até 52 semanas (EoE KIDS Parte A e Parte B). Todos os pacientes incluídos precisavam apresentar falha no tratamento convencional (inibidores da bomba de prótons (IBP)), 77% foram tratados com outra

terapia convencional (corticoides tópicos deglutidos) antes da inclusão e 54% dos pacientes eram inadequadamente controlados, intolerantes ou contraindicados ao tratamento com corticoides tópicos deglutidos. Os participantes elegíveis tinham ≥ 15 eosinófilos intraepiteliais por campo de grande aumento (eos/hpf) apesar de um ciclo de tratamento com um inibidor da bomba de prótons (IBP) antes ou durante o período de triagem e um histórico de sinais e sintomas de EEo. O Parte A foi um estudo de 16 semanas, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, multicêntrico e controlado por placebo. O Parte B foi um período de extensão do tratamento ativo que avaliou os regimes com DUPIXENT por mais 36 semanas.

Na Parte A, DUPIXENT foi avaliado *versus* o placebo correspondente em regimes de dosagem com base no peso corporal (≥5 a <15 kg (100 mg Q2W), ≥15 a <30 kg (200 mg Q2W) e ≥30 a <60 kg (300 mg Q2W). Os regimes de dosagem do DUPIXENT foram selecionados para pacientes pediátricos de 1 a 11 anos de idade com peso ≥5 a <15 kg (200 mg Q3W) ou ≥40 kg (300 mg QW) com base em simulações com um modelo farmacocinético populacional para corresponder às exposições de pacientes adultos e pediátricos de 12 a 17 anos de idade com EEo recebendo 300 mg QW para os quais foram observadas eficácia histológica e sintomática. [vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS (População pediátrica)].

Um total de 71 participantes foi incluído na Parte A. A idade média foi de 7 anos (faixa de variação de 1 a 11 anos), o peso mediano foi de 24,8 kg, 74,6% dos pacientes eram do sexo masculino, 87,3% eram brancos, 9,9% eram negros e 1,4% eram asiáticos. Um total de 55 participantes da Parte A continuou na Parte B.

O desfecho primário de eficácia na Parte A foi a proporção de participantes que atingiram remissão histológica definida como contagem máxima de eosinófilos intraepiteliais esofágicos ≤ 6 eos/hpf na Semana 16. Os desfechos secundários incluíram a proporção de participantes que atingiram contagem do pico de eosinófilos intraepiteliais esofágicos < 15 eos/hpf e a alteração em relação à avaliação inicial nos seguintes aspectos: contagem do pico de eosinófilos intraepiteliais esofágicos (eos/hpf), alteração absoluta na pontuação média do grau do escore *Histology Scoring System* (EoEHSS), alteração absoluta na pontuação média do estágio do escore *Histology Scoring System* EoEHS e alteração absoluta na pontuação de referência endoscópica de EEo (EoE-EREFS). O impacto nos sinais de EEo foi medido usando resultados relatados pelo observador; o Questionário de Sinais/Sintomas de EEo Pediátrico - Cuidador (PESQ-C) avaliou a proporção de dias com um ou mais sinais de EEo e a Pontuação de Sintomas de Esofagite Eosinofílica Pediátrica (PEESS) avaliou a frequência e a gravidade dos sinais de EEo.

Os resultados de eficácia da Parte A são apresentados na Tabela 26 abaixo:

Tabela 26: Resultados de eficácia de DUPIXENT na Semana 16 em pacientes de 1 a 11 anos de idade com EEo (EoE KIDS - Parte A)

	DUPIXENT [a] N=37	**Placebo N=34**	**Diferença *vs* Placebo (95% CI)**
Desfechos primários			
Proporção de pacientes que atingiram remissão histológica (contagem do pico de eosinófilos intraepiteliais esofágicos ≤6 eos/hpf), n (%) [b]	25 (67,6)	1 (2.9)	64,5 (48,19, 80,85)
Desfechos secundários			
Proporção de pacientes que atingiram contagem do pico de eosinófilos intraepiteliais esofágicos de <15 eos/hpf, n (%) [b]	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07, 94,10)
Alteração percentual da linha de base na contagem do pico de eosinófilos intraepiteliais esofágicos (eos/hpf), média do LS (SE) [c]	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25, -74,90)
Alteração absoluta na pontuação média do grau estágio (0-3[d]) do sistema de pontuação histológica (EoEHSS) em relação à avaliação inicial, média do LS (SE)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03, -0,77)

Alteração absoluta na pontuação média do estágio (0-3[d]) do EoEHSS em relação à avaliação inicial, média do LS (SE)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,05)	-0,883 (-1,01, -0,76)
Alteração absoluta no EoE-EREFS (0-18 [e]) em relação à avaliação inicial, média do LS (SE)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94, -2,63)

[a] DUPIXENT foi avaliado em regimes posológicos baseado no peso corporal: ≥ 5 a < 15 kg (100 mg a cada 2 semanas), ≥ 15 a < 30 kg (200 mg a cada 2 semanas) e ≥ 30 a < 60 kg (300 mg a cada 2 semanas).

[b] Para remissão histológica, a diferença nas porcentagens é estimada usando o método de Mantel-Haenszel, ajustando para o grupo de peso basal (≥5 a <15 kg, ≥15 a <30 kg e ≥30 a <60 kg).

[c] A diferença na alteração absoluta ou alteração percentual é estimada usando o modelo ANCOVA com medição basal como covariável e o tratamento, estrato do grupo de peso basal (≥5 a <15 kg, ≥15 a <30 kg e ≥30 a <60 kg) como fatores fixos.

[d] As pontuações do escore EoEHSS variam de 0 a 3; pontuações mais altas indicam maior gravidade e extensão das anormalidades histológicas.

[e] As pontuações gerais do escore EoE-EREFS variam de 0 a 18; pontuações mais altas indicam piores achados endoscópicos inflamatórios e de remodelamento.

Na Parte A, uma proporção maior de pacientes randomizados para DUPIXENT alcançou remissão histológica (contagem do pico de eosinófilos intraepiteliais esofágicos ≤ 6 eos/hpf) em comparação ao placebo. A proporção de participantes com remissão histológica observada após 16 semanas de tratamento na Parte A foi mantida por 52 semanas na Parte B.

Foi observada melhora numérica na proporção de dias com 1 ou mais sinais de EEo (PESQ-C) após 16 semanas de tratamento na Parte A, que foi mantida por 52 semanas na Parte B. Foi observada melhora nominalmente significativa na frequência e gravidade dos sinais de EEo (PEESS-Cuidador) após 16 semanas de tratamento na Parte A. O PEESS-Cuidador não foi medido na Parte B.

2.6 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

O programa de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) incluiu dois estudos randomizados, duplo-cegos, multicêntricos, de grupos paralelos e controlados por placebo (BOREAS e NOTUS) de 52 semanas de duração do tratamento que incluiu um total de 1874 pacientes com idades entre 40 e 85 anos com DPOC para avaliar DUPIXENT como terapia de manutenção adicional. Não foram incluídos pacientes com menos de 40 anos de idade em ambos os estudos clínicos.

Nos dois estudos foram incluídos pacientes com diagnóstico de DPOC com limitação moderada a grave do fluxo de ar (relação VEF_1/CVF pós-broncodilatador < 0,7 e VEF_1 pós-broncodilatador de 30% a 70% do previsto), tosse produtiva crônica por pelo menos 3 meses no último ano e evidência de inflamação do tipo 2, definida como uma contagem mínima de eosinófilos no sangue de 300 células/μL na triagem. Os pacientes não estavam controlados e apresentavam pontuação na escala de dispneia modificada do *Medical Research Council* ((MRC) ≥ 2 (intervalo 0-4) e um histórico de exacerbação de pelo menos 2 exacerbações moderadas ou 1 grave no ano anterior, apesar de receberem tríplice terapia inalatória de manutenção consistindo no uso de: um antimuscarínico de longa ação (LAMA), mais um β2-agonista de longa ação (LABA) e um corticoide inalatório (CI). Os pacientes puderam receber dupla terapia inalatória de manutenção, consistindo em LABA + LAMA, caso houvesse contraindicação do uso de CIS. As exacerbações foram classificadas como: a) de gravidade moderada quando o tratamento com corticoides sistêmicos e/ou antibióticos se fizesse necessário ou b) como exacerbações graves, se resultassem em hospitalização ou em observação do paciente, em um pronto-socorro ou unidade de atendimento de urgência, por mais de 24 horas.

Tanto no estudo BOREAS quanto no NOTUS, os pacientes foram randomizados para receber DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas (Q2S) ou placebo além da terapia de manutenção de base por 52 semanas.

Em ambos os estudos, o desfecho primário foi a taxa anualizada de exacerbações de DPOC moderadas ou graves durante o período de tratamento de 52 semanas.

Os desfechos secundários incluíram:

a) Função pulmonar, registrando a alteração em relação à avaliação inicial no VEF_1 pré-broncodilatador na população geral e no subgrupo de pacientes com FeNO basal ≥ 20 ppb nas semanas 12 e 52;
b) Avaliação dos pacientes sobre a Qualidade de Vida (mensurada utilizando o Questionário Respiratório St. George - SGRQ), registrando alteração em relação à medida inicial da linha de base na pontuação total do SGRQ na 52ª

semana (sendo a taxa de respondedores do SGRQ definida como a proporção de pacientes com melhora em relação à avaliação inicial de pelo menos 4 pontos) na Semana 52;

c) E a taxa anualizada de exacerbações de DPOC moderadas ou graves no subgrupo de pacientes com FeNO basal ≥ 20 ppb durante o período de tratamento de 52 semanas. Outros desfechos ajustados por multiplicidade incluíram a alteração em relação à avaliação basal na pontuação total da Escala de Avaliação dos Sintomas Respiratórios: DPOC (E-RS:DPOC) na Semana 52. A escala E-RS:DPOC é usada para medir a gravidade dos sintomas respiratórios na DPOC, com pontuações mais altas indicando maior gravidade (intervalo de 0 a 40).

Os dados demográficos e as características basais de BOREAS e NOTUS são fornecidos na Tabela 27 abaixo.

Tabela 27: Dados demográficos e características basais (BOREAS e NOTUS)

Parâmetros	BOREAS (N = 939)	NOTUS (N = 935)
Idade média (ano) (± DP)	65,1 (8,1)	65,0 (8,3)
Homem (%)	66,0	67,6
Branco (%)	84,1	89,6
Histórico de tabagismo médio (maços-ano) (± DP)	40,5 (23,4)	40,3 (27,2)
Fumantes atuais (%)	30	29,5
Enfisema (%)	32,6	30,4
Duração média da DPOC (ano) (± DP)	8,8 (6,0)	9,3 (6,4)
Número médio de exacerbações moderadas[a] ou graves[b] no ano anterior (± DP)	2,3 (1,0)	2,1 (0,9)
Número médio de exacerbações graves[b] no ano anterior (± DP)	0,3 (0,7)	0,3 (0,6)
Medicamentos de base para DPOC na randomização: CIS/LAMA/LABA (%)	97,6	98,8
Relação VEF_1/CVF média pós-broncodilatador (± DP)	0,49 (0,12)	0,50 (0,12)
VEF_1 médio pré-broncodilatador (L) (± DP)	1,30 (0,46)	1,36 (0,50)
VEF_1 médio pós-broncodilatador (L) (± DP)	1,40 (0,47)	1,45 (0,49)
Percentual médio previsto de VEF_1 pós-broncodilatador (%) (± DP)	50,6 (13,1)	50,1 (12,6)
Pontuação total média do SGRQ (± DP)	48,4 (17,4)	51,5 (17,0)
E-SR:DPOC média [pontuação] (± DP)	12,9 (7,1)	13,3 (7,0)
Pontuação média do índice BODE (± DP)	4,1 (1,7)	4,0 (1,6)
Média de FeNO ppb (± DP)	24,3 (22,4)	24,6 (26,0)
Contagem média de eosinófilos no sangue na avaliação inicial (células/µL) (± DP)	401 (298)	407 (336)

CIS= corticoide inalatório; LAMA = antimuscarínico de longa ação; LABA = β2-agonista de longa ação, VEF_1 = volume expiratório forçado no 1º segundo; CVF = capacidade vital forçada; FeNO = fração de óxido nítrico exalado; BODE = índice de massa corporal, obstrução do fluxo de ar, dispneia, capacidade de exercício

[a] Exacerbações tratadas com corticoide sistêmicos e/ou antibióticos

[b] Exacerbações que exigiram hospitalização ou observação por mais de 24 horas em um pronto-socorro ou unidade de atendimento de urgência.

Todos os participantes eram fumantes atuais ou ex-fumantes. Aproximadamente um terço dos participantes tinha história contínua de enfisema. Os participantes não tinham histórico nem diagnóstico atual de asma. Os participantes do estudo representavam uma população com DPOC não controlada em terapia padrão tripla (LAMA, LABA e CIS), caracterizada por alto risco de exacerbação, comprometimento da função pulmonar, alta carga de sintomas, mau estado de saúde/QVRS, alta mortalidade projetada avaliada pela Escore do índice BODE e evidência de inflamação tipo 2.

Exacerbações
Em ambos os estudos, DUPIXENT demonstrou uma redução estatisticamente significativa na taxa anualizada de exacerbações de DPOC moderadas ou graves ao longo de 52 semanas em comparação ao placebo quando adicionado à terapia inalatória padrão máxima (tríplice terapia) (consulte a Tabela 28).

Tabela 28: Taxa anualizada de exacerbações de DPOC moderada[a] ou grave[b] no BOREAS e NOTUS

Estudo	Tratamento (N)	Taxa (exacerbações/ano)	Razão da taxa vs. Placebo (95% CI)	% De redução na taxa de exacerbação vs. Placebo
Desfecho primário: exacerbações de DPOC moderada[a] ou grave[b]				
BOREAS	DUPIXENT 300 mg Q2S (N=468)	0,78	0,705 (0,581, 0,857)[c]	30%
	Placebo (N=471)	1,10		
NOTUS	DUPIXENT 300 mg Q2S (N=470)	0,86	0,664 (0,535, 0,823)[d]	34%
	Placebo (N=465)	1,30		
Componente agrupado do desfecho primário[e]: exacerbações graves da DPOC				
BOREAS e NOTUS	DUPIXENT 300 mg Q2S (N=938)	0,08	0,674 (0,438 a 1,037)	33%
	Placebo (N=936)	0,12		

[a] Exacerbações tratadas com corticosteroides sistêmicos e/ou antibióticos
[b] Exacerbações que exigiram hospitalização ou observação por > 24 horas em um pronto-socorro/unidade de atendimento de emergência ou que resultem em morte
[c] Valor p = 0,0005
[d] Valor p = 0.0002
[e] Análise do componente do desfecho primário não foi ajustada para multiplicidade

Em ambos os estudos, o número médio cumulativo de exacerbações moderadas ou graves observadas ao longo de 52 semanas foi menor em participantes que receberam DUPIXENT em comparação ao placebo (consulte a Figura 26 e Figura 27).

Figura 26: Número médio cumulativo de exacerbações de DPOC moderadas ou graves ao longo de 52 semanas no estudo BOREAS

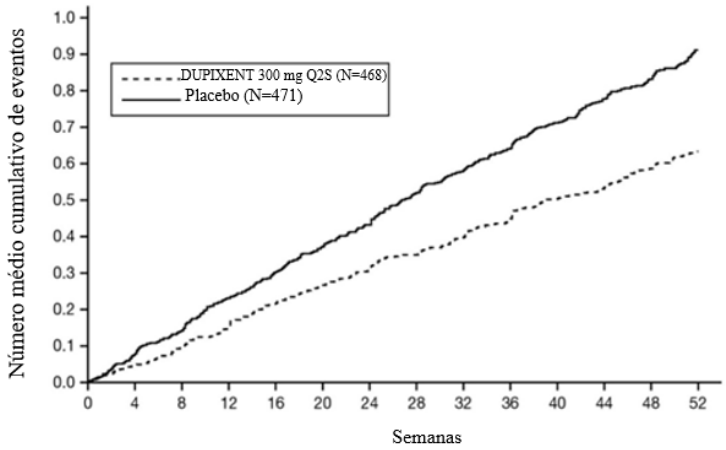
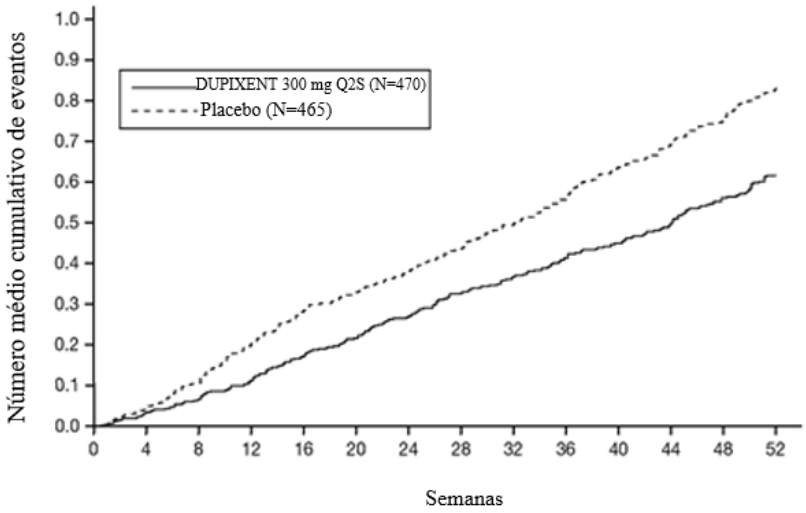


Figura 27: Número médio cumulativo de exacerbações de DPOC moderadas ou graves ao longo de 52 semanas no estudo NOTUS



O tempo até a primeira exacerbação de DPOC moderada ou grave foi maior para pacientes que receberam DUPIXENT em comparação com placebo no BOREAS (HR: 0,80; IC de 95%: 0,66, 0,98) e no NOTUS (HR: 0,71.; IC de 95%: 0,57, 0,889).

Na análise de subgrupo de pacientes com um FeNO basal mais alto (≥ 20 ppb) no BOREAS (N = 383), o tratamento com DUPIXENT reduziu de forma estatisticamente significativa a taxa anualizada de exacerbações de DPOC moderadas ou graves em comparação com placebo (razão de taxa: 0,625; IC de 95%: 0,45 a 0,87; p = 0,005). No NOTUS, o tratamento com DUPIXENT mostrou uma redução nominalmente significativa na taxa anualizada de exacerbações de DPOC moderadas ou graves no subgrupo de pacientes com um FeNO basal mais alto (≥ 20 ppb) (N = 355) em comparação com placebo (razão de taxa: 0,47; IC de 95%: 0,33 a 0,68).

As reduções na taxa anualizada de exacerbações moderadas ou graves foram observadas entre todos os subgrupos pré-definidos, incluindo idade, sexo, raça, perfil tabágico, contagens de eosinófilos no sangue, número de exacerbações no ano anterior (≤ 2, 3 e ≥ 4), uso de CI em dose alta na avaliação inicial e VEF_1 (%previsto) pós-broncodilatador na avaliação inicial (< 50%, ≥ 50%). Em pacientes com enfisema, a redução na taxa anualizada de exacerbações moderadas ou graves foi consistente com a população geral.

Função Pulmonar

Em ambos os estudos, DUPIXENT demonstrou uma melhora estatisticamente significativa no VEF_1 (%previsto) pré-broncodilatador nas semanas 12 e 52 comparado com placebo quando adicionado à terapia de manutenção de base (consulte a Tabela 29). Uma grande melhora na função pulmonar (alteração média dos MQ em relação à avaliação inicial no VEF_1 (%) pré-broncodilatador) foram observadas em pacientes tratados com DUPIXENT em comparação com placebo

já na 2ª Semana ~~2~~ (BOREAS) (primeira avaliação) e na 4ª Semana **4** (NOTUS), e foram mantidas até a 52ª Semana dos respectivos estudos (consulte a Figura 28 e Figura 29).

No BOREAS, foram observadas melhoras rápidas no VEF_1 (% previsto) pós-broncodilatador, na razão VEF_1/CVF (%) pós-broncodilatador e na CVF (%) pré-broncodilatador com o tratamento com DUPIXENT em comparação ao placebo já na 2ª Semana (primeira avaliação) e foram mantidas até a 52ª Semana. No NOTUS, foram observadas melhoras rápidas no VEF_1 (% previsto) pós-broncodilatador e na razão VEF_1/CVF (%) pós-broncodilatador com o tratamento com DUPIXENT em comparação com o placebo na 8ª semana e na 2ª semana, respectivamente, que persistiram até a 52ª semana do estudo.

Tabela 29: Alteração média em relação à avaliação inicial para desfechos de função pulmonar nos estudos BOREAS e NOTUS

	BOREAS			**NOTUS**		
	DUPIXENT (N=468)	**Placebo (N=471)**	**Diferença (IC de 95%) para DUPIXENT vs. Placebo**	**DUPIXENT (N=470)**	**Placebo (N=465)**	**Diferença (IC de 95%) para DUPIXENT vs. Placebo**
Alteração em relação à avaliação inicial no VEF_1 pré-broncodilatador na Semana 12, média dos MQ (EP)	0,160 (0,018)	0,077 (0,018)	0,083 (0,042 a 0,125)[a]	0,139 (0,017)	0,057 (0,017)	0,082 (0,040 a 0,124)[f]
Alteração em relação à avaliação inicial no VEF_1 pré-broncodilatador na Semana 52, média dos MQ (EP)	0,153 (0,019)	0,070 (0,019)	0,083 (0,038 a 0,128)[b]	0,115 (0,021)	0,054 (0,020)	0,062 (0,011 a 0,113)[g]
Alteração em relação à avaliação inicial no VEF_1 pós-broncodilatador na Semana 12, média dos MQ (EP)	0,156 (0, 018)	0,084 (0,018)	0,072 (0,030 a 0,115)[c]	0,136 (0,020)	0,064 (0,020)	0,072 (0,023 a 0,121)[h]
Alteração em relação à avaliação inicial na razão VEF_1/CVF pós-broncodilatador na Semana 12, média dos MQ (EP)	0,037 (0,004)	0,023 (0,004)	0,014 (0,005 a 0,023)[d]	0,030 (0,004)	0,013 (0,004)	0,017 (0,006 a 0,028)[i]
Alteração em relação à avaliação inicial na CVF pré-broncodilatador na Semana 12, média dos MQ (EP)	0,098 (0,022)	0,029 (0,022)	0,069 (0,016 a 0,121)[e]	0,083 (0,024)	0,018 (0,024)	0,066 (0,005 a 0,126)[j]

MQ = mínimos quadrados, EP = erro padrão, VEF_1 = volume expiratório forçado no 1º segundo, CVF = capacidade vital forçada
valor de [a]p < 0,0001, valor de [b]p = 0,0003 (todos estatisticamente significativos vs. placebo com ajuste para multiplicidade)
[c]valor-p nominal = 0,0010, [d]valor-p nominal = 0,0016, [e]valor-p nominal = 0,0103, valor de [f]p = 0,0001, valor de [g]p = 0,0182 (todos estatisticamente significativos vs. placebo com ajuste para multiplicidade), [h]valor-p nominal = 0,0042, [i]valor p-nominal = 0,0020, [j]valor p-nominal = 0,0327, [k]os resultados de eficácia no NOTUS para a alteração média em relação à avaliação inicial no VEF_1 pré-broncodilatador na Semana 52 são apresentados para 721 dos 935 pacientes que concluíram o período de tratamento de 52 semanas ou descontinuaram o estudo no momento da análise de dados.

Figura 28: Alteração média em relação à avaliação inicial no VEF_1 pré-broncodilatador (L) ao longo do tempo no BOREAS

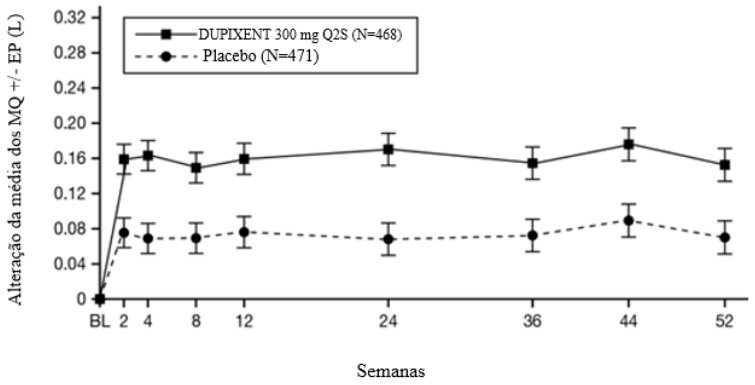
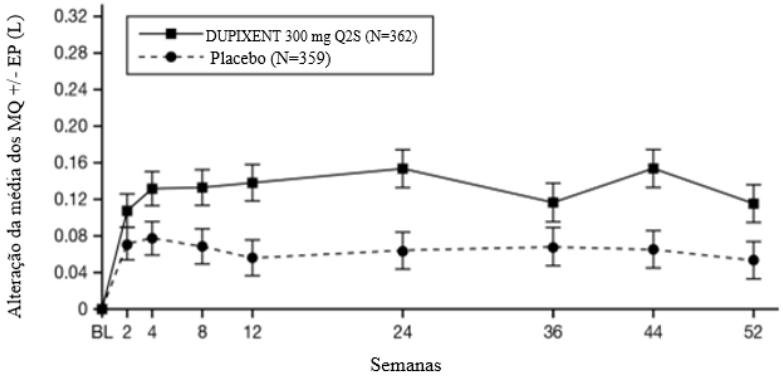


Figura 29: Alteração média em relação à avaliação inicial no VEF_1 pré-broncodilatador (L) ao longo do tempo no NOTUS[a]



[a]Os resultados de eficácia para a alteração média em relação à avaliação inicial no VEF_1 pré-broncodilatador ao longo do tempo são apresentados para 721 dos 935 participantes que concluíram o período de tratamento de 52 semanas ou descontinuaram o estudo no momento da análise de dados.

Na análise de subgrupo de pacientes com FeNO basal mais alto (≥ 20 ppb) no BOREAS (N = 383), o tratamento com DUPIXENT melhorou estatística e significativamente o VEF_1 pré-broncodilatador em relação à avaliação inicial na Semana 12 (alteração média dos MQ: 0,232 DUPIXENT vs. 0,108 placebo; diferença média dos MQ: 0,124 [IC de 95%: 0,045, 0,203]; p = 0,002) e na Semana 52 (alteração média dos MQ: 0,247 DUPIXENT vs. 0,120 placebo; diferença média dos MQ: 0,127 [IC de 95%: 0,042, 0,212]; p = 0,003) comparação com o grupo placebo. No NOTUS, foi observada uma melhora estatisticamente significativa em relação à avaliação inicial no subgrupo de pacientes com um FeNO basal mais alto (≥ 20 ppb) tratados com DUPIXENT em comparação com placebo na Semana 12 (N = 355; alteração média dos MQ: 0,221 DUPIXENT vs. 0,081 placebo; diferença média dos MQ: 0,141 [IC de 95%: 0,058, 0,223]; p = 0,001). O tratamento com DUPIXENT melhorou o VEF_1 pré-broncodilatador na Semana 52 no subgrupo de pacientes com FeNO basal mais alto (≥ 20 ppb) comparado com o grupo placebo no estudo NOTUS (N = 264; alteração média dos MQ: 0,176 DUPIXENT vs. 0,095 placebo; diferença média dos MQ: 0,081 [IC de 95%: -0,019, 0,181]), mas não atingiu significância estatística.

As melhoras na função pulmonar medidas pelo VEF_1 pré-broncodilatador foram observadas entre todos os subgrupos pré-definidos, incluindo idade, sexo, raça, perfil tabágico, contagem de eosinófilos no sangue, número de exacerbações no ano anterior (≤ 2, 3 e ≥ 4), Uso de CIS em dose alta na avaliação inicial e VEF_1 pós-broncodilatador previsto na avaliação inicial (< 50%, ≥ 50%). Em pacientes com enfisema, a melhora na função pulmonar medida pelo VEF_1 pré-broncodilatador foi consistente com a população geral.

Consistente com o mecanismo de ação do dupilumabe, observou-se um benefício do tratamento com dupilumabe em uma ampla população com inflamação do tipo 2, mas um maior benefício do tratamento com dupilumabe versus placebo foi observado em subgrupos de participantes com níveis mais elevados de biomarcadores de inflamação do tipo 2 (ou seja, FeNO e eosinófilos no sangue).

Resultados relatados pelo paciente
Em ambos os estudos, a qualidade de vida relacionada à saúde foi medida pela alteração da média dos MQ no Questionário Respiratório de São Jorge (SGRQ). No BOREAS na 52ª Semana foi observada melhora estatisticamente significativa na pontuação total do SGRQ dos pacientes tratados com DUPIXENT em comparação com aqueles pacientes do grupo placebo (alteração média dos MQ: -9,73 DUPIXENT vs. -6,37 placebo; diferença média dos MQ: -3,36 [IC de 95%: -5,46, -1,27]; p = 0,002). No NOTUS, DUPIXENT melhorou nominalmente a pontuação total do SGRQ na 52ª Semana em comparação com placebo (alteração média dos MQ: -9,82 DUPIXENT vs. -6,44 placebo; diferença média dos MQ: -3,37 [IC de 95%: -5,81, -0,93]; p = 0,007). Uma grande melhora na pontuação total do SGRQ em pacientes tratados com DUPIXENT foi observada já na 4ª Semana no BOREAS (primeira avaliação), e na 12ª Semana no NOTUS, as quais foram mantidas até a 52ª Semana (vide Figura 30 e 31). A taxa de responsivos foi significativamente maior para pacientes tratados com DUPIXENT (51%) em comparação com placebo (43%) no estudo BOREAS (razão de chances: 1,44; IC de 95%: 1,10, 1,89). Todavia, no estudo NOTUS, a taxa de responsivos foi numericamente maior para pacientes tratados com DUPIXENT (51%) em comparação com placebo (47%), mas não atingiu significância estatística (razão de chances: 1,16; IC de 95%: 0,86, 1,58). Foram observadas melhoras em todos os domínios individuais de sintomas, atividade e impactos do SGRQ nos pacientes tratados com DUPIXENT em comparação com aqueles manejados com placebo.

Figura 30: Alteração média em relação à avaliação inicial na pontuação total do SGRQ ao longo do tempo no estudo BOREAS

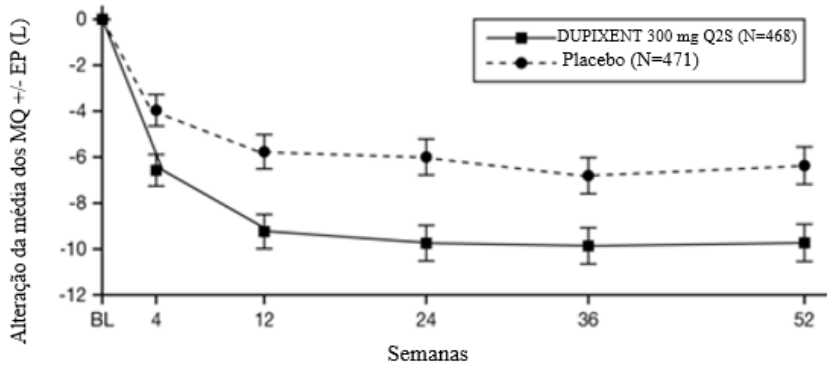
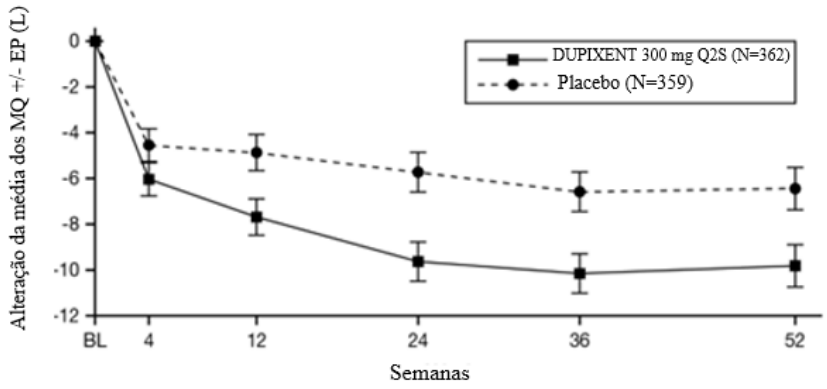


Figura 31: Alteração média em relação à avaliação inicial na pontuação total do SGRQ ao longo do tempo no NOTUS



No BOREAS, DUPIXENT melhorou significativamente os sintomas respiratórios gerais em comparação com placebo, conforme medido pela alteração média dos MQ em relação à avaliação inicial na pontuação total do escore de sintomas da ERS: DPOC (E-SR:DPOC) na 52ª Semana (alteração média dos MQ: -2,69 DUPIXENT vs. -1,56 placebo; diferença média dos MQ: -1,14 [IC de 95%: -1,82, -0,45]; p = 0,001). Observou-se melhoras nos sintomas respiratórios gerais em pacientes tratados com DUPIXENT em comparação com placebo, conforme medido pela alteração semanal média em relação à avaliação inicial na pontuação total de E-SR:DPOC já a partir da Semana 1, que foram mantidas até a 52ª Semana (consulte a Figura 32). Melhoras consistentes foram observadas em todos os domínios individuais de E-SR:DPOC (tosse e escarro, falta de ar e sintomas relacionados ao tórax).

No NOTUS, DUPIXENT melhorou os sintomas respiratórios gerais em comparação com o placebo, conforme medido pela alteração média dos MQ em relação à avaliação inicial na pontuação total da E-SR:DPOC na Semana 52 (alteração média dos MQ: -2,39 DUPIXENT vs. -1,77 placebo; diferença média dos MQ: -0,62 [IC de 95%: -1,43, 0,19]), todavia não foi estatisticamente significativo (vide a Figura 33).

Figura 32: Alteração média em relação à avaliação inicial na pontuação total do E-SR:DPOC ao longo do tempo no estudo BOREAS

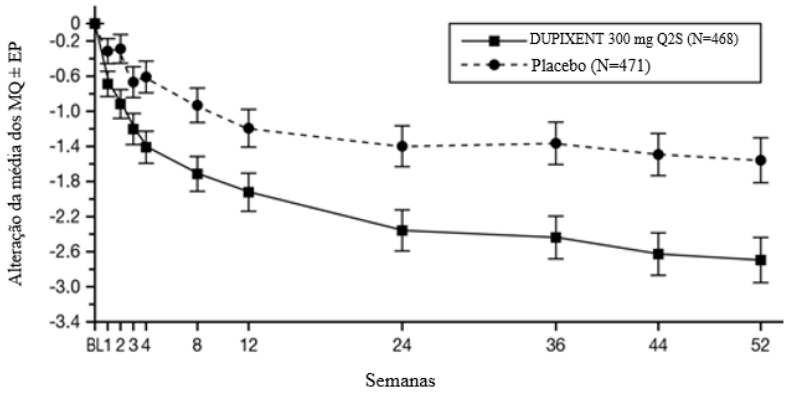
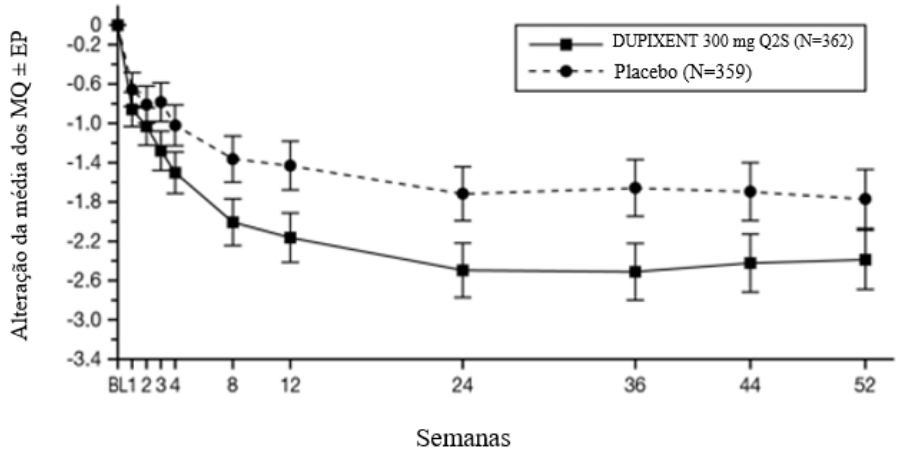


Figura 33: Alteração média em relação à avaliação inicial na pontuação total de E-SR:DPOC ao longo do tempo no estudo NOTUS



2.7 Urticária crônica espontânea (UCE)

O programa de desenvolvimento de urticária crônica espontânea (UCE) foi conduzido sob um protocolo mestre (CUPID). O Estudo CUPID A, estudo CUPID B e o estudo CUPID C foram três estudos randomizados, duplo-cegos, de grupos paralelos, multicêntricos, controlados por placebo, com duração de 24 semanas em pacientes adultos e pediátricos (Estudo A: 6 a 17 anos de idade, Estudo B: 12 a 17 anos de idade e Estudo C: 6 a 17 anos de idade). O Estudo A incluiu pacientes com UCE que eram sintomáticos apesar do uso de anti-histamínicos H1. O Estudo B incluiu pacientes com UCE que eram sintomáticos apesar do uso de anti- histamínicos H1 e eram respondedores inadequados ou intolerantes à terapia anti-IgE. Para os três estudos, DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas, DUPIXENT 200 mg a cada duas semanas ou placebo foram avaliados em pacientes adultos e pediátricos (12 a 17 anos de idade).

Estudo CUPID A e C

O Estudo CUPID A e o Estudo CUPID C incluíram 289 pacientes, dos quais 274 eram adultos, 10 eram pacientes pediátricos de 12 a 17 anos de idade e 5 eram pacientes pediátricos de 6 a 11 anos de idade, randomizados para receber DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas (N = 139), DUPIXENT 200 mg a cada duas semanas (N = 5) ou placebo (N = 145).

No estudo CUPID A e no Estudo CUPID C, a idade média foi de 43,1 anos, o peso mediano foi de 73 kg, 68,2% dos pacientes eram do sexo feminino, 57,1% eram brancos, 1,7% eram negros, 16,6% eram hispânicos ou latinos e 33,6% eram asiáticos.

A média dos escores de gravidade da coceira e de atividade da urticária semanais (ISS7 - escore de severidade da coceira - Itch Severity Score 7, UAS7 - escore de atividade da urticária - Urticaria Activity Score 7) na linha de base foram de 15,5 e 29,8, respectivamente, apesar do uso de um anti-histamínico H1. A maioria dos pacientes (70,3%) apresentou atividade grave de doença UCE na linha de base com uma pontuação UAS7 ≥28. O UCT (Teste de controle da urticária/Urticaria Control Test) basal médio foi de 4,5, correspondendo à urticária não controlada (UCT <12). O tempo médio da UCE relatado na inclusão entre os grupos de tratamento foi de 6,1 anos (com uma faixa geral de 1 a 60 anos).

O desfecho de eficácia primário foi a alteração em relação à linha de base na pontuação de gravidade da coceira ao longo de 7 dias (ISS7) na Semana 24. A pontuação ISS7 foi definida como a soma das pontuações diárias de gravidade da coceira (ISS) registradas na mesma hora do dia por um período de 7 dias, variando de 0 a 21.

O desfecho secundário principal foi a alteração em relação à linha de base na pontuação do escore da atividade da urticária ao longo de 7 dias (UAS7) na Semana 24. A gravidade da doença foi medida por uma pontuação semanal de atividade da urticária (UAS7, faixa de 0 a 42), que é um composta da pontuação semanal de gravidade da coceira (ISS7, faixa de 0 a 21) e da pontuação semanal de contagem de urticária (faixa de HSS7 - Weekly Hives Severity Score de 0 a 21). Os desfechos secundários adicionais incluíram a alteração em relação à linha de base na pontuação de gravidade da urticária ao longo de 7 dias (HSS7) e o teste de controle da urticária (UCT) na Semana 12 e Semana 24. A UCT é uma medida para avaliar o controle da urticária com base em 4 elementos de avaliação (gravidade do sintoma da urticária, frequência do tratamento insuficiente, comprometimento da qualidade de vida e controle geral da urticária), com um escore variando de 0 a 16. Os dados demográficos e as características da linha de base dos Estudos CUPID A e C são fornecidos na Tabela 30 abaixo.

Tabela 30: Dados demográficos e características da linha de base do estudo CUPID A

Parâmetro	**Estudo CUPID A (N=138)**	**Estudo CUPID C (N=151)**	**Agrupado (N=289)**
Idade (anos), média (DP)	41,3 (15,5)	44,7 (16,9)	43,1 (16,3)
% Masculino	34,1	29,8	31,8
IMC (kg/m^2), média (DP)	27,67 (6,47)	26,81 (6,16)	27,22 (6,31)
Duração da doença, média (DP)	5,7 (8,5)	6,5 (9,8)	6,1 (9,2)
Pontuação ISS7 linha de base, média (DP)	15,9 (4,0)	15,1 (3,8)	15,5 (3,9)
Pontuação UAS7 linha de base, média (DP)	31,3 (7,7)	28,3 (7,5)	29,8 (7,7)
Atividade grave de doença UCE (UAS7 ≥28)	70,3	59,6	64,7
Pontuação HSS7 linha de base, média (DP)	15,4 (4,3)	13,2 (4,7)	14,2 (4,7)
Pontuação UCT linha de base, média (DP)	3,7 (2,3)	5,2 (3,2)	4,5 (2,9)
IgE total linha de base (UI/ml,) mediana	101,0	107,3	103,0

Os resultados dos desfechos primários e secundários nos Estudos CUPID A e C são apresentados na Tabela 31.

Tabela 31: Resultados dos desfechos primários e secundários nos estudos CUPID A e C

	Estudo CUPID A			**Estudo CUPID C**		
	DUPIXENT (N=70)	**Placebo (N=68)**	**Diferença (95% CI) para DUPIXENT versus Placebo[b]**	**DUPIXENT (N=74)**	**Placebo (N=77)**	**Diferença (95% CI) para DUPIXENT versus Placebo[b]**
Desfecho primário						
Alteração em relação a linha de base no ISS7 na Semana 24[a]	-10,24 (0,91)	-6,01 (0,94)	-4,23 (-6,63, -1,84)	-8,64 (1,41)	-6,10 (1,40)	-2,54 (-4,65, -0,43)
Desfechos Secundários						

Alteração em relação à linha de base no UAS7 na Semana 24[a]	-20,53 (1,76)	-12,00 (1,81)	-8,53 (-13,16, -3,90)	-15,86 (2,66)	-11,21 (2,65)	-4,65 (-8,65, -0,65)
Alteração em relação à linha de base no HSS7 na Semana 24[a]	-10,28 (0,91)	-5,90 (0,93)	-4,38 (-6,78, -1,98)	-7,27 (1,32)	-5,11 (1,31)	-2,17 (-4,15, -0,19)
	DUPIXENT (N=70)	**Placebo (N=68)**	**Razão de chances (95% CI) para DUPIXENT versus Placebo[b]**	**DUPIXENT (N=74)**	**Placebo (N=77)**	**Razão de chances (95% CI) para DUPIXENT versus Placebo[b]**
Proporção de pacientes com UAS7 ≤ 6 na semana 24[a]	32 (45,7)	16 (23,5)	2,848 (1,301, 6,234)	30 (40,5)	18 (23,4)	3,137 (1,371, 7,176)
Proporção de pacientes com UAS7 = 0 na Semana 24[a]	22 (31,4)	9 (13,2)	2,908 (1,173, 7,209)	22 (29,7)	14 (18,2)	2,677 (1,127, 6,359)
Proporção de pacientes com uma redução clinicamente significativa (ISS7≥5) na Semana 24[a]	51 (72,9)	29 (42,6)	3,41 (1,60, 7,30)	52 (70,3)	40 (51,9)	2,51 (1,23, 5,11)

[a] Os valores apresentados são a alteração média dos mínimos quadrados (LS) em relação à linha de base (SE) para variáveis contínuas, número e porcentagem de respondedores para variáveis binárias.
[b] Diferença: é a diferença da média dos mínimos quadrados (LS) para variáveis contínuas e a razão de chances para variáveis binárias.

O tratamento com DUPIXENT levou a uma melhora ao longo do tempo no ISS7 e UAS7 durante o período de tratamento de 24 semanas (Figuras 34 e 35).

Figura 34: Alteração na média dos mínimos quadrados (LS) em relação à linha de base no ISS7 até a Semana 24 no Estudo CUPID A e no Estudo CUPID C- população ITT

CUPID A **CUPID C**

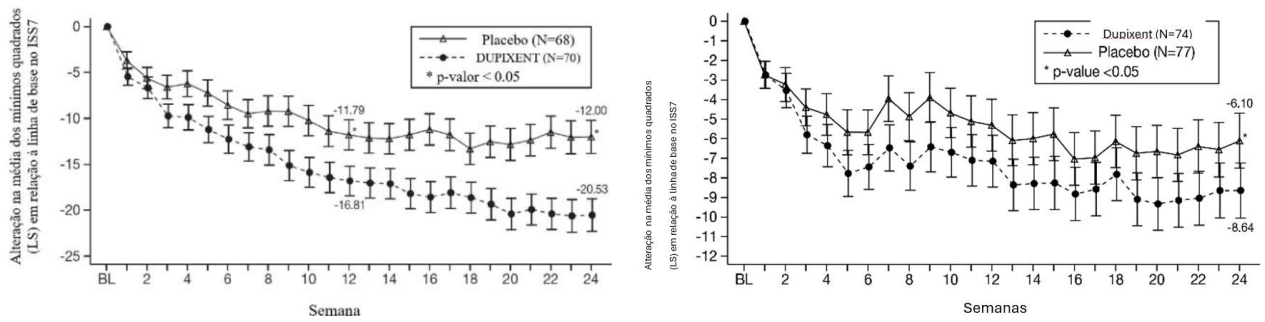
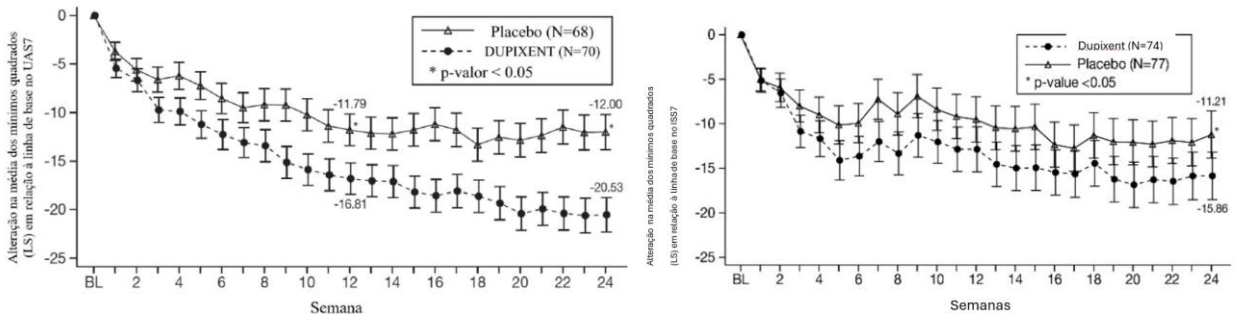


Figura 35: Alteração na média dos mínimos quadrados (LS) em relação à linha de base na UAS7 até a Semana 24 no Estudo CUPID A - na população ITT

CUPID A **CUPID C**



Uma melhora semelhante no HSS7 foi observada ao longo de 24 semanas.

As melhoras no ISS7 e UAS7 na Semana 24 foram consistentes, independentemente da IgE basal dos pacientes.

O DUPIXENT melhorou o controle geral da doença em comparação com o placebo, conforme medido pelo UCT (pontuação mais alta reflete maior controle da doença) na Semana 24 (diferença média do LS versus placebo de 2,84 [IC de 95%: 1,27: 4,40]) no estudo A e 0,93 [IC de 95%: -0,48: 2,34] no estudo C) e na Semana 12 (diferença média do LS versus placebo de 1,86 [IC de 95%: 0,35: 3,36]).

O Estudo A mostrou melhora estatisticamente significativa em ISS7 e UAS7 em relação à avaliação inicial na Semana 12 (diferença média dos MQ versus placebo de -2,37 [IC de 95%: (-4,60, -0,13) para ISS7 e -5,02 [IC de 95%: (-9,32, -0,72)] para UAS7, respectivamente. O Estudo C mostrou diferenças numéricas em ISS7 e UAS7 em relação à avaliação inicial na Semana 12 (diferença média de MQ versus placebo de -1,84 [IC de 95%: (-3,78, 0,10)] para ISS7 e -3,36 [IC de 95%: (-7,07, 0,36)] para UAS7. A proporção de pacientes com UAS7 ≤6 na Semana 12 foi de 34,3% e 31,1% para DUPIXENT e 17,6% e 16,9% para placebo [Razão de chances: Estudo A: 2,645 [IC de 95%: (1,154, 6,061); Estudo C: 2,676 [IC de 95%: (1,169, 6,125)] para os estudos A e C, respectivamente.

Estudo CUPID B

O estudo CUPID B avaliou a eficácia de DUPIXENT em pacientes com UCE que são respondedores inadequados (N=104) ou intolerantes (N=4) à terapia anti-IgE. Este estudo incluiu 108 pacientes com 12 anos de idade ou mais e teve os mesmos desfechos de eficácia que os Estudo A e Estudo C. O DUPIXENT não alcançou a uma significância estatística na redução do desfecho primário ISS7 na semana 24 (DUPIXENT -7,68, placebo -4,81, diferença de tratamento, -2,87), mas demonstrou melhoras nominalmente significativas para os desfechos secundários UAS7 e HSS7 na semana 24 (UAS7: DUPIXENT -14,37, placebo -8,54, diferença de tratamento -5,83; HSS7: DUPIXENT -6,64, placebo -3,63, diferença de tratamento -3,01).

2.8 Penfigoide bolhoso

A eficácia do DUPIXENT em adultos com penfigoide bolhoso (PB) moderado a grave foi avaliada em um estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, multicêntrico, controlado por placebo de 52 semanas (ADEPT; NCT04206553). Este estudo incluiu 106 indivíduos adultos com escore de atividade do Índice de Área de Doença do Penfigóide Bolhoso (BPDAI) ≥24 em uma escala de 0-360 e escore médio semanal de Pico de Prurido NRS ≥4 em uma escala de 0-10.

Neste estudo, os pacientes foram randomizados para receber DUPIXENT 600 mg por via subcutânea (duas injeções de 300 mg) no Dia 1, seguido de 300 mg a cada duas semanas (Q2W) ou placebo correspondente durante 52 semanas. Todos os pacientes também iniciaram um regime padrão de corticosteroides orais (prednisona ou prednisolona; 0,5 ou 0,75 mg/kg/dia) no Dia 1. Após alcançar o controle da atividade da doença durante 2 semanas, os corticosteroides orais (CSO) foram reduzidos gradualmente com o objetivo de os reduzir até a semana 16, desde que o controle da atividade da doença fosse mantido. Os pacientes que sofreram uma perda de controle da atividade da doença (formação de novas lesões e lesões existentes deixaram de cicatrizar) durante o desmame de CSO, ou que tiveram recidiva após o desmame, ou que utilizaram medicações de resgate foram considerados falhas ao tratamento. Durante a redução gradual dos CSO, foi permitido aos pacientes aumentar os seus CSO uma vez, sendo quaisquer aumentos subsequentes considerados terapia de resgate. Os pacientes puderam utilizar terapia de resgate durante o estudo com corticosteroides tópicos ou orais, corticosteroides sistêmicos, medicamentos imunossupressores não esteroidais ou medicamentos biológicos imunomoduladores. Foi permitido aos pacientes continuar o tratamento do estudo se utilizassem terapia de resgate como com corticosteroides tópicos ou orais.

As características demográficas e basais foram semelhantes entre os grupos de tratamento. Dos 106 indivíduos incluídos, a idade média foi de 71,3 anos; 53% eram do sexo feminino; 68% eram brancos, 2% eram negros ou afro-americanos e 15% eram asiáticos; 3% dos indivíduos se identificaram como hispânicos ou latinos. No início do estudo, 63% dos indivíduos tinham uso prévio de corticosteroide sistêmico para PB. O escore médio de Pico de Prurido NRS foi de 7,5 no período basal.
O desfecho primário foi a proporção de indivíduos que alcançaram remissão sustentada na Semana 36. Remissão sustentada foi definida como o alcance de remissão completa e descontinuação de corticosteroide oral (CSO) até a Semana 16, ausência de recidiva da doença desde o momento da conclusão da redução gradual do corticosteroide até a Semana 36, e ausência de terapia de resgate durante o período de tratamento duplo-cego de 36 semanas. Os desfechos secundários incluíram dose cumulativa total de OCS, proporção de indivíduos com redução do prurido definida como pelo menos uma melhora (redução) de 4 pontos no Pico de Prurido NRS, dentre outras.

Os resultados de eficácia do ADEPT estão apresentados na Tabela 32. A proporção de indivíduos que receberam terapia de resgate durante o período de tratamento de 36 semanas foi de 53% no grupo DUPIXENT e 79% no grupo placebo.

Tabela 32: Resultados de Eficácia do DUPIXENT na Semana 36 em Adultos com PB no estudo ADEPT

	DUPIXENT 300 mg Q2W + OCS (N=53)	**Placebo + CSO (N=53)**	**Diferença (95% IC) para DUPIXENT vs. Placebo**
Proporção de participantes que alcançaram remissão sustentada[a]	18.3%	6.1%	12.2% (-0.8, 26.1)
Proporção de participantes com melhora (redução) de ≥4 pontos na Escala Numérica de Pico de Prurido (Peak Pruritus NRS) em relação ao período basal	38.3%	10.5%	27.8% (11.6, 43.4)

[a]A remissão sustentada foi definida como o alcance da remissão completa e suspensão dos corticosteroides orais (CSO) até, no máximo, a Semana 16, ausência de recidiva da doença desde o momento da conclusão da redução gradual do corticosteroide até a Semana 36, e ausência de terapia de resgate durante o período de tratamento duplo-cego de 36 semanas.

A dose cumulativa mediana (mín, máx) de corticosteroides orais (CSO) na Semana 36 foi de 2,8 g (1,2; 22,7) no grupo DUPIXENT comparado a 4,1 g (1,5; 23,3) no grupo placebo.

2.9 Rinossinusite Fúngica Alérgica (RSFA)
A eficácia de DUPIXENT para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com 6 anos de idade ou mais com rinossinusite fúngica alérgica (RSFA) foi avaliada em um estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos e controlado por placebo (AIMS) em 62 pacientes adultos e pediátricos. Todos os pacientes apresentaram evidência de opacificação sinusal na TC sinusal de Lund Mackay (LMK) e 79% dos pacientes apresentaram opacificação de todos os seios paranasais. Os pacientes foram estratificados primeiro com base em sua idade (adultos versus adolescentes/crianças [≥ 6 anos de idade]). Os adultos foram adicionalmente estratificados por tempo desde a última cirurgia (≤ 2 anos [incluindo participantes não tratados anteriormente com cirurgia], >2 anos), padrão da doença (unilateral/bilateral na endoscopia na triagem) e país. O resgate com corticosteroides sistêmicos ou cirurgia foi permitido durante o estudo, a critério do investigador. No estudo AIMS, os pacientes foram randomizados 1:1 para receber DUPIXENT ou placebo por via subcutânea por 52 semanas. No grupo DUPIXENT, todos os pacientes adultos e pediátricos que pesavam >60 kg receberam 300 mg a cada 2 semanas; adolescentes e crianças que pesavam >30 kg a <60 kg receberam 200 mg a cada 2 semanas; e adolescentes e crianças que pesavam >15 kg e <30 kg receberam 300 mg a cada quatro semanas. Os dados demográficos e as características basais do AIMS são fornecidos na Tabela 33 abaixo.

Tabela 33: Dados demográficos e características basais de pacientes adultos no AIMS

Parâmetro	**AIMS (N=62)**
Idade média (anos) (DP)	39,8 (16)
Homem (%)	72,6
Branco, N (%)	27 (43,5)

Negro, N (%)	8 (12,9)
Asiático, N (%)	25 (40,3)
Pacientes com uso de corticosteroide sistêmico nos 2 anos anteriores N (%)	13 (27,7)
Pontuação[a] total (DP) média da TC do seio LMK, intervalo 0-24	17,9 (3,6)
Pontuação[a] média de congestão nasal (CN) (DP), intervalo 0-3	1,9 (0,9)
NPS[a] endoscópica bilateral média (DP), intervalo 0-8	5,2 (1,9)
PTS[a] média (SD), intervalo 0-9	5,5 (2,4)
Pontuação[a] média UPSIT (DP), intervalo 0-40	16,4 (10,1)
Pontuação[a] média de perda de olfato (manhã), (DP) intervalo 0-3	2,1 (1,1)
Pontuação[a] média total SNOT-22 (DP), intervalo 0-110	44,7 (22,1)
Média de eosinófilos no sangue (céls/mcL) (SD)	0,48 (0,30)
IgE total média IU/mL (DP)	1356,35 (1534,98)
Uma cirurgia sinonasal anterior nos últimos dois anos, N (%)	30 (48,4)
Asma comórbida, N (%)	29 (46,8)
Histórico de comorbidade alérgica, N (%)	50 (80,6)

[a] Pontuações mais altas indicam maior gravidade da doença
DP = desvio padrão; PPN = pontuação de pólipos nasais; CN = congestão/obstrução nasal; LMK = pontuação de Lund Mackay; PTS = pontuação total de sintomas; USPIT = teste de identificação de olfato da Universidade da Pensilvânia; SNOT-22 = teste de resultado sinonasal de 22 itens

O desfecho primário de eficácia foi a alteração em relação à avaliação inicial na opacificação sinusal avaliada pela pontuação da TC sinusal da LMK na Semana 52. A pontuação da TC do seio LMK avaliou a opacificação de cada seio usando uma escala de 0 a 2 (0 = normal; 1 = opacificação parcial; 2 = opacificação total) derivando uma pontuação máxima de 12 por lado e uma pontuação máxima total de 24 (pontuações mais altas indicam mais opacificação).

Os desfechos secundários incluíram alteração em relação à avaliação inicial na Semana 24 e Semana 52 na pontuação média mensal de congestão nasal (CN), pontuação de pólipos nasais (PPN) endoscópica e pontuação do teste de resultado sinonasal de 22 itens (SNOT-22). Os desfechos secundários também incluíram alteração em relação à avaliação inicial na opacificação sinusal avaliada pela pontuação da TC sinusal da LMK na Semana 24, pontuação PTS média mensal, pontuação do teste de identificação de olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT) e pontuação de perda de olfato.

Os desfechos secundários que avaliaram a alteração em relação à avaliação inicial na Semana 52 incluíram TC tridimensional do volume sinusal total e alteração percentual na IgE sérica total. A proporção de pacientes recebendo corticosteroides sistêmicos por qualquer motivo e/ou submetidos/planejando passar por cirurgia para RSFA (cirurgia sinonasal) foi avaliada como um desfecho secundário. A congestão nasal foi classificada diariamente pelos pacientes em uma escala de gravidade categórica de 0 a 3 (0 = nenhum sintoma; 1 = sintomas leves; 2 = sintomas moderados; 3 = sintomas graves). Para PPN, pólipos em cada lado do nariz foram classificados em uma escala categórica (0 = sem pólipos; 1 = pólipos pequenos no meato médio não atingindo abaixo da borda inferior do corneto médio; 2 = pólipos atingindo 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 direita e esquerda. O SNOT-22 inclui 22 itens avaliando sintomas, impacto social/emocional, produtividade e consequências do sono associadas ao impacto que a RSFA tem na qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) dos pacientes. A faixa da pontuação global é de 0 a 110, com uma pontuação mais alta indicando maior carga de saúde relacionada à rinossinusite. A pontuação PTS é a soma da congestão/obstrução nasal, diminuição/perda de olfato e rinorreia (média de secreção nasal anterior/posterior). A pontuação total varia de 0 a 9, com pontuações mais altas indicando maior gravidade geral dos sintomas. A pontuação UPSIT é usada para avaliar quantitativamente a função olfativa humana e varia de 0 a 40, sendo 40 a melhor pontuação possível. A perda do olfato foi pontuada reflexivamente pelo paciente todas as manhãs em uma escala de 0 a 3 (0 = nenhum sintoma, 1 = sintomas leves, 2 = sintomas moderados, 3 = sintomas graves). A TC tridimensional do volume sinusal total é uma medida

radiográfica do volume ocupado pela doença em todos os seios paranasais. Classificado em uma escala de 0 a 100%, onde uma pontuação mais alta é pior e indica maior volume ocupado pela doença.

Os resultados de eficácia para AIMS são apresentados na Tabela 34. Melhoras nas pontuações de CN e PPN em comparação com placebo foram observadas logo na primeira avaliação na semana 4 para CN e semana 12 para pontuações de PPN (consulte a Figura 36a e Figura 36b). Foram observadas melhoras nas pontuações de PTS e na gravidade da perda diária do olfato já na primeira avaliação na semana 4. Melhoras nas pontuações do USPIT e SNOT-22 em comparação com placebo foram observadas logo na primeira avaliação na semana 2 para UPSIT e na semana 12 para SNOT-22.

Tabela 34: Resultados dos desfechos primários e secundários no AIMS

	Estudo AIMS				
	Placebo (n=29)		**DUPIXENT (n=33)**		**Diferença média dos MQ vs. Placebo (95% CI)**
Desfecho Primário na Semana 52					
Pontuações	Avaliação inicial média	Alteração da média dos MQ	Avaliação inicial média	Alteração da média dos MQ	-7,36 (-9,38, -5,35)
Pontuação do exame de TC do seio LMK	18,45	-1,81	17,50	-9,17	
Desfecho Secundário na Semana 24					
Pontuações	Avaliação inicial média	Alteração da média dos MQ	Avaliação inicial média	Alteração da média dos MQ	
CN	2,05	-0,43	1,86	-1,30	-0,87 (-1,18, -0,56)
PPN	5,38	-0,80	5,12	-3,16	-2,36 (-3,31, -1,41)
Pontuação do exame de TC do seio LMK	18,45	-1,93	17,50	-7,38	-5,45 (-7,48, -3,43)
PTS	5,73	-1,26	5,33	-3,45	-2,18 (-3,04, -1,32)
UPSIT	17,19	4,41	15,75	8,87	4,46 (0,22, 8,71)
Perda de olfato	2,15	-0,39	1,97	-1,28	-0,89 (-1,29, -0,49)
SNOT-22	45,39	-11,63	44,18	-26,74	-15,11 (-25,15, -5,07)
Desfecho Secundário na Semana 52					
Pontuações	Avaliação inicial média	Alteração da média dos MQ	Avaliação inicial média	Alteração da média dos MQ	
NC	2,05	-0,17	1,86	-1,57	-1,40 (-1,77, -1,02)
PPN	5,38	-0,55	5,12	-3,32	-2,77 (-3,82, -1,72)
SNOT-22	45,39	-12,64	44,18	-29,94	-17,30 (-26,86, -7,74)

Exame de TC 3D do volume sinusal total	79,78	-5,73	76,81	-42,04	-36,31 (-45,59, -27,03)
Alteração % de IgE sérica total	1140,50	12,23	1551,32	-67,10	-79,32 (-152,65, -6,00)

Uma redução na pontuação indica melhora, exceto UPSIT, onde um aumento indica melhora.
LMK = pontuação de Lund Mackay; PPN = pontuação de pólipos nasais; CN = congestão/obstrução nasal; PTS = pontuação total de sintomas; UPSIT = teste de identificação de olfato da Universidade da Pensilvânia; SNOT-22 = teste de resultado sinonasal de 22 itens

Figura 36a: Alteração média dos MQ em relação à avaliação inicial na pontuação média mensal de congestão nasal (NC) até a Semana 52 em participantes com 6 anos de idade ou mais com AFRS (AIMS - população ITT)

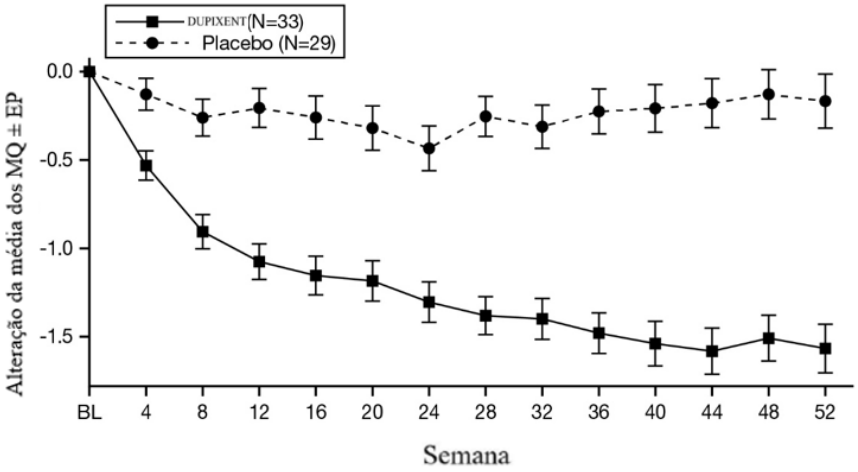
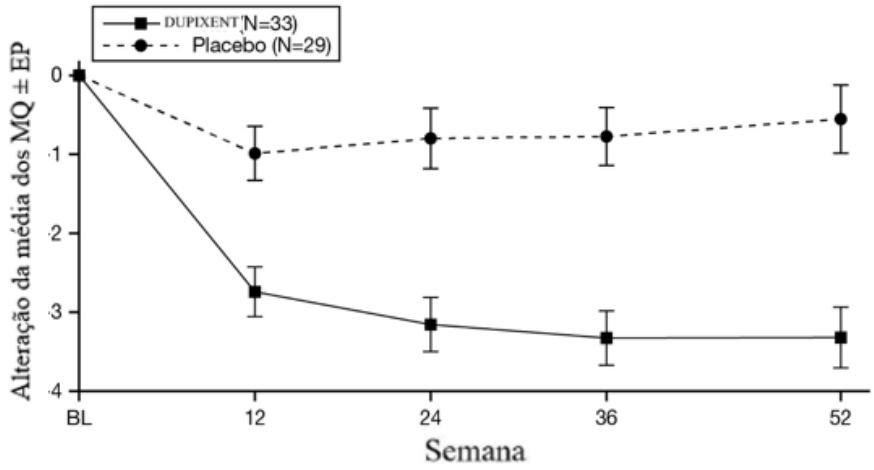


Figura 36b: Alteração média dos MQ desde a avaliação inicial na pontuação do pólipo nasal (PPN) até a Semana 52 em pacientes com 6 anos de idade ou mais com RSFA (AIMS - população ITT)



Entre os pacientes com RSFA, a proporção de pacientes recebendo corticosteroides sistêmicos por qualquer motivo e/ou submetidos/planejando se submeter a cirurgia sino nasal foi de 3,0% (1/33) no grupo do DUPIXENT e 31,0% (9/29) no grupo do placebo, resultando em uma diferença absoluta de -29,1 pontos percentuais (IC de 95%: -46,42 a -11,79). O tratamento com DUPIXENT foi associado a um risco 92% menor de receber corticosteroides sistêmicos e/ou ser submetido/planejar ser submetido a cirurgia sino nasal em comparação ao placebo (HR de: 0,079; IC de 95%: 0,0010 a 0,627).

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 anos de idade ou mais 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 de idade ou mais, 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. 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 VEF_1 (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 (≥ 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.

- Rinossinusite Crônica com pólipo nasal
A utilização de DUPIXENT em pacientes adolescentes de 12 a 17 anos de idade com RSCcPN é apoiada pela extrapolação da segurança e eficácia de estudos adequados e bem controlados em adultos com RSCcPN. Esta extrapolação é ainda apoiada pela similaridade consistente da segurança e eficácia dentro da doença entre pacientes adultos e adolescentes de 12 a 17 anos de idade observados na EoE, DA moderada a grave, e asma moderada a grave. Uma análise farmacocinética populacional apoia a utilização de DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas (Q2W) em pacientes adolescentes de 12 a 17 anos com RSCcPN (vide "2. RESULTADOS DE EFICÁCIA" e "3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS").

- Esofagite Eosinofílica
A segurança e a eficácia de DUPIXENT para o tratamento de EEo foram estabelecidas em pacientes pediátricos de 1 a 17 anos de idade. O uso de DUPIXENT nesta população é suportado por estudos adequados e bem controlados, e dados farmacocinéticos adicionais. Um total de 72 pacientes pediátricos de 12 a 17 anos de idade receberam DUPIXENT 300 mg a cada semana ou placebo por 24 semanas (TREET Parte A e Parte B). Destes, houve 37 pacientes tratados com DUPIXENT nas Partes A e B; 34 continuaram o tratamento com DUPIXENT 300 mg a cada semana por mais 28 semanas (Parte C do TREET). Um total de 71 pacientes pediátricos de 1 a 11 anos de idade recebeu DUPIXENT 100 mg a cada 2 semanas, 200 mg a cada 2 semanas, 300 mg a cada 2 semanas ou placebo por 16 semanas (EoE KIDS - Parte A). Destes, houve 37 pacientes tratados com DUPIXENT na Parte A, todos os quais continuaram o tratamento com esses regimes de DUPIXENT por mais 36 semanas (EoE KIDS Parte B). O uso de DUPIXENT em pacientes pediátricos de 1 a 11 anos de idade com EEo recebendo 200 mg a cada 3 semanas (≥5 a <15 kg) ou 300 mg a cada semana (≥40 kg), bem como em pacientes pediátricos de 12 a 17 anos de idade com peso corporal <40 kg nas mesmas doses classificadas por peso que pacientes pediátricos de 1 a 11 anos de idade, também é suportado por uma análise farmacocinética populacional [vide 3.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS]. A segurança e a eficácia de DUPIXENT em pacientes adultos e pediátricos foram semelhantes (vide "9. REAÇÕES ADVERSAS" e "2. RESULTADOS DE EFICÁCIA").

- Urticária crônica espontânea
A segurança e a eficácia do DUPIXENT para o tratamento de UCE foram estabelecidas em participantes pediátricos com 2 anos de idade ou mais. Um total de 12 adolescentes de 12 a 17 anos de idade e 5 crianças de 6 a 11 anos de idade com UCE foram incluídos no estudo CUPID A, B e C, que receberam doses de DUPIXENT 200 mg a cada duas semanas (30 kg a <60 kg), 300 mg a cada duas semanas (≥60 kg) ou placebo. Duas crianças de 6 a 11 anos de idade (ambas no grupo do DUPIXENT) descontinuaram o tratamento do estudo precocemente (Semana 4 e Semana 10) e dois adolescentes de 12 a 17 anos de idade (um em cada grupo de tratamento) descontinuaram o tratamento do estudo precocemente (semana 12 e semana 22). Um evento adverso foi relatado em um adolescente tratado com DUPIXENT. A eficácia de DUPIXENT para o tratamento da UCE em pacientes pediátricos de 2 a 17 anos de idade é baseada na segurança e eficácia em adultos com esse quadro clínico devido à similaridade da fisiopatologia, evolução da doença, resposta às terapias disponíveis e exposição consistente ao dupilumabe estabelecida por meio de modelagem farmacocinética. A segurança de DUPIXENT em pacientes pediátricos de 2 a 17 anos de idade com UCE é suportada pelas informações de segurança disponíveis da indicação pediátrica para Dermatite Atópica (DA). A dosagem recomendada em pacientes pediátricos com 2 anos de idade ou mais é baseada no peso corporal.
A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos com menos de 2 anos de idade com UCE não foram estabelecidas.

A eficácia de DUPIXENT para o tratamento de UCE em crianças de 2 a 11 anos é ainda apoiada pelo estudo PKM16982, que incluiu 15 pacientes que receberam 200 mg Q4W (N=1), 300 mg Q4W (N=6) ou 200 mg Q2W (N=8).
No estudo PKM16982, foi observada melhora numérica na atividade da urticária, medida por UAS7 modificado (mUAS7) na semana 24 em pacientes com doença moderada a grave (mUAS7 basal >/=16, N=9). A alteração em relação ao valor basal na semana 24 foi de -13,3 com um DP de 8,1.

- Rinossinusite Fúngica Alérgica
A segurança e a eficácia do DUPIXENT para o tratamento da RSFA foram estabelecidas em pacientes pediátricos com 6 anos de idade ou mais. O uso do DUPIXENT nesta indicação é apoiado por evidências de um estudo adequado e bem controlado (AIMS) em adultos e pacientes pediátricos com 12 anos de idade ou mais, com os seguintes dados adicionais:
• Dados farmacocinéticos (PK) em 3 pacientes pediátricos com 12 anos de idade ou mais com RSFA
• Dados de PK e segurança em pacientes pediátricos de 6 a 11 anos de idade em outras indicações.
A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos com menos de 6 anos de idade com RSFA não foram estabelecidas.

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-4Rα compartilhada pelos complexos de receptores IL-4 e IL-13. DUPIXENT inibe a sinalização da IL-4 através do receptor Tipo I (IL-4Rα/γc) e ambas as sinalizações IL-4 e IL-13 através do receptor Tipo II (IL-4Rα/IL-13Rα).
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 ≥ 150 células/mcL e/ou FeNO ≥ 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.

DPOC
Entre os indivíduos com DPOC, o tratamento com DUPIXENT diminuiu os biomarcadores tipo 2, incluindo FeNO, e IgE total em comparação ao placebo. Reduções em FeNO foram observadas já na 4ª Semana. Esses efeitos sobre os biomarcadores tipo 2 foram mantidos durante todo o tratamento com DUPIXENT.

Urticária Crônica Espontânea
Semelhante a outras indicações de DUPIXENT e consistente com a inibição da sinalização de IL-4 e IL-13, foi observado um declínio contínuo na IgE total nos estudos clínicos de UCE.

RSFA
Em pacientes com RSFA, o tratamento com DUPIXENT diminuiu os biomarcadores tipo 2, incluindo TARC ("Thymus and Activation-Regulated Chemokine") e IgE total em comparação com placebo. Isso é semelhante a outras indicações de DUPIXENT e consistente com a inibição da sinalização de IL-4 e IL-13.

Propriedades Farmacocinéticas
A farmacocinética do dupilumabe é semelhante em indivíduos com dermatite atópica, asma, RSCcPN, EEo, PN, DPOC, UCE, RSFA e PB.

Absorção
Após uma dose única subcutânea (SC) de 75-600 mg de dupilumabe, os tempos médios para a concentração máxima no soro ($t_{máx}$) foram de 3-7 dias. A biodisponibilidade absoluta de dupilumabe após uma dose SC é semelhante entre pacientes com DA, asma, RSCcPN, EEo, PN, DPOC, UCE, RSFA e PB, 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 (Q2S) e 55-80 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 ± 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.
Dos 938 pacientes com DPOC expostos a DUPIXENT, um total de 551 tinham 65 anos de idade ou mais, incluindo 116 pacientes com 75 anos de idade ou mais. A eficácia e a segurança nessa faixa etária foram semelhantes à população geral do estudo.
Dos 198 pacientes com UCE expostos ao DUPIXENT, um total de 30 tinha 65 anos de idade ou mais, incluindo 7 pacientes com 75 anos de idade ou mais. A eficácia e a segurança nessa faixa etária foram semelhantes à população geral do estudo.
Dos 33 pacientes com RSFA expostos ao DUPIXENT, um total de 5 tinham 65 anos de idade ou mais. A eficácia e a segurança nessa faixa etária foram semelhantes à população geral do estudo.
Dos 53 pacientes com PB expostos ao DUPIXENT, um total de 40 tinham idade igual ou superior a 65 anos, incluindo 22 pacientes com idade igual ou superior a 75 anos. Dez por cento dos pacientes com idade igual ou superior a 65 anos tratados com DUPIXENT apresentaram reação adversa de visão turva, em comparação com nenhum caso nos pacientes adultos 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 RSCcPN de 12 anos ou mais e em adultos com dermatite atópica, PN, DPOC, UCE,RSFA ou PB.
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 (≥ 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 (≥ 15 kg a < 30 kg) e 200 mg a cada 2 semanas (≥ 30 kg).
Para pacientes com EEo com 1 ano de idade ou mais, a dose recomendada é 200 mg a cada 2 semanas (≥ 15 kg a < 30 kg), 300 mg a cada 2 semanas (≥ 30 kg a < 40 kg) e 300 mg a cada semana (≥ 40 kg).
Para pacientes de 6 a 17 anos de idade com UCE, a dose recomendada é 300 mg a cada 4 semanas (15 kg a <30 kg), de 200 mg a cada 2 semanas (30 kg a <60 kg) ou 300 mg a cada 2 semanas (≥60 kg).
Para pacientes de 2 a 5 anos de idade com UCE, a dose recomendada é de 200 mg a cada quatro semanas (5 kg a <15 kg) e 300 mg a cada quatro semanas (15 kg a <30 kg).
Para pacientes de 6 a 17 anos de idade com RSFA, a dose recomendada é de 300 mg a cada 4 semanas (15 a <30 kg), 200 mg a cada 2 semanas (30 a <60 kg) e 300 mg a cada 2 semanas (≥60 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 anos de idade ou mais com dermatite atópica recebendo a dose de 200 mg (<60 kg) ou 300 mg (≥60 kg) a cada duas semanas, a concentração média mínima ± desvio padrão (DP) de dupilumabe no estado de equilíbrio foi 54,5 ± 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 (≥30 kg) ou 300 mg a cada 4 semanas (<30 kg), as concentrações médias mínimas ± desvio padrão (DP) no estado de equilíbrio foram 86,0 ± 34,6 mcg/mL e 98,7 ± 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 (≥15 a <30 kg) ou 200 mg (≥5 a <15 kg), as concentrações médias mínimas ± desvio padrão (DP) no estado de equilíbrio no estado de equilíbrio foram de 110 ± 42,8 mcg/mL e 109 ± 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 ± DP no estado de equilíbrio de dupilumabe foram 107 ± 51,6 mcg / mL e 46,7 ± 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 ≥ 30 kg). A concentração média ± DP no estado de equilíbrio foi de 58,4 ± 28,0 mcg/mL e 85,1 ± 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 ≥ 15 a < 30 kg e ≥ 30 a < 60 kg resultaram em estado de equilíbrio previsto de concentrações semelhantes às concentrações observadas de 200 mg a cada 2 semanas (≥ 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 ≥ 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
Não há estudos conduzidos em pacientes adolescentes de 12 a 17 anos de idade com RSCcPN.
Simulações para pacientes adolescentes de 12 a 17 anos de idade realizadas com um modelo farmacocinético da população previu concentrações médias mínimas de dupilumabe no estado estacionário de 98,8 ±42,8 mcg/ml para a dose subcutânea de dupilumabe de 300 mg a cada duas semanas (Q2W).

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 ≥ 40 kg foram incluídos no TREET Parte A e Parte B, recebendo 300 mg de dose semanal (QW). A média ± desvio padrão da concentração mínima de dupilumabe no estado de equilíbrio foi de 227 ± 95,3 mcg/mL.
Em um estudo clínico (EoE KIDS - Parte A), a farmacocinética de dupilumabe foi investigada em 36 pacientes pediátricos de 1 a 11 anos de idade com EEo recebendo dupilumabe [≥5 a <15 kg (100 mg a cada 2 semanas), ≥15 a <30 kg (200 mg a cada 2 semanas) e ≥30 a <60 kg (300 mg a cada 2 semanas)], média ± SD da concentração mínima de dupilumabe no estado de equilíbrio foi de 163±60,8 mcg/mL.
Simulações para pacientes pediátricos de 1 a 11 anos de idade foram conduzidas com um modelo farmacocinético populacional para prever as concentrações mínimas de dupilumabe no estado de equilíbrio, como segue: ≥ 5 a < 15 kg recebendo dupilumabe 200 mg a cada 3 semanas (207±84 mcg/ml); ≥ 15 a < 30 kg recebendo 200 mg cada 2 semanas. (170±78 mcg/ml); ≥ 30 a < 40 kg recebendo 300 mg a cada 2 semanas (158±63 mcg/ml); ou ≥ 40 kg recebendo 300 mg a cada semana (276±99 mcg/ml). As concentrações mínimas no estado de equilíbrio também foram simuladas para participantes adultos e pediátricos de 12 a 17 anos de idade e pesando entre ≥ 30 a < 40 kg recebendo 300 mg a cada 2 semanas (159±61 mcg/ml).

DPOC
DPOC normalmente não ocorre em crianças. A farmacocinética de dupilumabe não foi estudada em crianças (<18 anos de idade) com DPOC.

Urticária Crônica Espontânea
Adolescentes (12 a 17 anos de idade)
Um total de 12 adolescentes de 12 a 17 anos de idade com UCE foram incluídos nos Estudos CUPID A, B e C.
As concentrações mínimas observadas no estado de equilíbrio de 5 pacientes adolescentes com UCE que receberam DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas ou 200 mg a cada duas semanas por 24 semanas estavam dentro da faixa das concentrações mínimas no estado de equilíbrio em pacientes adultos com UCE que receberam DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas por 24 semanas.
Crianças (2 a 11 anos de idade)
Um total de 20 participantes pediátricos de 2 a 11 anos de idade com UCE foi incluído no CUPID (Estudo A e C) e no Estudo PKM16982, incluindo 18 participantes que receberam DUPIXENT 200 mg Q4W (5 a <15 kg), 300 mg Q4W (15 a <30 kg) ou 200 mg Q2W (30 a <60 kg). Na semana 24, a concentração mínima média ± DP em estado de equilíbrio foi de 91,1 ± 39,4 mcg/ml.
A farmacocinética em pacientes pediátricos (<2 anos de idade) com UCE não foi estabelecida.

Penfigoide Bolhoso
A farmacocinética de dupilumabe não foi estudada em crianças (<18 anos de idade) com PB.

RSFA
Um total de 6 pacientes pediátricos de 6 a 17 anos de idade com RSFA foi incluído no AIMS. As concentrações mínimas observadas em estado estável de 3 pacientes pediátricos de 12 a 17 anos de idade com RSFA que receberam DUPIXENT 200 mg a cada duas semanas (30 a <60 kg) ou 300 mg a cada duas semanas (>60 kg) estavam dentro da faixa de concentrações mínimas em estado estável em pacientes adultos com RSFA que receberam DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas.

DADOS DE SEGURANÇA NÃO CLÍNICOS
O dupilumabe não interage adequadamente com a IL-4Rα 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-4Rα de macacos e ratos.

Farmacologia animal
O dupilumabe se liga com alta afinidade ao IL-4Rα 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-4Rα 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-4Rα em ambas as espécies.
Nenhum efeito adverso foi observado em macacos utilizando anticorpos substitutos contra IL-4Rα 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-4Rα 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-4Rα do macaco, nenhuma anormalidade fetal foi observada com doses que saturam a IL-4Rα. 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-4Rα. 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-4Rα 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-4Rα, 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-4Rα 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-4Rα 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 ou exacerbações agudas de asma ou DPOC. 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, Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA), angioedema e reações de doença do soro ou semelhante à doença do soro. Um caso de PEGA foi relatado em um paciente adulto que participou do programa de desenvolvimento em penfigoide bolhoso.

Eventos relacionados à conjuntivite, ceratite e blefarite
Foram relatados eventos relacionados à conjuntivite, ceratite e blefarite com uso de DUPIXENT (vide "9. REAÇÕES ADVERSAS"), predominantemente em pacientes com dermatite atópica. Alguns pacientes relataram comprometimentos visuais transitórios ou contínuos e/ou complicações fibróticas (por exemplo, ectropion, simbléfaro levando à descontinuação do DUPIXENT e/ou intervenção cirúrgica. Os pacientes devem reportar novos sintomas oculares ou agravamento dos sintomas oculares ao seu médico. Os pacientes tratados com DUPIXENT que desenvolvem conjuntivite ou blefarite que não se resolve após tratamento padrão ou sinais e sintomas sugestivos de ceratite devem ser submetidos a exame oftalmológico imediato, conforme apropriado. Entre os sujeitos com PB, a frequência de conjuntivite e ceratite foi de 7,5% e 3,8% no grupo DUPIXENT e 0% e 0% no grupo placebo, respectivamente.

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 caraterísticas 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 infeções helmínticas ao inibir a sinalização IL-4/IL-13. Os pacientes com infeções 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 enterobíase foram reportados 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-4Rα) 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 Embriofetal
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-4Rα 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 ou do cirurgião dentista.

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.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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 2ºC e 8ºC). Proteger da luz. Não congelar. Não expor ao calor. Não agitar.

Depois de retirar a seringa ou caneta 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 ou caneta 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 ou canetas 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 anos de idade ou mais)

A dose recomendada de DUPIXENT em pacientes pediátricos e adolescentes de 6 anos ou mais está especificada na Tabela 35 abaixo:

Tabela 35: Dose de DUPIXENT para administração subcutânea em pacientes pediátricos e adolescentes de 6 anos de idade ou mais 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 36.

Tabela 36: 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 rinossinusite crônica grave com pólipo nasal como comorbidade ou para pacientes pediátricos com idade entre 12 e 17 anos e pesando mais de 60 kg com RSFA como comorbidade ou adultos com RSFA 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 37 abaixo:

Tabela 37: Dose de DUPIXENT para administração subcutânea em pacientes pediátricos de 6 a 11 anos de idade com asma

Peso Corporal	Dose inicial* e Doses subsequentes
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 35.

8.3 Rinossinusite crônica com pólipo nasal
A dose recomendada de DUPIXENT para pacientes adultos e adolescentes a partir de 12 anos 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
Pacientes adultos e pediátricos com 1 ano de idade ou mais
A dose recomendada de DUPIXENT para pacientes adultos e pediátricos com 1 ano de idade ou mais está especificada na Tabela 38.

Tabela 38: Dose de DUPIXENT para administração subcutânea em pacientes adultos e pediátricos com 1 ano de idade ou mais com EEo

Peso Corporal	Dose
15 até menos de 30 kg	200 mg a cada 2 semanas
30 até menos de 40 kg	300 mg a cada 2 semanas
40 kg ou mais	300 mg a cada semana

8.6 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)
A dose recomendada de DUPIXENT para pacientes adultos é 300 mg administrados a cada duas semanas (Q2S).

8.7 Urticária Crônica Espontânea
Adultos
A dose recomendada de DUPIXENT para pacientes adultos é uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguida por 300 mg administrados a cada duas semanas.

Pacientes pediátricos (6 a 17 anos de idade)
A dosagem recomendada de DUPIXENT para pacientes pediátricos de 6 a 17 anos de idade está especificada na Tabela 39.
Tabela 39: Dosagem de DUPIXENT em pacientes pediátricos de 6 a 17 anos de idade com UCE

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

Pacientes pediátricos (2 a 5 anos de idade)
A dosagem recomendada de DUPIXENT para pacientes pediátricos de 2 a 5 anos de idade está especificada na Tabela 40.
Tabela 40: Dosagem de DUPIXENT em pacientes pediátricos de 2 a 5 anos de idade com UCE

Peso Corporal	Dose inicial [a] e Doses subsequentes
5 a menos de 15 kg	200 mg (uma injeção de 200 mg) a cada 4 semanas
15 a menos de 30 kg	300 mg (uma injeção de 300 mg) a cada 4 semanas

[a] Para pacientes pediátricos de 2 a 5 anos de idade com UCE, não é recomendada uma dose de ataque inicial.

8.8 Penfigoide Bolhoso
A dose recomendada de DUPIXENT para pacientes adultos é uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg) seguida por 300 mg administrados a cada duas semanas

Corticosteroides Orais Concomitantes:

Utilize o DUPIXENT em combinação com um esquema de redução gradual de corticosteroides orais. Uma vez que o controle da doença tenha sido alcançado, reduza gradualmente os corticosteroides e, em seguida, continue o DUPIXENT em monoterapia. Em caso de recidiva, os corticosteroides podem ser adicionados se clinicamente indicado.

8.9 Rinossinusite Fúngica Alérgica
Adultos
A dosagem recomendada de DUPIXENT para pacientes adultos é de 300 mg administrados a cada duas semanas (Q2W).

Pacientes pediátricos (6 a 17 anos de idade)
A dosagem recomendada de DUPIXENT para pacientes pediátricos de 6 a 17 anos de idade está especificada na Tabela 40.

Tabela 40: Dosagem de DUPIXENT em pacientes pediátricos de 6 a 17 anos de idade com RSFA

Peso Corporal	Dose recomendada
15 a menos de 30 kg	300 mg a cada 4 semanas
30 a menos de 60 kg	200 mg a cada 2 semanas
60 kg ou mais	300 mg a cada 2 semanas

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, administre a dose iniciando um novo esquema a partir desta nova data.
Se uma dose a cada 3 semanas ou 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 de DUPIXENT não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com dermatite atópica com menos de 6 meses de idade (vide "3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS – Populações especiais").
- Asma
A segurança e eficácia de DUPIXENT não foram estabelecidas em crianças com asma grave com menos de 6 anos de idade .
- Rinossinusite crônica com pólipo nasal
Normalmente, a RSCcPN não ocorre em crianças. A segurança e eficácia de DUPIXENT não foram estabelecidas em pacientes pediátricos, menores de 12 anos, com RSCcPN.
- Prurigo Nodular (PN)
A PN raramente ocorre em crianças. A segurança e eficácia de DUPIXENT não foram estabelecidas em pacientes pediátricos (< 18 anos de idade) com PN..
- Esofagite Eosinofílica (EEo)
A segurança e eficácia de DUPIXENT não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com EEo com menos de 1 ano de idade.
- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)
DPOC normalmente não ocorre em crianças. A segurança e eficácia de DUPIXENT não foram estabelecidas em pacientes pediátricos (< 18 anos de idade) com DPOC.
- Urticária crônica espontânea (UCE)
A segurança e a eficácia de DUPIXENT não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com UCE com menos de 2 anos.
- Rinossinusite Fúngica Alérgica
A segurança e a eficácia de DUPIXENT não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com RSFA com menos de 6 anos .
- Penfigoide Bolhoso (PB)

O PB normalmente não ocorre em crianças. A segurança e eficácia de DUPIXENT não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com PB. O PB é predominantemente uma doença de pacientes adultos. (vide "3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS – Propriedades farmacocinéticas").

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 grave.

Peso corpóreo
Não é recomendado ajuste de dose com base no peso corpóreo em pacientes com asma e RSCcPN com 12 anos de idade ou mais e em adultos com dermatite atópica, PN, DPOC, RSFA ou PB.
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 (≥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 (≥ 15 kg a < 30 kg) e 200 mg a cada 2 semanas (≥ 30 kg).
Para pacientes com EEo com 1 ano de idade ou mais, a dose recomendada é de 200 mg a cada 2 semanas (≥ 15 kg a < 30 kg), 300 mg a cada 2 semanas (≥ 30 kg a < 40 kg) e 300 mg a cada semana (≥ 40 kg).
Para pacientes de 6 a 17 anos de idade com UCE, a dose recomendada é de 300mg 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 (≥ 60 kg).
Para pacientes de 2 a 5 anos de idade com UCE, a dose recomendada é de 200 mg a cada quatro semanas (5 kg a <15 kg) e 300 mg a cada quatro semanas (15 kg a <30 kg).
Para pacientes de 6 a 17 anos de idade com RSFA, a dose recomendada é de 300 mg a cada 4 semanas (15 a <30 kg), 200 mg a cada 2 semanas (30 a <60 kg) e 300 mg a cada 2 semanas (≥60 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 pacientes com DA, asma, PN, UCE e PB que recebem uma dose inicial de 600 mg, administrar cada uma das duas injeções de DUPIXENT 300 mg em diferentes locais de injeção.

Para pacientes com DA, asma e UCE que recebem uma dose inicial de 400 mg, administrar cada uma das duas injeções de DUPIXENT 200 mg em diferentes locais de injeção.

A caneta preenchida de DUPIXENT se destina ao uso em pacientes adultos e pediátricos acima de 2 anos de idade.
A seringa preenchida de DUPIXENT se destina ao uso em pacientes adultos e pediátricos acima de 06 meses de idade.

A caneta preenchida de DUPIXENT não se destina ao uso em crianças com menos de 02 anos de idade.

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. Em crianças acima de 12 anos de idade, é recomendado que DUPIXENT seja administrado por um adulto ou sob a supervisão de um adulto. Em crianças entre 6 meses e 12 anos de idade, DUPIXENT deve ser administrado sob a supervisão de um cuidador. 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 ou caneta 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 (Vide "2 RESULTADOS E EFICÁCIA). . Em termos decomorbidades 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 41: Reação adversa identificada de DUPIXENT com a inclusão do estudo CAFÈ no grupo de população de segurança

	Análise dos dados de 16 semanas[1]		Análise dos dados de 52 semanas[1]	
Reação adversa	**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)

[1] 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 a17 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%), rinossinusite crônica (17,3%), pólipo nasal (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 42 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 42: Reações adversas ocorridas em ≥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 [a]	20 (4,5%)	6 (2,1%)
Conjuntivite	6 (1,4%)	0 (0%)

[a] 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) (Vide "2 RESULTADOS E EFICÁCIA). 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 43 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 43: Reações Adversas Ocorrendo em ≥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 [a]	6 (4%)	2 (1%)

[a] 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 44 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 44: 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 [a]	15 (12,3%)	4 (3,4%)

[a] O conjunto de reações no local da injeção inclui inchaço e hematomas no local da injeção

9.6 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Um total de 1874 pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) foram avaliados em dois estudos randomizados, duplo-cegos, multicêntricos, de grupos paralelos, controlados por placebo com um período de tratamento de 52 semanas (BOREAS e NOTUS). Em ambos os estudos, os pacientes foram randomizados para receber 300 mg de DUPIXENT Q2S ou placebo correspondente.

A proporção de participantes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 3% no grupo de placebo e 3% no grupo de DUPIXENT 300 mg Q2S.

A Tabela 45 resume as reações adversas que ocorreram a uma taxa de pelo menos 2% em pacientes tratados com DUPIXENT e a uma taxa mais alta do que em seu respectivo grupo comparador no BOREAS e no NOTUS.

Tabela 45: Reações adversas que ocorreram em ≥2% do grupo DUPIXENT no BOREAS e no NOTUS e superiores ao placebo (agrupamento de segurança)

Reação Adversa	BOREAS e NOTUS	
	DUPIXENT 300 mg Q2S N=938 n (%)	Placebo N=934 n (%)
Reações no local da injeção [a]	23 (2,5%)	4 (0,4%)

[a] As reações no local da injeção incluem reação no local da injeção, eritema, hematomas, tumefação, erupção cutânea, dor, dermatite e prurido.

9.7 Urticária crônica espontânea

Um total de 392 pacientes adultos e pediátricos de 12 a 17 anos de idade com UCE foi avaliado em três estudos randomizados, duplo-cegos, de grupos paralelos, multicêntricos, controlados por placebo, de 24 semanas de tratamento, Estudo A, Estudo B e Estudo C, conduzidos sob um protocolo mestre (CUPID). Outros 2 pacientes pediátricos (Estudo A) e 3 pacientes pediátricos (Estudo C) de 6 a 11 anos de idade também foram incluídos no Estudo A e Estudo C. O agrupamento de segurança consistiu em 397 pacientes no Estudo A, B e C que receberam DUPIXENT 200 mg a cada suas semanas, DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas ou placebo.

Na análise de segurança agrupada, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 2,5% do grupo placebo e 1% do grupo DUPIXENT 200 mg a cada duas semanas ou DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas.

A Tabela 46 resume as reações adversas que ocorreram em uma taxa de pelo menos 2% de pacientes tratados com DUPIXENT e a uma taxa mais elevada do que em seu respectivo grupo comparador no Estudo CUPID A, B e C.

Tabela 46: Reações adversas que ocorreram em ≥ 2% no grupo DUPIXENT nos estudos CUPID A, B e C em relação ao placebo (agrupamento de segurança)

	Estudos CUPID A, B e C	
Reação adversa	**DUPIXENT 200 mg a cada 2 semanas ou 300 mg a cada 2 semanas N=198 n (%)**	**Placebo N=199 n (%)**
Reações no local da injeção[a]	20 (10,1%)	16 (8,0%)

[a]O grupo de reações no local da injeção inclui dermatite no local da injeção, eritema no local da injeção, hematoma no local da injeção, tumefação no local da injeção, dor no local da injeção, prurido no local da injeção, reação no local da injeção, inchaço no local da injeção.

Um total de 15 pacientes pediátricos de 2 a 11 anos de idade com UCE foi avaliado em um estudo multicêntrico, de grupo único e de 24 semanas para investigar a farmacocinética e a segurança de DUPIXENT. A segurança de DUPIXENT foi avaliada em 15 crianças de 2 a 11 anos de idade com UCE incluídas no estudo PKM16982. Esses dados foram geralmente consistentes com o perfil de segurança de pacientes com UCE tratados com DUPIXENT.

9.8 Penfigoide Bolhoso

Um total de 106 pacientes adultos com penfigoide bolhoso (PB) foi avaliado num ensaio randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, multicêntrico, controlado por placebo (ADEPT) de 52 semanas. Dos 106 pacientes randomizados, todos receberam pelo menos uma dose de DUPIXENT ou placebo. No momento da análise, todos os pacientes tinham concluído a Semana 36 ou interrompido antes da Semana 36; 65 pacientes tinham concluído a Semana 52 e 23 tinham interrompido antes da Semana 52.

A Tabela 47 resume as reações adversas que ocorreram em pelo menos 5% dos pacientes tratados com DUPIXENT e a uma taxa mais elevada do que o placebo no estudo ADEPT.

Tabela 47: Reações adversas que ocorreram em ≥5% dos pacientes adultos com PB tratados com DUPIXENT no ADEPT e superiores ao placebo

	Estudo ADEPT	
Reação adversa	**DUPIXENT[a] 300 mg a cada 2 semanas N=53 n (%)**	**Placebo[a] N=53 n (%)**
Conjuntivite	4 (7,5%)	0%
Artralgia	5 (9%)	3 (6%)
Visão borrada	4 (8%)	0%
Infecção viral – Herpes[b]	3 (6%)	0%
Ceratite	2 (4%)	0%

[a]Em combinação com um curso decrescente de corticosteroides orais

[b]As infecções virais por herpes incluem herpes simples e herpes zoster

Um caso de Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA) foi reportado em 1 paciente com PB tratado com DUPIXENT, em comparação com 0 pacientes no grupo placebo.

9. 9 Rinossinusite Fúngica Alérgica

Um total de 62 pacientes, incluindo 56 adultos e 6 pacientes pediátricos de 6 a 17 anos de idade, com rinossinusite fúngica alérgica (RSFA) foi avaliado em um estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos e controlado por placebo (AIMS) com um período de tratamento de 52 semanas. A população de segurança recebeu um regime de dosagem, baseado no peso, de DUPIXENT ou placebo. A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 3,6% para o grupo do placebo e 3% para o grupo DUPIXENT. Não foram identificadas reações adversas no AIMS.

9.10 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. Uma reação adversa adicional de hematoma no local da injeção foi relatada em EEo e na DPOC. Reações adversas adicionais de endurecimento no local da injeção e dermatite no local da injeção foram relatadas na DPOC e UCE. Reações adversas adicionais de erupção cutânea no local da injeção foram relatadas na DPOC e hematoma no local da injeção foram relatados na UCE. 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.

Nos estudos de DPOC (BOREAS e NOTUS), a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 3% do grupo dupilumabe 300 mg Q2S e 3% do grupo placebo.

No agrupamento de segurança da UCE (estudos CUPID A, CUPID B e CUPID C), a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 1% do grupo dupilumabe 300 mg Q2W e 2,5% do grupo placebo.

No estudo AIMS, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 3,6% para o grupo placebo e 3% para o grupo DUPIXENT.

No estudo ADEPT, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a acontecimentos adversos foi de 3,8% do grupo de DUPIXENT 300 mg Q2W e de 9,4% do grupo do placebo.

Lista tabulada de reações adversas

Os dados de segurança de dupilumabe apresentados na Tabela 48 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 48 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 48. 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.

9.11 População Pediátrica

1. Dermatite atópica

- Adolescentes (12 anos de idade ou mais)

A segurança de DUPIXENT foi avaliada em um estudo com 250 pacientes de 12 anos de idade ou mais 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 ≥ 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.

3. Esofagite Eosinofílica

- Adolescentes (12anos de idade ou mais)

A segurança de DUPIXENT foi avaliada em 99 adolescentes de 12 anos de idade ou mais com EEo que foram incluídos nos estudos TREET (Partes A e B). O perfil de segurança observado foi semelhante ao observado em adultos.

- Pacientes pediátricos (1 a 11 anos de idade)

A segurança de DUPIXENT foi avaliada em um estudo com 101 pacientes de 1 a 11 anos de idade com EEo (EoE KIDS Parte A). O perfil de segurança de DUPIXENT nesses pacientes até a Semana 16 foi semelhante ao perfil de segurança observado em pacientes adultos e adolescentes de 12 a 17 anos de idade com EEo.
Os pacientes que concluíram a Parte A tiveram a opção de se inscrever em um período de extensão de tratamento ativo de 36 semanas (Parte B do EoE-KIDS). O perfil de segurança de DUPIXENT até a Semana 52 foi semelhante ao perfil de segurança observado na Semana 16.

4. Urticária crônica espontânea

- Adolescentes (12 a 17 anos de idade)

A segurança de DUPIXENT foi avaliada em 12 adolescentes de 12 a 17 anos de idade com UCE incluídos no CUPID (Estudo A, B e C). Um evento adverso foi relatado em um adolescente tratado com DUPIXENT.

- Pacientes pediátricos (2 a 11 anos de idade)

A segurança de DUPIXENT foi avaliada em um total de 18 participantes de 2 a 11 anos de idade no CUPID (Estudo A e C) e Estudo PKM16982. Esses dados foram geralmente consistentes com o perfil de segurança de participantes com UCE tratados com DUPIXENT.

9.12 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 (12anos de idade ou mais)

A segurança a longo prazo de DUPIXENT foi avaliada em um estudo de extensão aberto em pacientes com idades entre 12 anos ou mais 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 anos ou mais 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 em adultos e adolescentes com 12 anos de idade ou mais (TREET, Parte C) e em pacientes pediátricos de 1 a 11 anos de idade (EoE KIDS – Parte B) foi geralmente consistente com o perfil de segurança observado na Semana 24 nas Partes A e B do estudo TREET, e na Semana 16 no estudo EoE KIDS Parte A.

9.13 Reações adversas específicas
Reações de hipersensibilidade
Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, PEGA, angioedema, eritema multiforme e doença do soro ou reações semelhantes à doença do soro (ver secções “4. CONTRAINDICAÇÕES”).

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 pacientes-ano) e em 0% do grupo placebo (0 por 100 pacientes-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 pacientes-ano) e em 0% do grupo placebo + CST (0 por 100 pacientes-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). Em pacientes com PB, os acontecimentos relacionados com conjuntivite e queratite ocorreram mais frequentemente no grupo de DUPIXENT (8% e 4%) do que no grupo do placebo (0% e 0%), respectivamente. Entre os pacientes com asma e DPOC, 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, PN, EEo e UCE. (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Entre os pacientes com EEo e UCE, a frequência de conjuntivite foi baixa e semelhante entre os grupos dupilumabe e placebo.
Não houve casos de conjuntivite ou ceratite relatados no programa de desenvolvimento da RSFA.

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 que receberam placebo nas indicações de dermatite atópica, asma, RSCcPN e DPOC. 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 ou RSFA.
Em pacientes tratados com PB tratados com DUPIXENT no ADEPT, todos os quais receberam tratamento de base com corticosteroides orais (CSO), a média e a mediana de eosinófilos diminuíram (1.022 cels/mcL e 485 cels/mcL) e permaneceram abaixo do valor basal durante o tratamento do estudo.
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.
Em participantes adultos, adolescentes e pediátricos com UCE (Estudo A, Estudo B e Estudo C do CUPID) tratados com DUPIXENT, não foi observado um aumento em relação à avaliação inicial na contagem de eosinófilos séricos em comparação ao placebo na Semana 12 e foi observado um leve aumento durante o tratamento do estudo.
Em participantes pediátricos com UCE (PKM16982) tratados com DUPIXENT, não foi observado nenhum aumento na contagem de eosinófilos séricos na semana 24 em relação à avaliação inicial.
Em DPOC, a incidência de eosinofilia decorrente do tratamento (≥500 células/µL) foi maior no grupo DUPIXENT do que no grupo placebo; nenhum dos casos foi associado a sintomas clínicos. Nas indicações de dermatite atópica, asma, RSCcPN e UCE, a incidência de eosinofilia emergente do tratamento (≥500 células/mcL) foi semelhante nos grupos DUPIXENT e placebo. Em PN e EEo, a incidência de eosinofilia emergente do tratamento (≥500 células/mcL) foi menor no grupo DUPIXENT do que no placebo. A eosinofilia emergente do tratamento (≥5.000 células/mcL) foi observada em <3% dos pacientes tratados com DUPIXENT e em <0,5% dos pacientes que receberam placebo (estudos SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST e VOYAGE, SINUS-24, SINUS-52, TREET Partes A e B PRIME e PRIME2, BOREAS e NOTUS, CUPID A, B e C).
No PB, a incidência de eosinofilia emergente do tratamento (≥1000 células/mcL) foi superior com DUPIXENT do que no grupo do placebo; nenhum dos casos foi associado a sintomas clínicos. Eosinofilia emergente do tratamento (≥5.000 células/mcL) foi relatada em 0% dos pacientes tratados com DUPIXENT e em 1,9% dos pacientes tratados com placebo. A eosinofilia emergente do tratamento (≥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, EEo, DPOC e RSFA, 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 com DUPIXENT (32,0%) em comparação ao placebo (24,8%) no grupo de segurança para estudos EEo TREET (Partes A e B). A incidência geral de infecções foi numericamente maior

no placebo (41,2%) em comparação com DUPIXENT (35,8%) no estudo EoE KIDS (Parte A). No pool de segurança para o estudo EoE TREET (Partes A e B), infecções graves foram relatadas em 0,5% dos pacientes tratados com DUPIXENT e 0% dos pacientes tratados com placebo. Nenhuma infecção séria foi relatada no estudo EoE KIDS (Parte A). Infecções do trato respiratório superior compostas por vários termos, incluindo, mas não limitado a COVID-19, sinusite e infecção do trato respiratório superior, foram numericamente superiores com DUPIXENT (17,2%) em comparação com placebo (10,3%) no estudo EoE TREET (Partes A e B). Uma diferença numericamente menor nas infecções gerais do trato respiratório superior (26,9% DUPIXENT vs. 20,6% placebo) foi observada no estudo EoE KIDS (Part A).
Não foi observado aumento na incidência geral de infecções com DUPIXENT em comparação com placebo no agrupamento de segurança para estudos clínicos de DPOC. Infecções sérias foram relatadas em 4,9% dos pacientes tratados com DUPIXENT e 4,8% dos pacientes tratados com placebo.
Não foi observado aumento na incidência geral de infecções com DUPIXENT em comparação ao placebo no agrupamento de segurança dos estudos clínicos de UCE (Estudo CUPID A, B e C). No agrupamento de segurança, infecções graves foram relatadas em 0,5% dos pacientes tratados com DUPIXENT e 0,5% dos pacientes tratados com placebo. No PKM16982, não foram observadas infecções sérias em pacientes tratados com DUPIXENT.
Nenhum aumento foi observado na incidência geral de infecções com DUPIXENT em comparação com placebo no estudo clínico de RSFA. Infecções sérias foram relatadas em 0% dos pacientes tratados com DUPIXENT e em 3,6% dos pacientes tratados com placebo.
Não foi observado qualquer aumento na incidência global de infeções com DUPIXENT em comparação com placebo no estudo clínico de PB. Foram relatadas infeções graves em 5,7% dos pacientes tratados com DUPIXENT e 7,5% 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 e 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 5% dos pacientes com UCE que receberam DUPIXENT 200 mg a cada 2 semanas ou 300 mg a cada 2 semanas durante 24 semanas desenvolveram anticorpos contra DUPIXENT; aproximadamente 1% exibiu respostas persistentes de ADA e aproximadamente 1% apresentou anticorpos neutralizantes.
Nenhum paciente pediátrico de 2 a 11 anos de idade com UCE que recebeu DUPIXENT 200 mg a cada 4 semanas, 300 mg a cada 4 semanas ou 200 mg a cada 2 semanas por 24 semanas desenvolveu uma resposta positiva para ADA ao DUPIXENT.
Aproximadamente 8% dos pacientes com DPOC que receberam DUPIXENT 300 mg Q2S por 52 semanas desenvolveram anticorpos contra dupilumabe; aproximadamente 3% exibiram respostas persistentes de ADA e aproximadamente 3% tinham anticorpos neutralizantes.
Aproximadamente 1% dos pacientes com EEo com 1 ano de idade ou mais que receberam DUPIXENT 300 mg a cada semana ((≥40 kg), 300 mg a cada 2 semanas (≥30 a <60 kg), 200 mg a cada 2 semanas (≥15 a <30 kg) ou 100 mg a cada 2 semanas (≥5 a <15 kg) por 52 semanas desenvolveram anticorpos para dupilumabe; as respostas de ADA não foram persistentes nem neutralizantes.
Independentemente da idade ou população, até 4% dos pacientes nos grupos placebo foram positivos para anticorpos para DUPIXENT; até 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.
Aproximadamente 9% dos pacientes com RSFA que receberam DUPIXENT 300 mg Q2W ou 200 mg Q2W por até 52 semanas desenvolveram anticorpos contra dupilumabe. Aproximadamente 5% dos pacientes exibiram resposta persistente de ADA e não houve pacientes que apresentaram anticorpos neutralizantes.

Aproximadamente 4% dos pacientes com PB que receberam DUPIXENT 300 mg Q2W durante até 52 semanas desenvolveram anticorpos contra o dupilumabe; nenhum paciente apresentou respostas à anticorpos antidrogas persistentes e aproximadamente 4% tinham anticorpos neutralizantes.
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.

9.14 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.

Registro: 1.8326.0335

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

Produzido por (seringas e canetas preenchidas 200 mg e 300 mg):
Sanofi Winthrop Industrie
Le Trait – França

Ou

Produzido por (seringas e canetas preenchidas 300 mg):
Genzyme Ireland Ltd.

Waterford – Irlanda

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

IB240726A
Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/11/2026.

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**
04/11/2026	-	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** 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS** Correções ortográficas	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 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + 2 CAN APLIC 175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + 2 CAN APLIC
17/08/2026	0841248/26-5	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** 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	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 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + 2 CAN APLIC 175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X

									1,14 ML + 2 CAN APLIC
08/12/2025	1578474/25-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/07/2025	0983058/25-8	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77C. AMPLIAÇÃO DE USO	08/12/2025	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 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	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 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + 2 CAN APLIC 175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + 2 CAN APLIC
13/08/2025	1058875/25-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/08/2025	1058875/25-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/08/2025	VP 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	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 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + 2 CAN APLIC 175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + 2 CAN APLIC

07/07/2025	0889131/25-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/03/2024	0352419/24-1	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	30/06/2025	VP 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + 2 CAN APLIC 175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + 2 CAN APLIC
20/01/2025	0082465/25-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/11/2024	1530465/24-5	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	20/01/2025	VP 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS 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 X 1,14 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + 2 CAN APLIC 175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + 2 CAN APLIC
25/11/2024	1610558/24-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/03/2023	0325909/23-9	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	25/11/2024	VP 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	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 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + 2 CAN APLIC 175 MG/ML SOL INJ CT 2

									SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + 2 CAN APLIC
11/11/2024	1550435/24-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/02/2024	0131912/24-4	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	11/11/2024	VP 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	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 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + 2 CAN APLIC 175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + 2 CAN APLIC
02/09/2024	1205106/24-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/02/2024	0210678/24-7	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	02/09/2024	VP 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	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 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + 2 CAN APLIC 175 MG/ML SOL INJ CT 2

							3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + 2 CAN APLIC
1194593/24-1	30/08/2024	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/01/2024	0065325/24-0	11957 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 67. Alteração de uma embalagem reutilizável para uma embalagem descartável sem alteração no material de contato com o produto – Moderada	15/07/2024	VP/ VPS Apresentações Manual de instrução	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 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + 2 CAN APLIC 175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + 2 CAN APLIC
			18/01/2024	0065322/24-5 0065315/24-2 0065311/24-0	11948 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 58. Alteração na especificação ou no procedimento analítico usado para liberação do produto terminado – Moderada	15/07/2024			
11/01/2024	0034716/24-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –	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

		publicação no Bulário RDC 60/12							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 Bulário RDC 60/12	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 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 + SISTEMA DE SEGURANÇA 175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA
12/12/2022	5041420/22-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de	18/04/2022	2449721/22-5	11969 – PRODUTOS BIOLÓGICOS – 77.c Ampliação de	12/12/2022	VPS 1. INDICAÇÕES; 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA; 3. CARACTERÍSTICAS	VP/VPS	150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA

		Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			Uso		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		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 Bulário RDC 60/12	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 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	23/04/2021	1551435/21-8	11961 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. Alteração nas condições de armazenamento do produto biológico terminado	27/12/2021	VP 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO	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

		60/12			(fechado ou após aberto) ou do produto biológico reconstituído ou diluído - Moderada		MEDICAMENTO		
			14/04/2021	1429565/21-2	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada				
			23/06/2020	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	14/04/2021	1442725/21-7	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	06/12/2021	VP: 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 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? 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
			18/11/2020	4078752/20-4	1923 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local	28/06/2021			

					de fabricação do produto em sua embalagem primária		VPS: 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS DE PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS Instruções de uso 300 mg: DIZERES LEGAIS		
17/03/2021	1041443/21-6	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
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	13/05/2020	1507386/20-6	1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	31/08/2020	VP: 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: 2. RESULTADOS 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 +

		Bula - RDC 60/12					EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR		SISTEMA DE SEGURANÇA
31/08/2020	2942893/20-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/04/2020 13/05/2020	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 ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 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
07/07/2020	2183215/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/10/2019	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	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

							2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
19/05/2020	1572054/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/04/2019	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 - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/03/2020	0923583/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/03/2020	VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 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
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	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	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

							QUANDO EU ME ESQUECER DE 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 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 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	VP: 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	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

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	VP: APRESENTAÇÕES RESTRIÇÃO 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? VPS: APRESENTAÇÕES RESTRIÇÃO DO USO POR IDADE 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 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
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 transferência de titularidade de registro (incorporação de	10/06/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA

					empresa)				
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

Manual de instrução de uso de

DUPIXENT®

DUPIXENT® 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

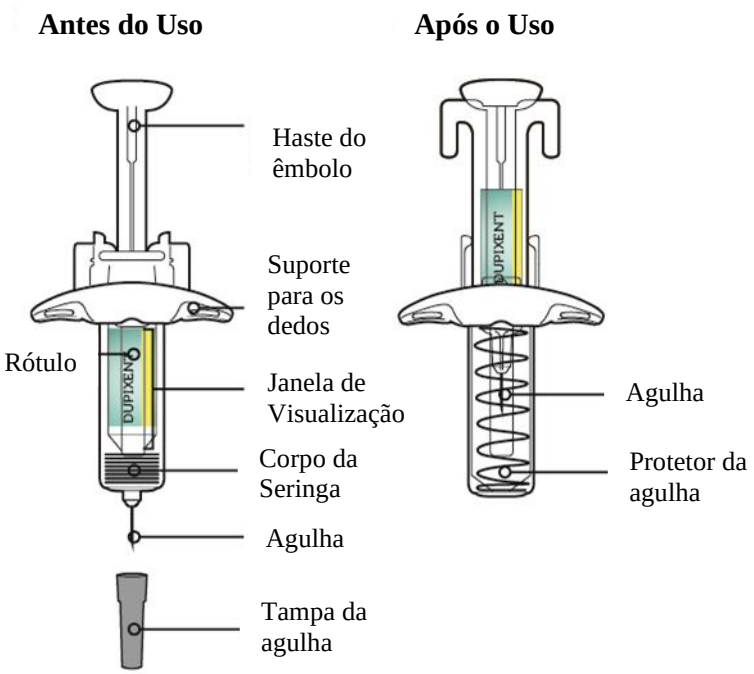
Leia as Instruções de Uso antes de usar as seringas preenchidas de DUPIXENT.

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.

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 2ºC e 8º C.
- Remova a seringa da geladeira 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:

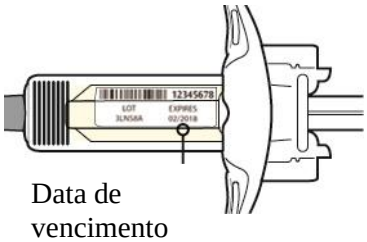
- A seringa preenchida de DUPIXENT.
- 1 algodão com álcool.*
- 1 pedaço de algodão ou gaze.*
- 1 recipiente resistente a perfurações, apropriado para coleta de materiais perfurocortantes.* (vide Etapa 12)

** 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

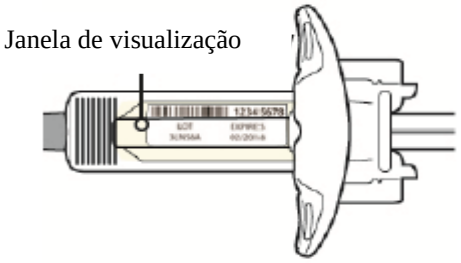
Etapa 3: Inspeção

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.



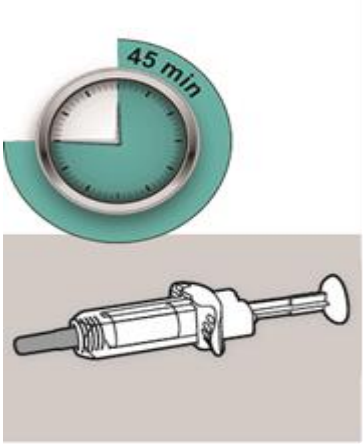
Etapa 4: Espere 45 minutos

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.



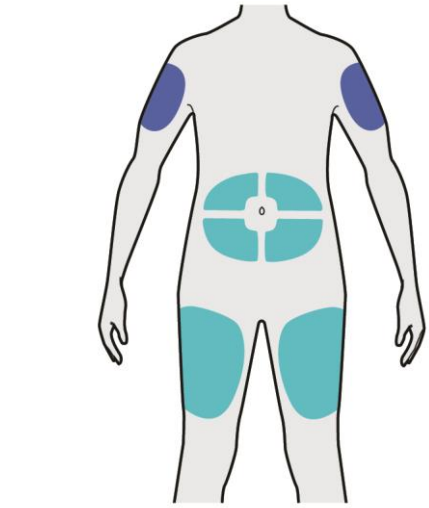
Etapa 5: Seleção

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

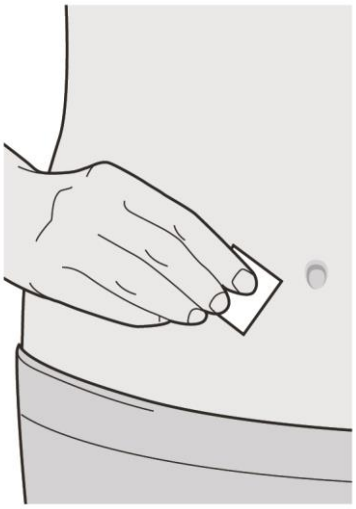
Etapa 6: Limpeza

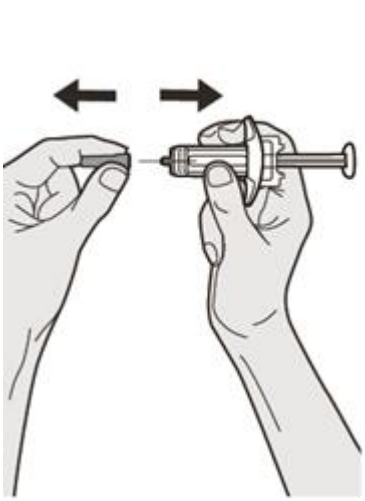
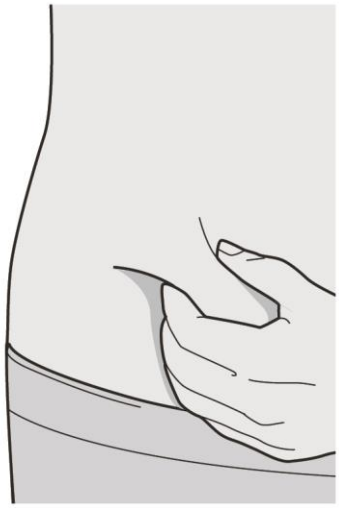
Lave suas mãos.

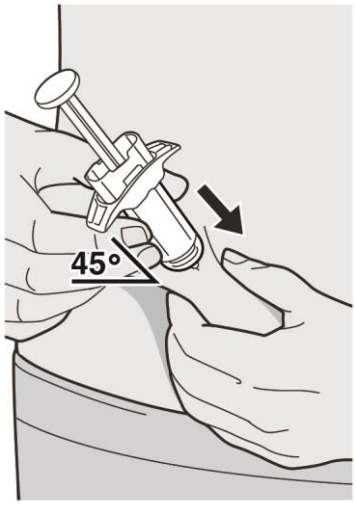
Limpe o local da injeção com algodão embebido em álcool.

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 45º.	
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.*	

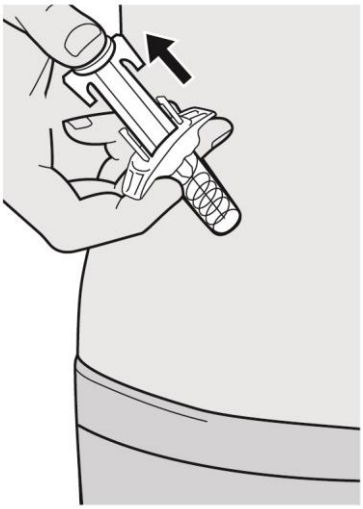
Etapa 11: Solte e Remova

Levante o dedão 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.



IB211119E

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

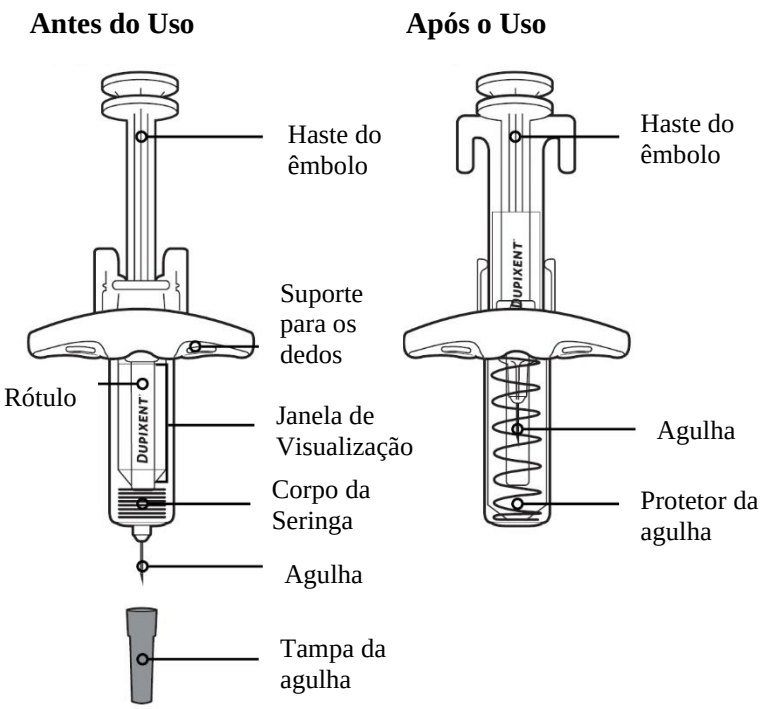
Leia as Instruções de Uso antes de usar as seringas preenchidas de DUPIXENT.

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.

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 2ºC e 8º C.
- Remova a seringa da geladeira 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

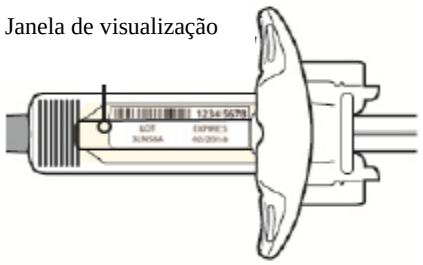
Etapa 3: Inspeção

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.



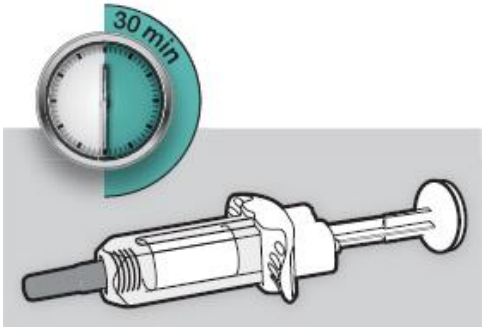
Etapa 4: Espere 30 minutos

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.



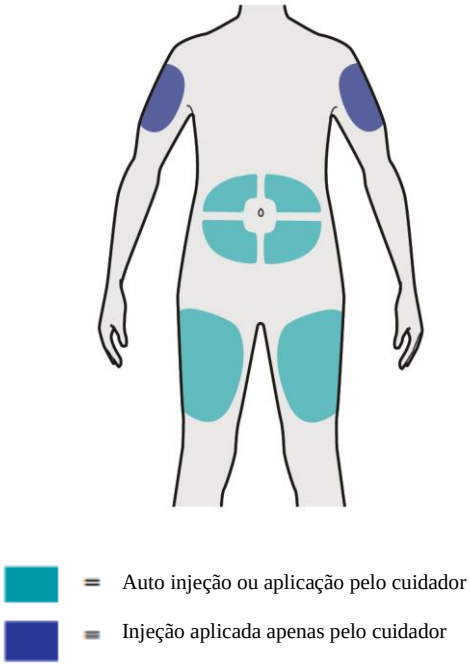
Etapa 5: Seleção

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.**



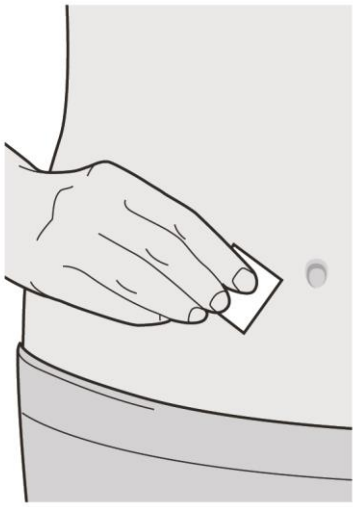
Etapa 6: Limpeza

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.**



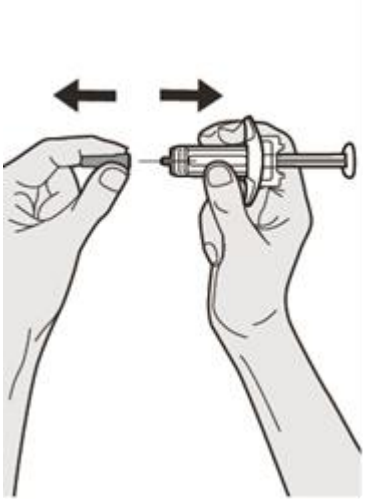
Etapa 7: Puxe

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.**

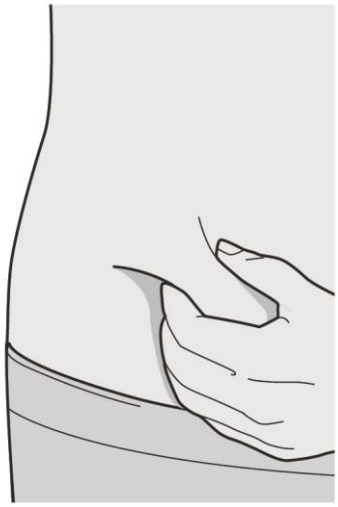
⚠ **Não toque a agulha.**

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



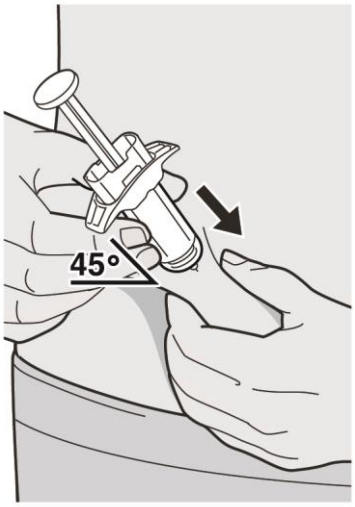
Etapa 8: Aperte a pele

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 45º.



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.



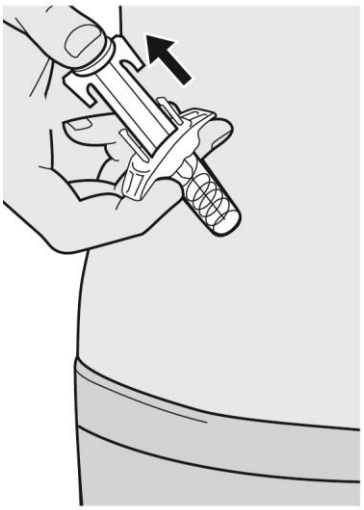
Etapa 11: Solte e Remova

Levante o dedão 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.



IB211119D

DUPIXENT® 300 mg
Caneta preenchida de uso único

Instruções de Uso

DUPIXENT (dupilumabe) 300 mg Caneta Preenchida

Instruções de Uso

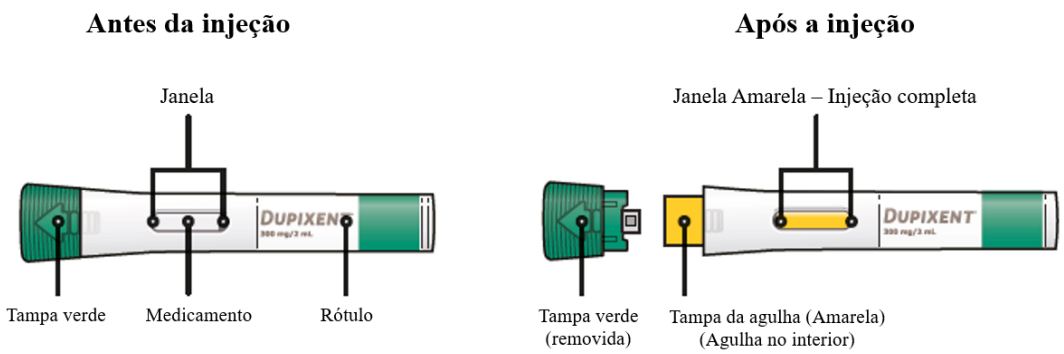
Leia as Instruções de Uso antes de usar a caneta preenchida de DUPIXENT.

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. A caneta preenchida de DUPIXENT deve ser utilizada apenas em adultos e crianças com 02 anos de idade ou mais.

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.

Este dispositivo é uma caneta preenchida de dose única. Ele contém 300 mg de DUPIXENT para injeção sob a pele (injeção subcutânea).

As partes da caneta preenchida de DUPIXENT são apresentadas nesta figura.



Informações Importantes

- Leia todas as instruções atentamente antes de utilizar a caneta preenchida.
- Pergunte ao profissional de saúde com qual frequência você precisará injetar o medicamento.
- **Em crianças a partir de 12 anos de idade**, é recomendado que DUPIXENT seja administrado por um adulto ou sob a supervisão de um adulto.
- **Em crianças entre 2 anos e 12 anos de idade**, DUPIXENT deve ser administrado por um cuidador.
- Escolha um local de injeção diferente a cada aplicação.
- **Não** utilize a caneta preenchida se ela estiver danificada.
- **Não** utilize a caneta preenchida se a tampa verde estiver ausente ou não estiver bem presa.
- **Não** pressione ou toque na tampa da agulha amarela com seus dedos.
- **Não** injete através das roupas.
- **Não** remova a tampa verde até logo antes de realizar a aplicação.
- **Não** tente colocar a tampa verde de volta na caneta preenchida.
- Descarte a caneta preenchida logo após o uso. Vide “Etapa D: Descarte” abaixo.
- **Não** reutilize uma caneta preenchida.

Como devo armazenar DUPIXENT

- Mantenha a caneta(s) preenchida(s) e todos os medicamentos fora do alcance das crianças.
- Armazene as canetas preenchidas não utilizadas sob refrigeração entre 2ºC e 8º C.
- Armazene as canetas preenchidas em sua embalagem original para protegê-las da luz.
- **Não** mantenha as canetas preenchidas à temperatura ambiente (menos de 30 ºC) por mais de 14 dias. Descarte qualquer caneta preenchida que tenha sido deixada à temperatura ambiente por mais de 14 dias.
- **Não** agite a caneta preenchida em qualquer momento.
- **Não** aqueça a caneta preenchida.
- **Não** congele a caneta preenchida.
- **Não** exponha a caneta preenchida à luz solar direta.

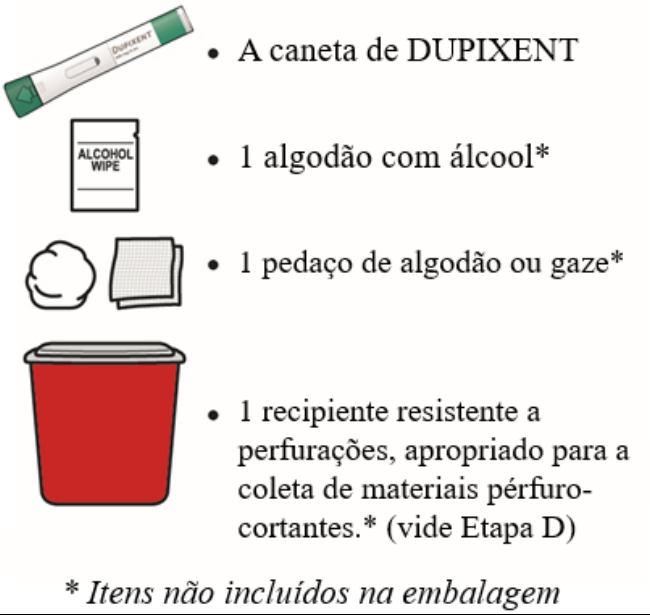
A: Preparação

A1. Reúna o material

Certifique-se que você tenha o seguinte:

- A caneta preenchida de DUPIXENT
- 1 algodão com álcool*
- 1 pedaço de algodão ou gaze*
- 1 recipiente resistente a perfurações, apropriado para coleta de materiais pérfuro-cortantes.* (vide Etapa D)

** Itens não incluídos na embalagem*



A.2. Olhe para o rótulo:

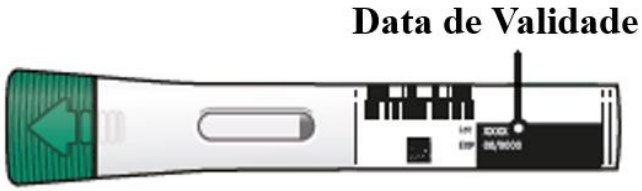
- Confirme que você está com o produto certo e a dosagem correta.



A.3. Verifique a data de validade

- Verifique a data de validade.

⚠ **Não utilize a caneta preenchida se estiver vencida.**



A.4. Verifique o medicamento

Olhe para o medicamento através da janela na caneta preenchida:

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 caneta preenchida se o líquido estiver opaco ou turvo, ou se ele contiver partículas ou flocos visíveis.**

⚠ **Não utilize a caneta preenchida se a janela estiver amarela.**



A.5. Espere 45 minutos

Mantenha a caneta preenchida em uma superfície plana e deixe-a atingir naturalmente a temperatura ambiente (menos de 30 ºC) por, pelo menos, 45 minutos. **Não aqueça a caneta preenchida.** **Não exponha a caneta preenchida à luz solar direta.** **Não mantenha DUPIXENT à temperatura ambiente por mais de 14 dias. Descarte qualquer caneta de DUPIXENT que tenha sido deixada à temperatura ambiente por mais de 14 dias.**	

B: Selecione o local de aplicação

B1. Os locais de aplicação recomendados são:

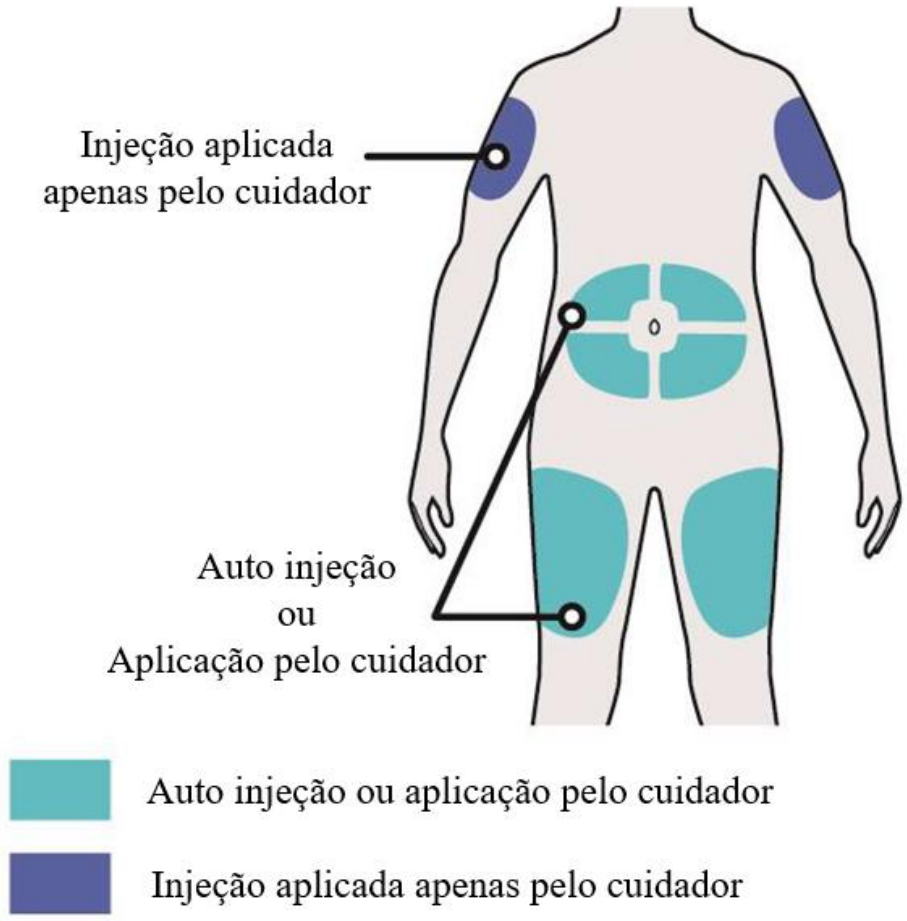
- **Coxa**
- **Barriga (abdômen),** exceto 5 centímetros ao redor do umbigo.
- **Parte superior do braço**

  Caso um cuidador aplique a injeção, ele também pode utilizar a parte externa da parte superior do braço.

Escolha um local de injeção diferente a cada aplicação de DUPIXENT.

Não injete através das roupas.

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



B2. Lave suas mãos

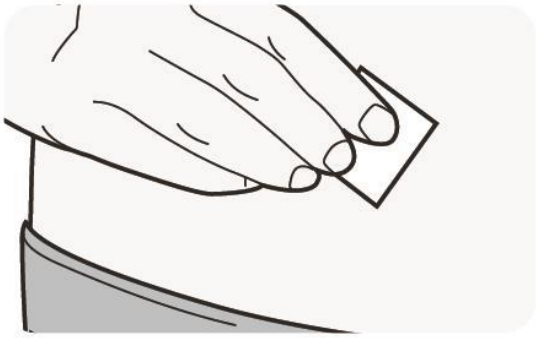


B3. Prepare o local da aplicação

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.**



C. Aplique a injeção

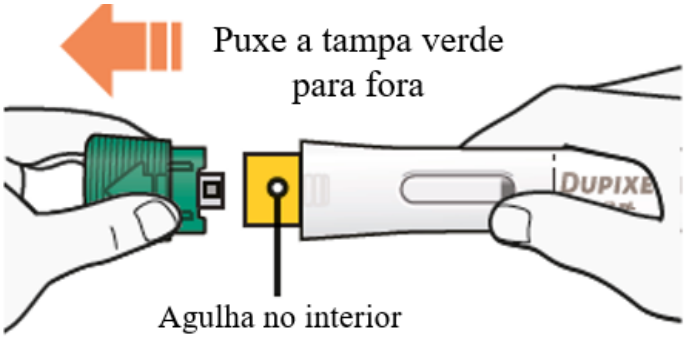
C1. Remova a tampa verde

Não gire a tampa verde.

Não remova a tampa verde até que esteja pronto para a injeção.

Não pressione ou toque a tampa da agulha amarela com seus dedos. A agulha está no interior.

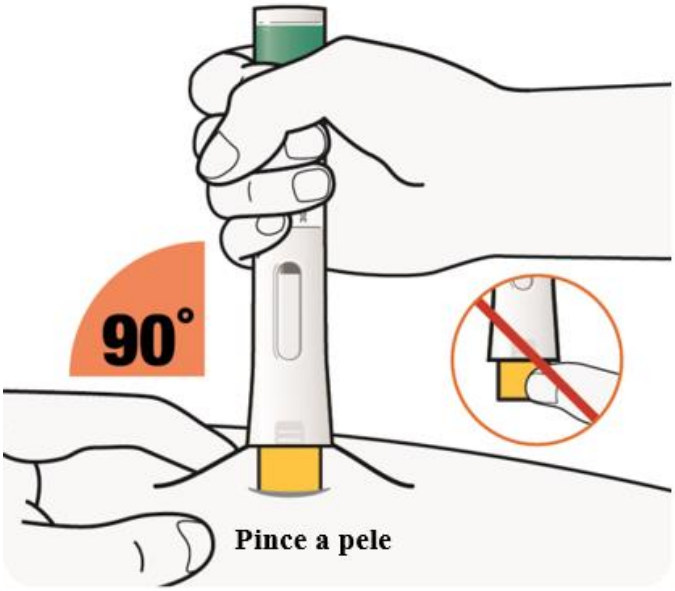
⚠ **Não coloque a tampa verde de volta na caneta prenchida após tê-la removido.**



C2. Pince a pele e posicione

- Pince a pele antes e durante a injeção.
- Não é necessário pinçar a pele para adultos e crianças com 12 anos de idade ou mais.
- Quando colocar a tampa da agulha amarela na pele, segure a caneta preenchida de forma que possa ver a janela.
- Coloque a tampa da agulha amarela na pele em um ângulo aproximado de 90 graus

⚠ **Não pressione nem toque na tampa da agulha amarela com os dedos. A agulha está dentro.**



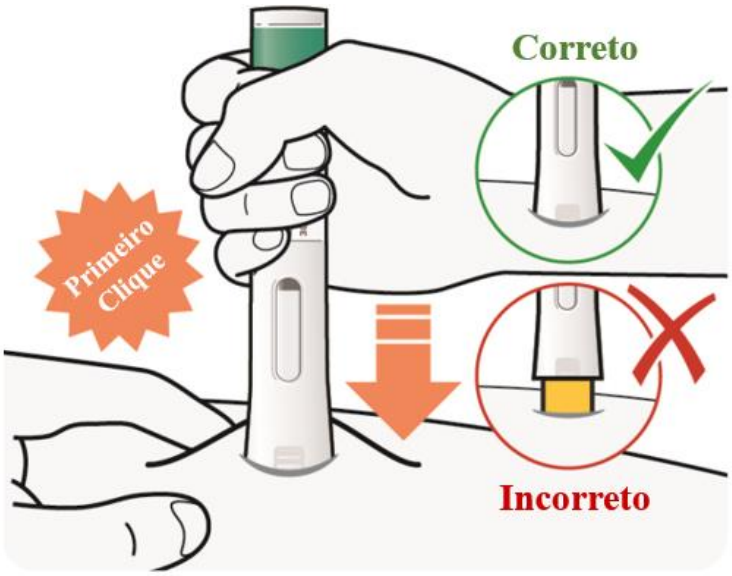
C3. Pressione

Pressione a caneta preenchida firmemente contra a pele até não conseguir ver a tampa da agulha amarela e segure.

- Haverá um “clique” quando a injeção começar.
- A janela começará a ficar amarela.

A injeção pode demorar até 15 segundos.

Não é necessário pinçar a pele para adultos e crianças com 12 anos de idade ou mais.



C4. Segure firmemente

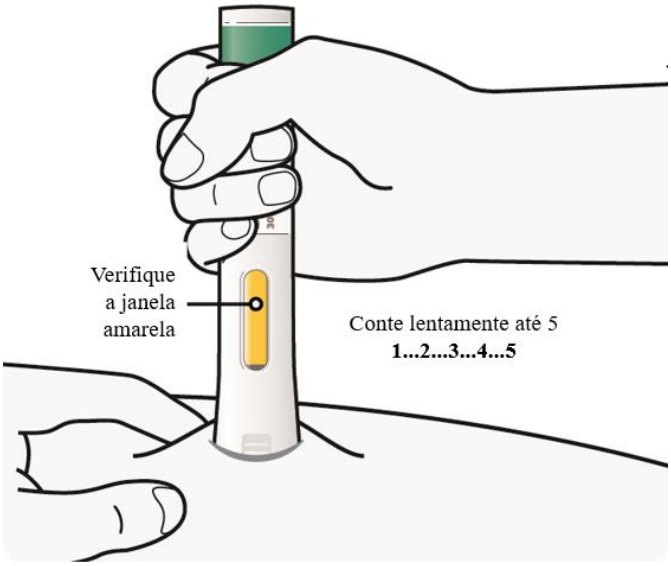
Mantenha-se segurando a caneta preenchida firmemente contra a pele.

- Você pode ouvir um segundo clique.
- Verifique se a janela ficou toda amarela.
- Depois conte lentamente até 5.
- Em seguida, retire a caneta da pele, a injeção está completa.

Se a janela não ficar completamente amarela, retire a caneta e ligue para o seu médico.

⚠ **Não aplique uma segunda dose sem falar com o seu médico**

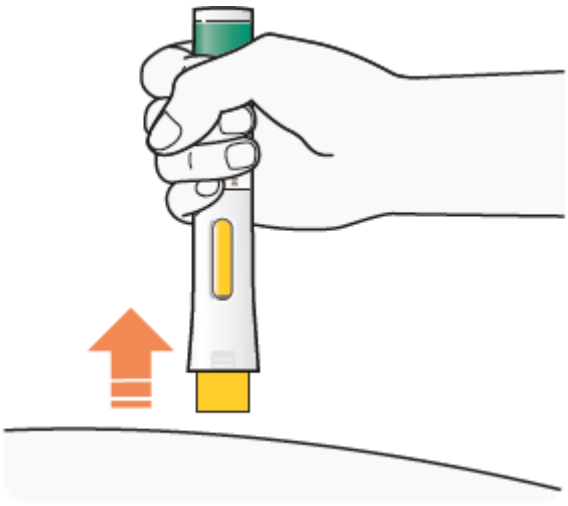
Não é necessário pinçar a pele para adultos e crianças com 12 anos de idade ou mais.



C5. Remova

- Depois de ter completado a injeção, puxe para cima para remover a caneta preenchida da pele.
- Caso veja sangue no local, passe levemente um pedaço de algodão ou gaze.

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

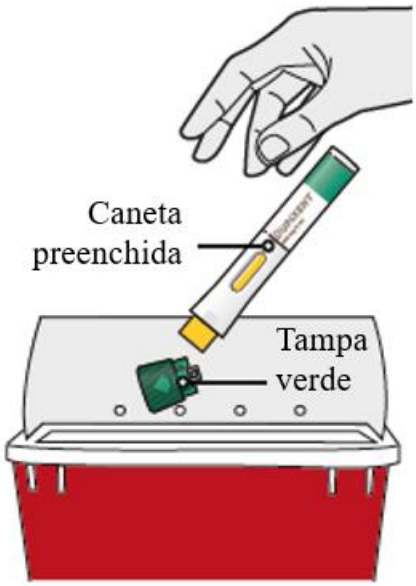


D. Descarte

- Descarte as canetas preenchidas de DUPIXENT usadas (com agulha interna) e as tampas verdes em um recipiente resistente a perfurações imediatamente após a utilização.

Não descarte as canetas preenchidas usadas (com agulha interna) e as tampas verdes no lixo doméstico.

⚠ **Não coloque a tampa verde de volta.**



IB300625

DUPIXENT® 200 mg
Caneta preenchida de uso único

Instruções de Uso

DUPIXENT (dupilumabe) 200 mg Caneta Preenchida

Instruções de Uso

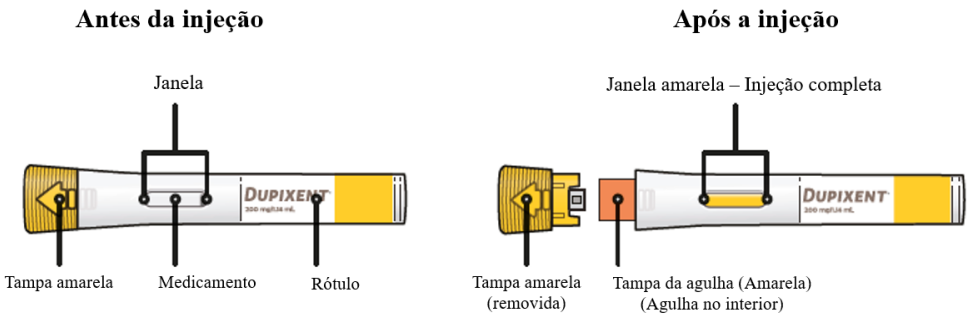
Leia as Instruções de Uso antes de usar a caneta preenchida de DUPIXENT.

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. A caneta preenchida de DUPIXENT deve ser utilizada apenas em adultos e crianças com 02 anos de idade ou mais.

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.

Este dispositivo é uma caneta preenchida de dose única. Ele contém 200 mg de DUPIXENT para injeção sob a pele (injeção subcutânea).

As partes da caneta preenchida de DUPIXENT são apresentadas nesta figura.



Informações Importantes

- Leia todas as instruções atentamente antes de utilizar a caneta preenchida.
- Pergunte ao profissional de saúde com qual frequência você precisará injetar o medicamento.
- **Em crianças a partir de 12 anos de idade**, é recomendado que DUPIXENT seja administrado por um adulto ou sob a supervisão de um adulto.
- **Em crianças entre 2 anos e 12 anos de idade**, DUPIXENT deve ser administrado por um cuidador.
- Escolha um local de injeção diferente a cada aplicação.
- **Não** utilize a caneta preenchida se ela estiver danificada.
- **Não** utilize a caneta preenchida se a tampa amarela estiver ausente ou não estiver bem presa.
- **Não** pressione ou toque na tampa da agulha laranja com seus dedos.
- **Não** injete através das roupas.
- **Não** remova a tampa amarela até logo antes de realizar a aplicação.
- **Não** tente colocar a tampa amarela de volta na caneta preenchida.
- Descarte a caneta preenchida logo após o uso. Vide “Etapa D: Descarte” abaixo.
- **Não** reutilize uma caneta preenchida.

Como devo armazenar DUPIXENT

- Mantenha a caneta(s) preenchida(s) e todos os medicamentos fora do alcance das crianças.
- Armazene as canetas preenchidas não utilizadas sob refrigeração entre 2ºC e 8º C.
- Armazene as canetas preenchidas em sua embalagem original para protegê-las da luz.
- **Não** mantenha as canetas preenchidas à temperatura ambiente (menos de 30 ºC) por mais de 14 dias. Descarte qualquer caneta preenchida que tenha sido deixada à temperatura ambiente por mais de 14 dias.
- **Não** agite a caneta preenchida em qualquer momento.
- **Não** aqueça a caneta preenchida.
- **Não** congele a caneta preenchida.
- **Não** exponha a caneta preenchida à luz solar direta.

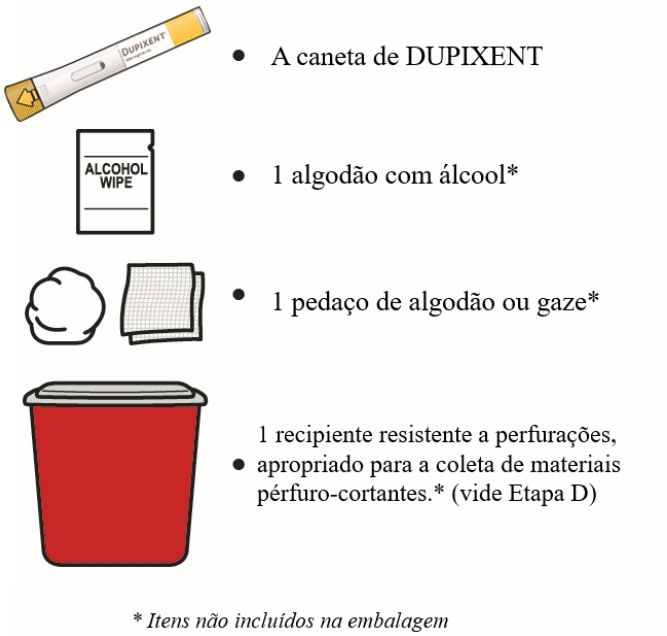
A: Preparação

A1. Reúna o material

Certifique-se que você tenha o seguinte:

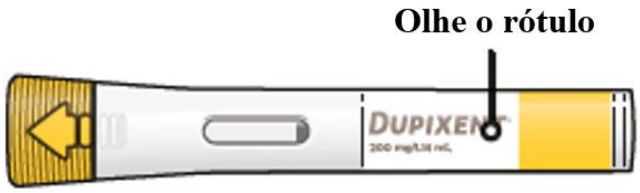
- A caneta preenchida de DUPIXENT
- 1 algodão com álcool*
- 1 pedaço de algodão ou gaze*
- 1 recipiente resistente a perfurações, apropriado para coleta de materiais pérfuro-cortantes.* (vide Etapa D)

** Itens não incluídos na embalagem*



A.2. Olhe para o rótulo:

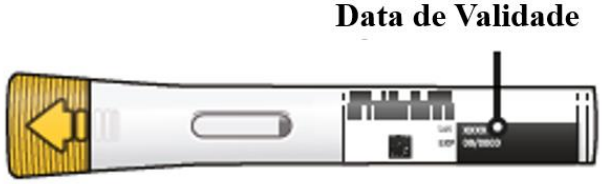
- Confirme que você está com o produto certo e a dosagem correta.



A.3. Verifique a data de validade

- Verifique a data de validade.

⚠ **Não utilize a caneta preenchida se estiver vencida.**



A.4. Verifique o medicamento

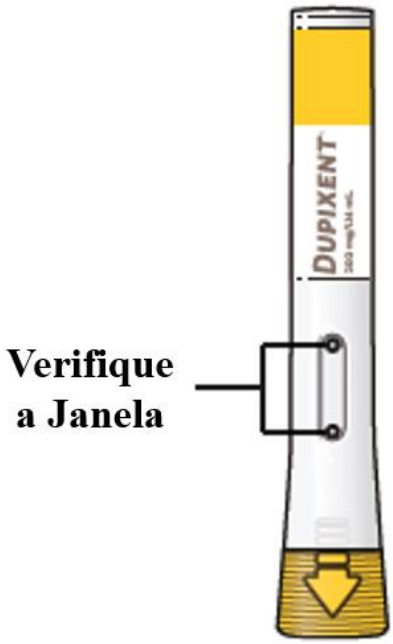
Olhe para o medicamento através da janela na caneta preenchida:

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 caneta preenchida se o líquido estiver opaco ou turvo, ou se ele contiver partículas ou flocos visíveis.**

⚠ **Não utilize a caneta preenchida se a janela estiver amarela**



A.5. Espere 30 minutos

Mantenha a caneta preenchida em uma superfície plana e deixe-a atingir naturalmente a temperatura ambiente (menos de 30 ºC) por, pelo menos, 30 minutos.

⚠ **Não aqueça a caneta preenchida.**

⚠ **Não exponha a caneta preenchida à luz solar direta.**

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



B: Selecione o local de aplicação

B1. Os locais de aplicação recomendados são:

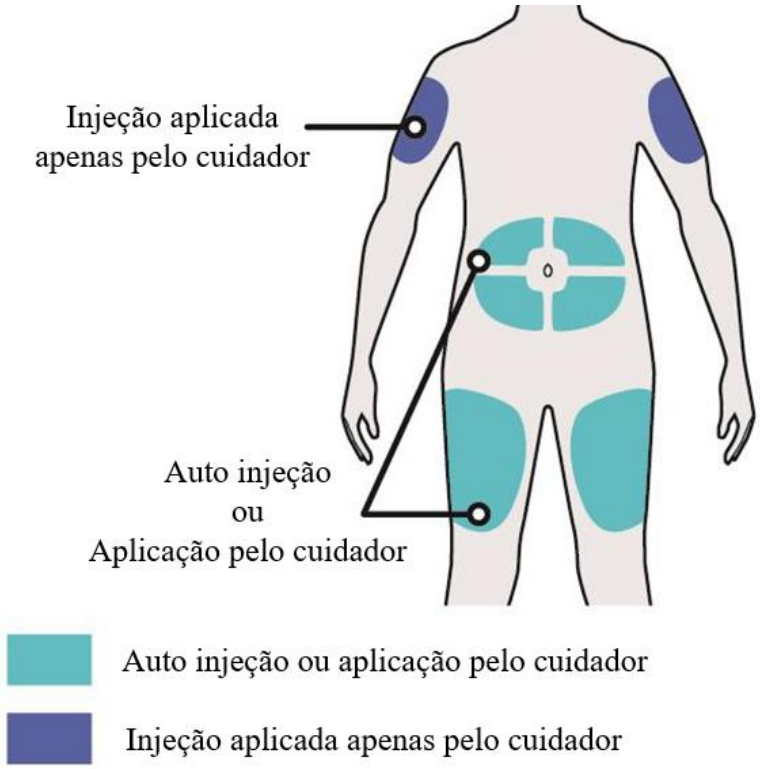
- **Coxa**
- **Barriga (abdômen),** exceto 5 centímetros ao redor do umbigo.
- **Parte superior do braço**

  Caso um cuidador aplique a injeção, ele também pode utilizar a parte externa da parte superior do braço.

Escolha um local de injeção diferente a cada aplicação de DUPIXENT.

⚠ **Não injete através das roupas.**

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



B2. Lave suas mãos

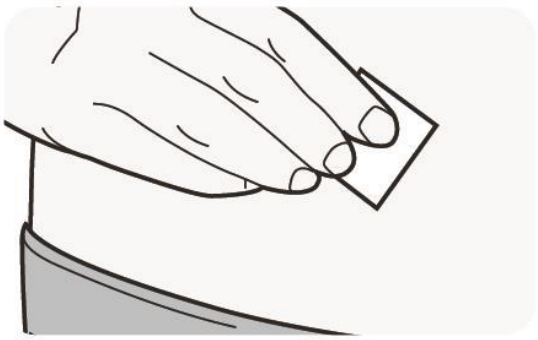


B3. Prepare o local da aplicação

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.



C. Aplique a injeção

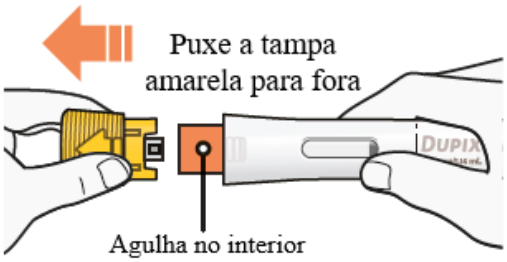
C1. Remova a tampa amarela

Não gire a tampa amarela.

Não remova a tampa amarela até que esteja pronto para a injeção.

Não pressione ou toque a tampa da agulha laranja com seus dedos. A agulha está no interior.

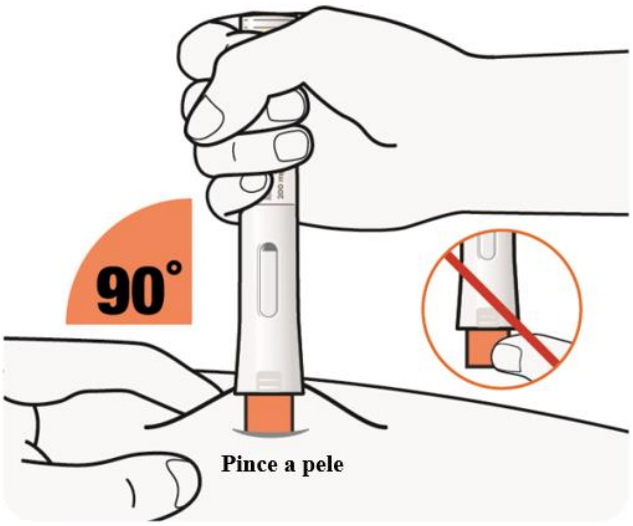
⚠ **Não coloque a tampa amarela de volta na caneta prenchida após tê-la removido.**



C2. Pince a pele e posicione

- Pince a pele antes e durante a injeção.
- Não é necessário pinçar a pele para adultos e crianças com 12 anos de idade ou mais.
- Quando colocar a tampa da agulha laranja na pele, segure a caneta preenchida de forma que possa ver a janela.
- Coloque a tampa da agulha laranja na pele em um ângulo aproximado de 90 graus.

⚠ **Não pressione nem toque na tampa da agulha laranja com os dedos. A agulha está dentro.**



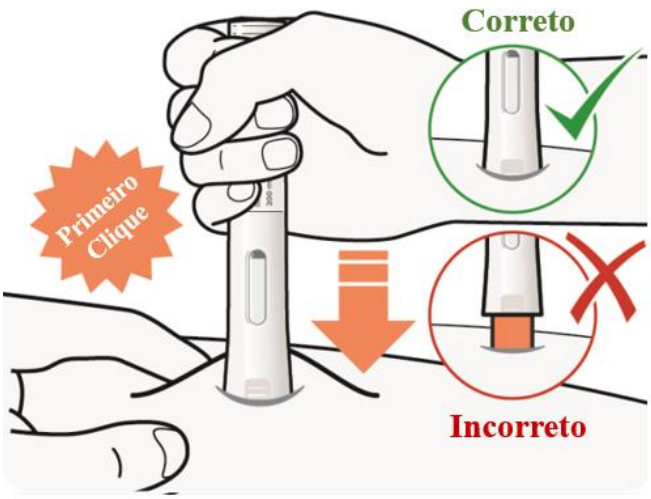
C3. Pressione

Pressione a caneta preenchida firmemente contra a pele até não conseguir ver a tampa da agulha laranja e segure.

- Haverá um “clique” quando a injeção começar.
- A janela começará a ficar amarela.

A injeção pode demorar até **15** segundos.

Não é necessário pinçar a pele para adultos e crianças com 12 anos de idade ou mais.



C4. Segure firmemente

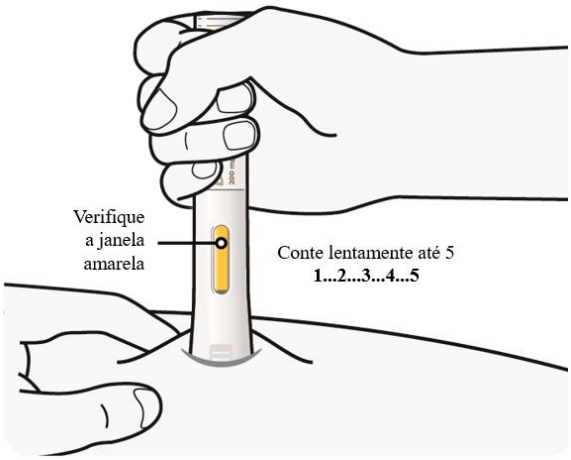
Mantenha-se segurando a caneta preenchida firmemente contra a pele.

- Você pode ouvir um segundo clique.
- Verifique se a janela ficou toda amarela.
- Depois conte lentamente até 5.
- Em seguida, retire a caneta da pele, a injeção está completa.

Se a janela não ficar completamente amarela, retire a caneta e ligue para o seu médico.

Não aplique uma segunda dose sem falar com o seu médico.

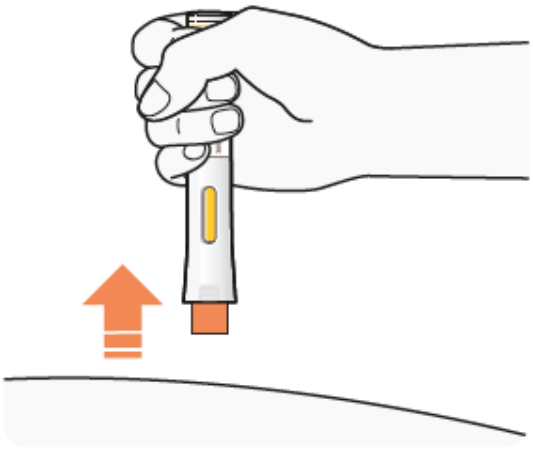
Não é necessário pinçar a pele para adultos e crianças com 12 anos de idade ou mais.



C5. Remova

- Depois de ter completado a injeção, puxe para cima para remover a caneta preenchida da pele.
- Caso veja sangue no local, passe levemente um pedaço de algodão ou gaze.

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

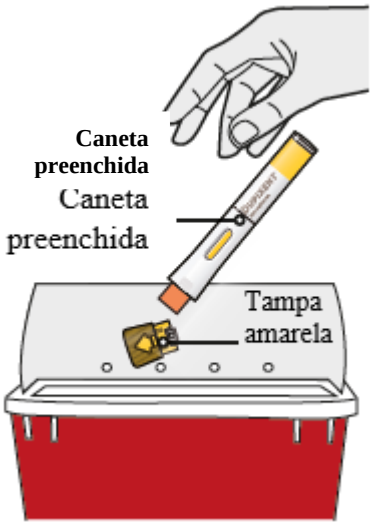


D. Descarte

- Descarte as canetas preenchidas de DUPIXENT usadas (com agulha interna) e as tampas amarelas em um recipiente resistente a perfurações imediatamente após a utilização.

Não descarte as canetas preenchidas usadas (com agulha interna) e as tampas amarelas no lixo doméstico.

⚠ **Não coloque a tampa amarela de volta.**



IB300625

DUPIXENT®

(dupilumabe)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

200 mg

300 mg

DUPIXENT®
dupilumabe

APRESENTAÇÕES
DUPIXENT 300 mg solução injetável: Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 2 mL contendo 300 mg (150 mg/mL) de dupilumabe: embalagem com 2 seringas.
DUPIXENT 300 mg solução injetável: Caneta preenchida de uso único com 2 mL contendo 300 mg (150 mg/mL) de dupilumabe: embalagem com 2 canetas.
DUPIXENT 200 mg solução injetável: Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 1,14 mL contendo 200 mg (175 mg/mL) de dupilumabe: embalagem com 2 seringas.
DUPIXENT 200 mg solução injetável: Caneta preenchida de uso único com 1,14 mL contendo 200 mg (175 mg/mL) de dupilumabe: embalagem com 2 canetas.

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

COMPOSIÇÃO

DUPIXENT 300 mg
Cada seringa preenchida ou caneta 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 ou caneta 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 pólipo nasal (RSCcPN)

DUPIXENT é indicado como tratamento complementar para rinossinusite crônica grave com pólipo nasal (RSCcPN) em adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade 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 1 ano de idade com peso corporal igual ou superior a 15 Kg.

1.6 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)
DUPIXENT é indicado para pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) não controlada associada à inflamação do tipo 2 (caracterizada por eosinófilos elevados no sangue), como um tratamento de manutenção adicional à terapia de base de tratamento padrão de antimuscarínico de longa ação (LAMA) + β2-agonista de longa ação (LABA) + corticoides inalatórios (CIS), a menos que CIS tenham sido contraindicados. (vide "2. RESULTADOS DE EFICÁCIA").

1.7 Urticária Crônica Espontânea (UCE)
DUPIXENT é indicado para o tratamento de pacientes a partir de 2 anos com urticária crônica espontânea cuja doença não é adequadamente controlada com tratamento com anti-histamínicos H1.

1.8 Penfigoide Bolhoso (PB)
DUPIXENT é indicado para o tratamento de pacientes adultos com penfigoide bolhoso (PB) moderado a grave.

1.9 Rinossinusite Fúngica Alérgica (RSFA)
DUPIXENT é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com 6 anos de idade ou mais com rinossinusite fúngica alérgica (RSFA).

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 paciente com dermatite atópica (DA) moderada a grave, definida pela pontuação da Avalição Global do Investigador (IGA) ≥ 3, Índice de Gravidade do Eczema por Área (EASI) ≥ 16 e uma área de superfície corporal (BSA) mínima envolvida ≥ 10%. A idade média dos pacientes era de 38 anos; 24% eram asiáticos e 6% eram negros. 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 ≥ 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 imunossupressores 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 imunossupressores 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 ≥ 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 ≥ 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)[a]			SOLO 2 (FAS)[a]		
	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**
Pacientes randomizados	224	224	223	236	233	239
IGA 0 ou 1[b], % respondedores [c]	10,3 %	37,9 % [e]	37,2 % [e]	8,5 %	36,1 % [e]	36,4 % [e]
EASI-50, % respondedores [c]	24,6 %	68,8 % [e]	61,0 % [e]	22,0 %	65,2 % [e]	61,1 % [e]
EASI-75, % respondedores [c]	14,7 %	51,3 % [e]	52,5 % [e]	11,9 %	44,2 % [e]	48,1 % [e]
EASI-90, % respondedores [c]	7,6 %	35,7 % [e]	33,2 % [e]	7,2 %	30,0 % [e]	30,5 % [e]
EASI, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/-SE)	-37,6 % (3,28)	-72,3 % [e] (2,63)	-72,0 % [e] (2,56)	-30,9 % (2,97)	-67,1 % [e] (2,52)	-69,1 % [e] (2,49)
SCORAD, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/-SE)	-29,0 % (3,21)	-57,7 % [e] (2,11)	-57,0 % [e] (2,11)	-19,7 % (2,52)	-51,1 % [e] (2,02)	-53,5 % [e] (2,03)
Escala NRS de prurido, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/-SE)	-26,1 % (3,02)	-51,0 % [e] (2,50)	-48,9 % [e] (2,60)	-15,4 % (2,98)	-44,3 % [e] (2,28)	-48,3 % [e] (2,35)
Número de pacientes com valor inicial na escala NRS de prurido ≥ 4	212	213	201	221	225	228
Escala NRS de prurido (≥ 4 pontos de melhora), % respondedores [c, d]	12,3 %	40,8 % [e]	40,3 % [e]	9,5%	36,0 % [e]	39,0 % [e]

LS = mínimo quadrado; SE = erro padrão

[a] Conjunto completo de análise (FAS) incluiu todos os pacientes randomizados.

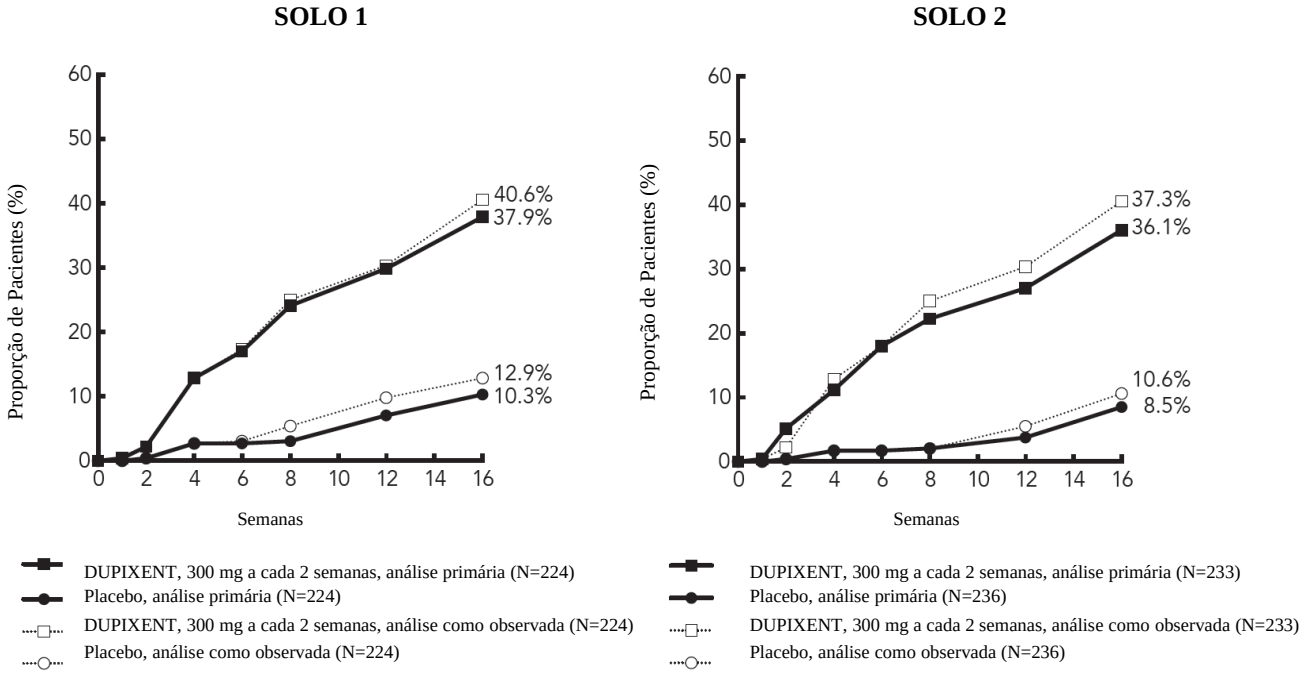
[b] Respondedor foi definido como o paciente com IGA 0 ou 1 ("limpo" ou "quase limpo") com uma redução ≥ 2 pontos sobre a escala IGA de 0-4.

[c] Pacientes que receberam tratamento de resgate ou com dados ausentes foram considerados não respondedores.

[d] 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 <0,01).

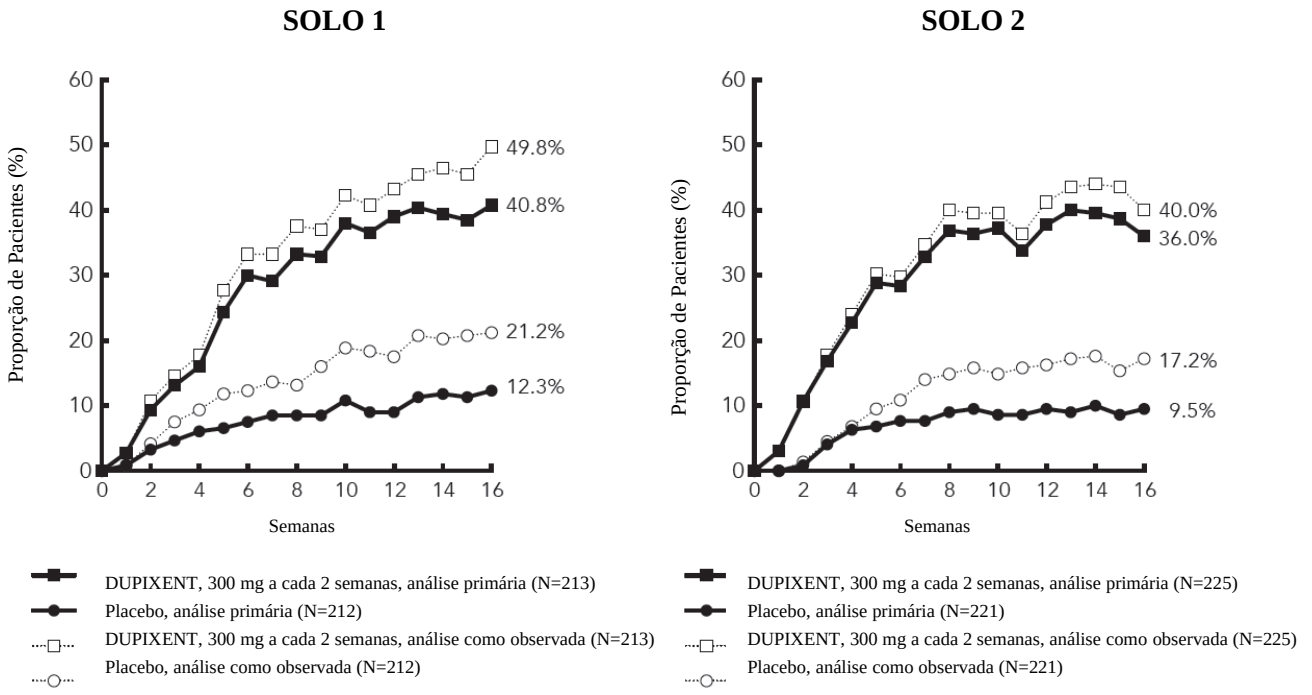
[e] p-valor <0,0001

Figura 1: Proporção de Pacientes com IGA 0 ou 1[a] no SOLO 1[b] e SOLO 2[b] (FAS) [c]



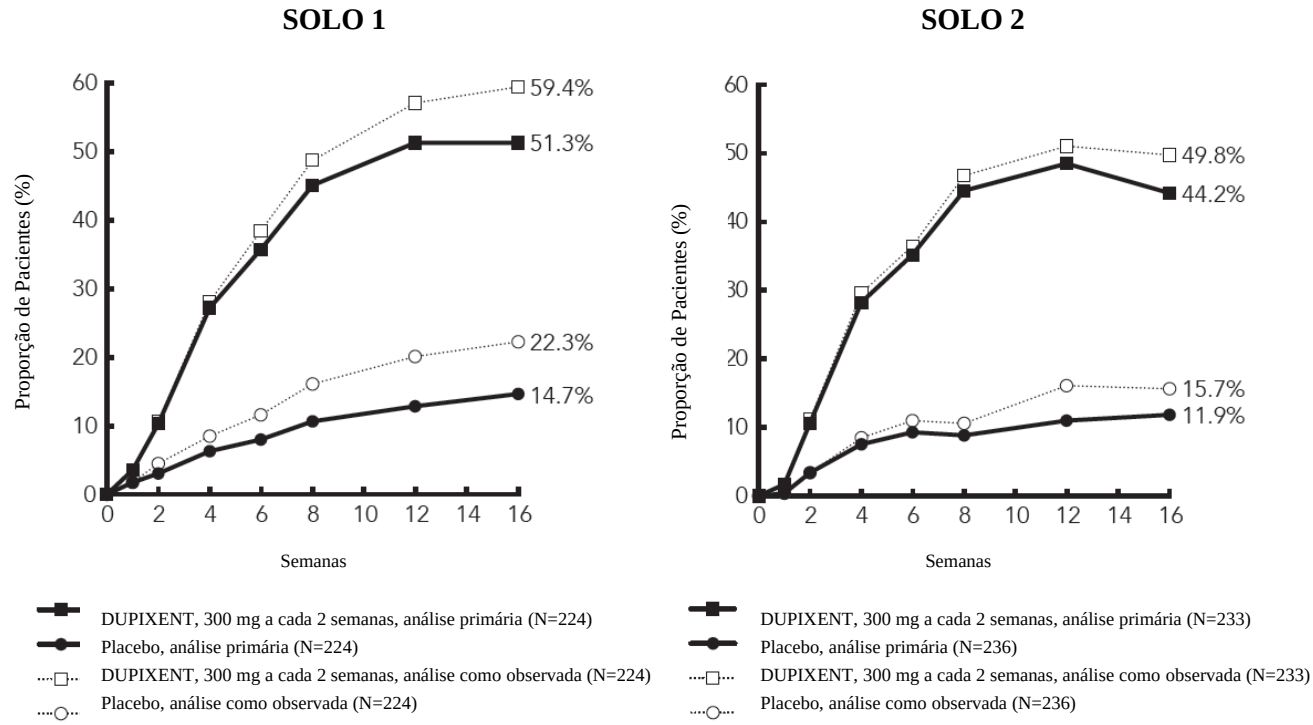
[a] Respondedor foi definido como o paciente com IGA 0 ou 1 ("limpo" ou "quase limpo") com uma redução $\geq$ 2 pontos sobre a escala IGA de 0-4.
[b] Na análise primária de desfecho de eficácia (linha sólida acima), os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores 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.
[c] Conjunto completo de análise (FAS) incluiu todos os pacientes randomizados.

Figura 2: Proporção de pacientes com melhora ≥ 4-pontos na escala NRS de Prurido no SOLO 1[a] e SOLO 2[a] (FAS) [b]



[a] 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.
[b] Conjunto completo de análise (FAS) incluiu todos os pacientes randomizados.

Figura 3: Proporção de Pacientes com EASI-75 nos Estudos SOLO 1[a] e SOLO 2[a] (FAS)[b]



[a] 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.
[b] Conjunto completo de análise (FAS) incluiu todos os pacientes randomizados.

O efeito do tratamento nos subgrupos (peso, idade, gênero, raça e tratamento anterior, incluindo imunossupressores) 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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[a] na Semana 16 e Semana 52 no Estudo CHRONOS

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

LS = mínimo quadrado; SE = erro padrão

[a] Todos os pacientes recebendo terapia de base com CST e pacientes que tiveram permissão de usar inibidores de calcineurina tópico.

[b] 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.

[c] 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.

[d] Os pacientes que receberam tratamento de resgate ou com dados ausentes foram considerados não respondedores.

[e] 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).

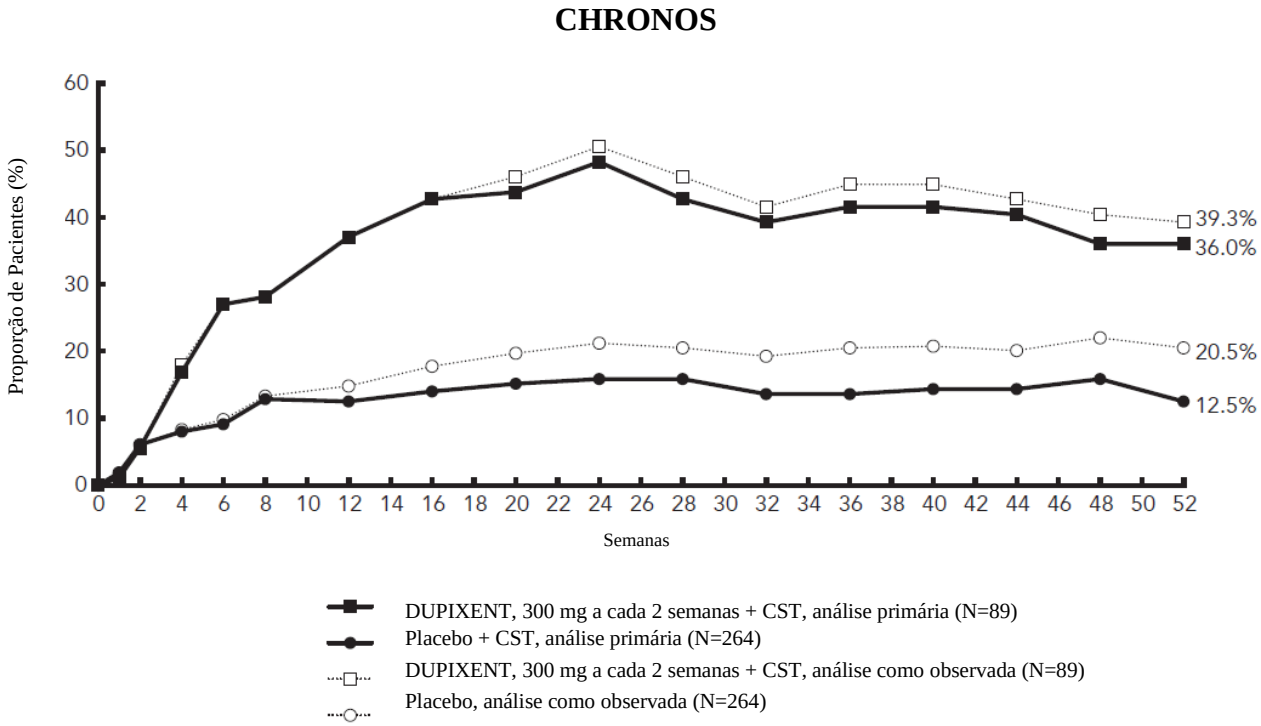
[f] p-valor <0,0001

[g] p- valor = 0,0015

[h] p- valor = 0,0003

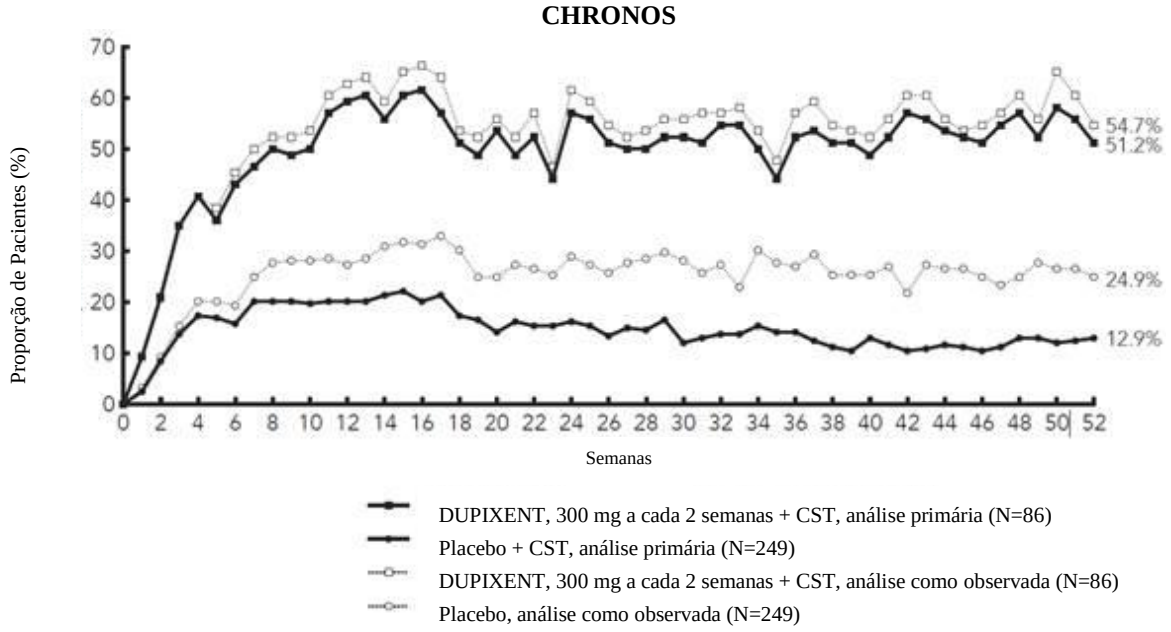
[i] p- valor = 0,0005

Figura 4: Proporção de Pacientes com IGA 0 ou 1[a] do Estudo CHRONOS [b] (FAS Semana 52) [c]



[a] 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.
[b] 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.
[c] 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 ≥4 pontos na escala NRS de Prurido no Estudo CHRONOS [a] (FAS Semana 52) [b]

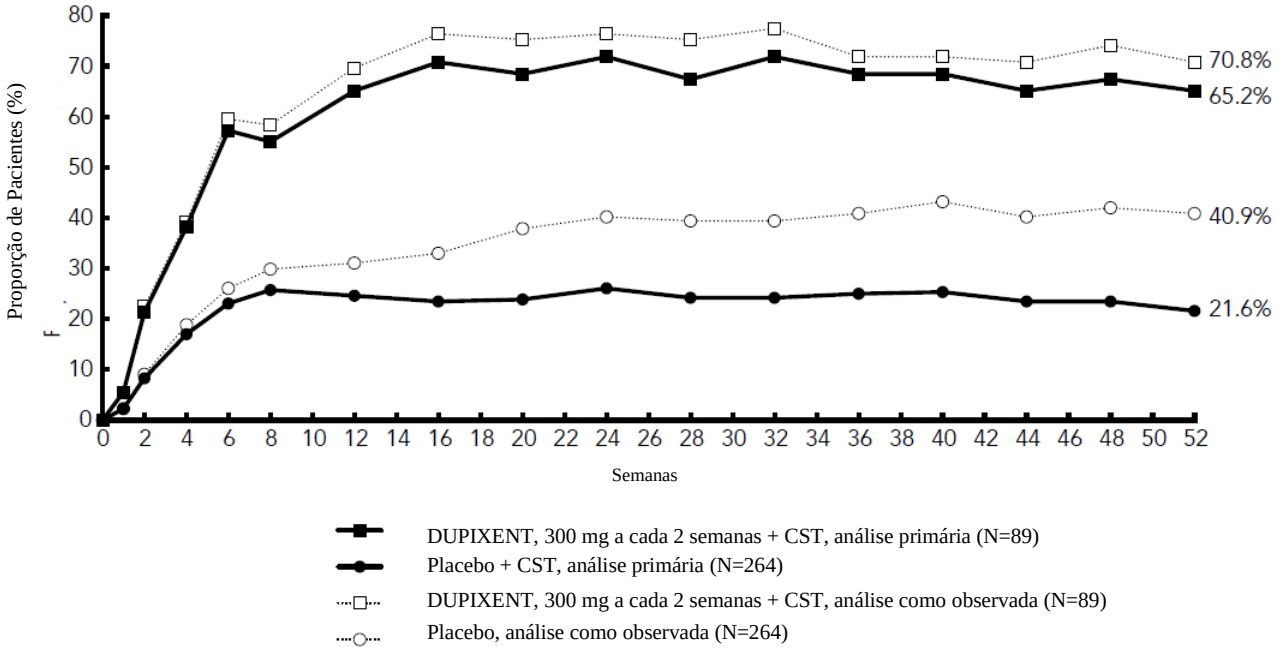


[a] Na análise primária de desfecho de eficácia (linha sólida acima), os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores para o propósito desta análise estatística. A análise como observada (linha pontilhada acima) incluiu todos os dados independente do tratamento de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

[b] 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 [a] (FAS Semana 52) [b]

CHRONOS



[a] 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.
[b] 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 imunossupressores) 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 medicamente 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**
Pacientes randomizados	108	107	110

EASI-75, % respondedores	29,6 %	62,6 %	59,1 %
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**
Desfechos primários				
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%)
Desfechos secundários				

Percentual de pacientes cuja resposta IGA na semana 36 foi mantida em um ponto inicial no subgrupo de pacientes com IGA (0,1) no início do estudo, n (%)	18/63 (28,6)	32/64† (50,0%)	41/66** (62,11)	89/126*** (70,6)
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**
Pacientes randomizados	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[a] (0,40)	-9,0[a] (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3[a] (0,38)	-9,5[a] (0,39)
POEM, alteração da média dos LS a partir do início do estudo (SE)	-5,1 (0,67)	-11,6[a] (0,49)	-11,0[a] (0,50)	-3,3 (0,55)	-10,2[a] (0,49)	-11,3[a] (0,52)
HADS, alteração da média dos LS a partir do início do estudo (SE)	-3,0 (0,65)	-5,2[b] (0,54)	-5,2[b] (0,51)	-0,8 (0,44)	-5,1[a] (0,39)	-5,8[a] (0,38)

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

LS = mínimo quadrado; SE = erro padrão
[a] p-valor <0,0001
[b] 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 ≥ 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 ≥ 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**

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

LS = mínimo quadrado; SE = erro padrão
[a] p-valor <0,0001
[b] p-valor <0,001
[c] p-valor <0,05

Adolescentes (12 anos de idade ou mais)
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 12anos de idade ou mais com dermatite atópica (DA) moderada a grave, definida pela pontuação da Avalição 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 imunossupressores 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)

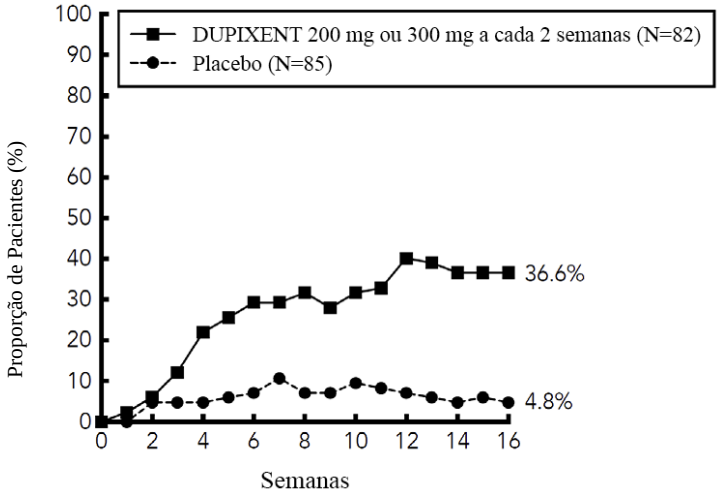
	Placebo	**DUPIXENT 200 mg (<60 kg) 300 mg (≥60 kg) A cada duas semanas**
Pacientes Randomizados	85[a]	82[a]
IGA 0 ou 1[b], % respondedores [c]	2,4%	24,4%
EASI-50, % respondedores [c]	12,9%	61,0%
EASI-75, % respondedores [c]	8,2%	41,5%
EASI-90, % respondedores [c]	2,4%	23,2%
EASI, % de alteração da média 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 [c]	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%

[a]. Conjunto Completo de Análise (FAS) inclui todos os pacientes randomizados.
[b] Respondedor foi definido como o paciente com IGA 0 ou 1 (“limpo” ou “quase limpo”) com uma redução ≥2 pontos sobre a escala IGA de 0-4.

[c] 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 ≥4 pontos na escala NRS de Prurido no estudo AD-1526 (FAS) [a]



[a] Nas análises primárias dos desfechos de eficácia, os pacientes que receberam tratamento de resgate ou com dados ausentes foram considerados não respondedores.
[b] 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 ≥21 (escala de 0 a 72) e uma BSA mínima envolvida de ≥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; ≥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 ≥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 ≥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.

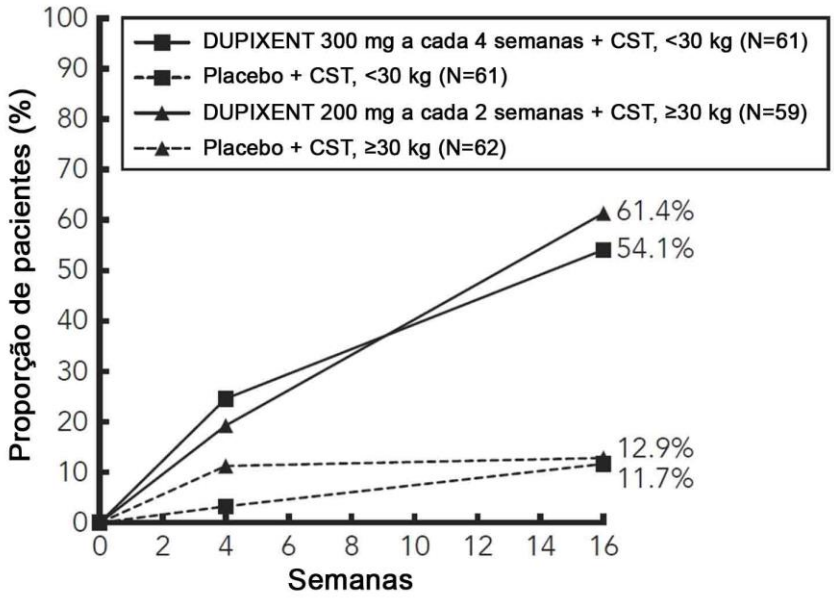
Tabela 8: Resultados de Eficácia de DUPIXENT com CST concomitante, na Semana 16 do AD-1652 (FAS)[a]

	DUPIXENT 300 mg a cada 4 semanas[d] + CST	**Placebo + CST**	**DUPIXENT 200 mg a cada 2 semanas[e] + CST**	**Placebo + CST**
	(N=61)	**(N=61)**	**(N=59)**	**(N=62)**
	<30 kg	**<30 kg**	**≥30 kg**	**≥30 kg**
IGA 0 ou 1[b], % de respondedores[c]	29,5%	13,1%	39,0%	9,7%
EASI-50, % de respondedores[c]	95,1%	42,6%	86,4%	43,5%
EASI-75, % de respondedores[c]	75,4%	27,9%	74,6%	25,8%
EASI-90, % de respondedores[c]	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 (≥4- pontos de melhora), % de respondedores[c]	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, (≥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, (≥6-pontos de melhora), % respondedores	81,4%	32,8%	79,3%	31,1%

[a] Conjunto Completo de Análise (FAS) inclui todos os pacientes randomizados.
[b] Respondedor foi definido como o paciente com um IGA 0 ou 1 ("limpo" ou "quase limpo").
[c] Os pacientes que receberam tratamento de resgate ou com dados ausentes foram considerados não respondedores.
[d] No Dia 1, os pacientes receberam 600 mg de dupilumabe.
[e] No Dia 1, os pacientes receberam 200 mg (peso <30 kg no início do estudo) ou 400 mg (peso ≥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 ≥4 pontos de melhora na semana 4) (vide Figura 8).

Figura 8: Proporção de pacientes pediátricos com ≥4 pontos de melhora no pico de prurido na NRS, no AD-1652[a] (FAS)[b]



[a] Na análise primária dos desfechos de eficácia, os pacientes que receberam tratamento de resgate ou com dados ausentes foram considerados não respondedores.
[b] 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 ≥3 (escala de 0 a 4), uma pontuação EASI ≥16 (escala de 0 a 72) e uma BSA mínima envolvida ≥10. Os pacientes elegíveis inscritos neste estudo apresentaram resposta prévia inadequada à medicação tópica. A inclusão foi estratificada pelo peso no início do estudo (≥5 a <15 kg e ≥15 a <30 kg).
Os pacientes do grupo DUPIXENT a cada 4 semanas + CST com peso no início do estudo de ≥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 ≥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 imunossupressores 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 ≥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.

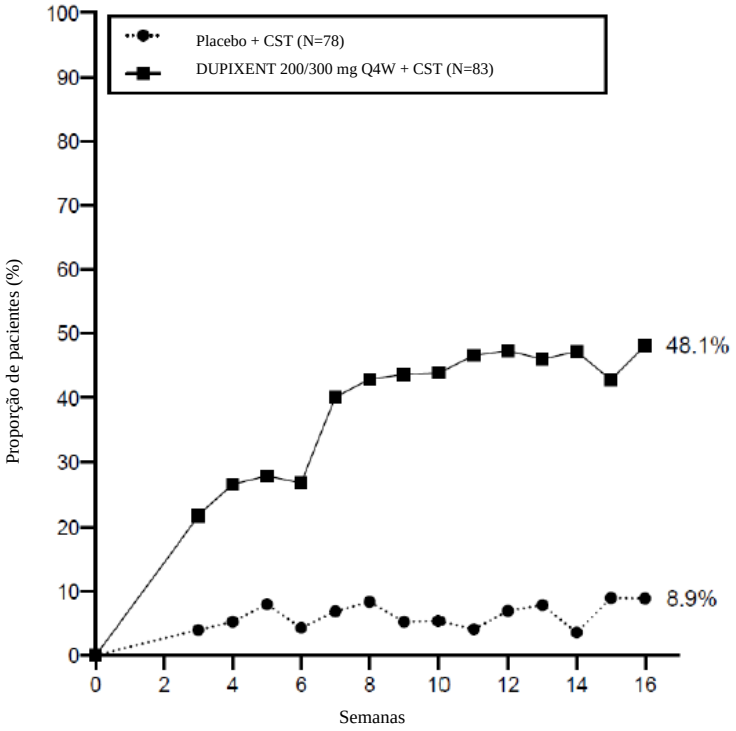
Tabela 9: Resultados de Eficácia de DUPIXENT com CST concomitante, no Teste 9 da Semana 16 (FAS)[a]

	DUPIXENT 200 mg (5 a <15 kg) ou 300 mg (15 a <30 kg) a cada 4 semanas [d] + CST	**Placebo + CST**
	(N=83)	**(N=79)**
IGA 0 ou 1 [b, c]	27,7%	3,9%
EASI-50, % de respondedores [c]	68,7%	20,2%
EASI-75 [c]	53,0%	10,7%
EASI-90 [c]	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) [c]	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)

[a] Conjunto Completo de Análise Completo (FAS) inclui todos os pacientes randomizados.
[b] Respondedor foi definido como o paciente com um IGA 0 ou 1 (“limpo” ou “quase limpo”).
[c] Os pacientes que receberam tratamento de resgate (62% e 19% nos braços placebo e DUPIXENT, respectivamente) ou com dados ausentes foram considerados não respondedores.
[d] 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 ≥ 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 ≥4 pontos de melhora no pico de prurido na NRS na semana 16 do estudo AD-1539[a] (FAS)[b]



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 ≥ 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 ≥ 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 (≥ 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 ≥ 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 melhoria 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 ≥ 150 células/mcL e/ou FeNO ≥ 20 ppb. No DRI12544 e no QUEST, as análises de subgrupos pré-especificados incluíram eosinófilos no sangue ≥ 150 e ≥ 300 células/mcL, FeNO ≥ 25 e ≥ 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 1° segundo (VEF_1) 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 VEF_1 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
VEF_1 (L) pré-dose no início do estudo ± DP	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Média da porcentagem de VEF_1 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 ≥ 50	 49,9 21,6	 49,6 20,5	 54,3 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 ≥ 300 células/mcL	 77,8 41,9	 71,4 43,7	 71,4 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 = pólipo nasal; RA = rinite alérgica; FeNO = fração de óxido nítrico exalado; EOS = eosinófilos no sangue.

[a] 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%)	
Todas as exacerbações graves								
Estudo DRI12544								
Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	120	0,29 (0,16, 0,53)	0,28[a] (0,14, 0,55)	72%	65	0,30 (0,13, 0,68)	0,29[c] (0,11, 0,76)	71%
Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	129	0,28 (0,16, 0,50)	0,27[b] (0,14, 0,52)	73%	64	0,20 (0,08, 0,52)	0,19[d] (0,07, 0,56)	81%
Placebo	127	1,05 (0,69, 1,60)			68	1,04 (0,57, 1,90)		
Estudo QUEST								
Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	437	0,45 (0,37, 0,54)	0,44[e] (0,34, 0,58)	56%	264	0,37 (0,29, 0,48)	0,34[e] (0,24, 0,48)	66%
Placebo	232	1,01 (0,81, 1,25)			148	1,08 (0,85, 1,38)		
Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	452	0,43 (0,36, 0,53)	0,40 [e] (0,31, 0,53)	60%	277	0,40 (0,32, 0,51)	0,33[e] (0,23, 0,45)	67%
Placebo	237	1,08 (0,88, 1,33)			142	1.24 (0,97, 1,57)		

[a] p-valor = 0.0003, [b] p-valor = 0.0001, [c] p-valor = 0.0116, [d] p-valor = 0.0024, [e] 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%)	
FeNO ≥25 ppb				
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)		
FeNO ≥50 ppb				
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 / mcL) no QUEST

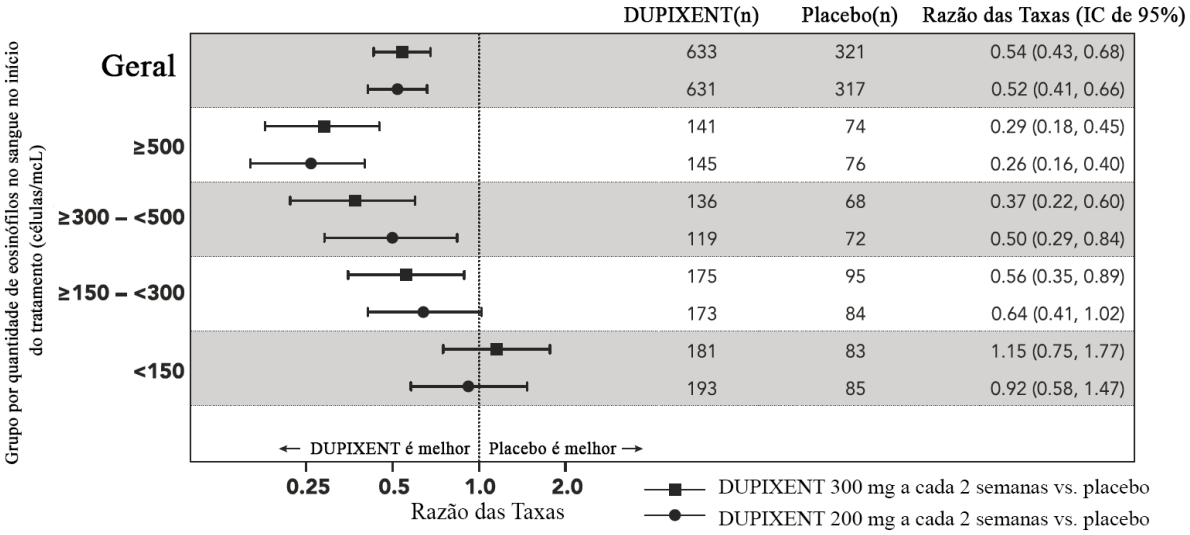
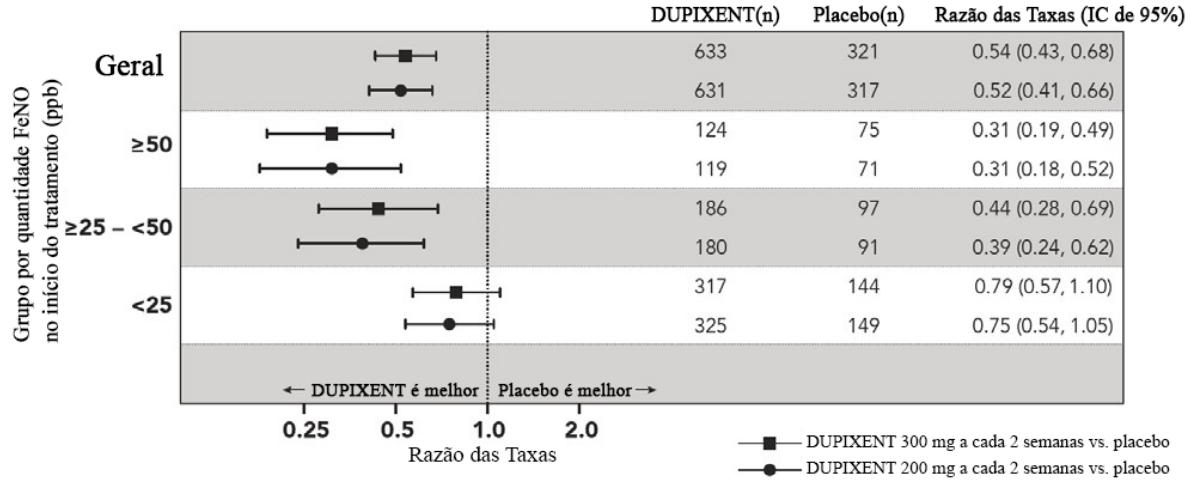


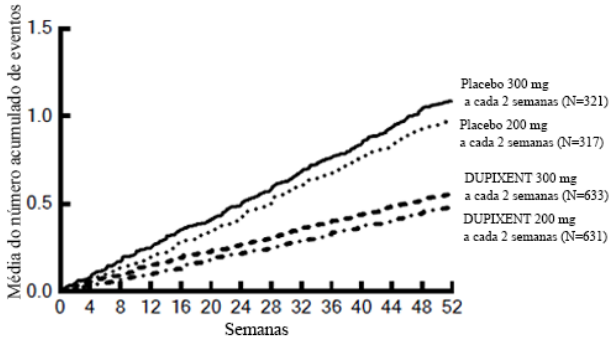
Figura 11: Risco Relativo na Taxa Anualizada de Exacerbação Grave Por Grupo de FeNO (ppb) Basal no QUEST



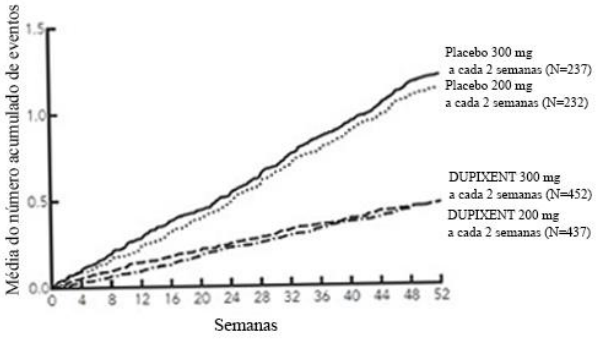
A média do número acumulado de exacerbações graves no estudo QUEST (população global, nível basal de eosinófilos ≥150 células/mcL, nível basal de eosinófilos≥300 células/mcL e níveis basais de FeNO ≥ 25 ppb) durante o período de tratamento de 52 semanas é apresentada na Figura 11. Ao longo do estudo, 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 ≥ 150 células/mcL, Nível Basal de Eosinófilos ≥ 300 células/mcL e Nível Basal de FeNO ≥ 25 ppb)

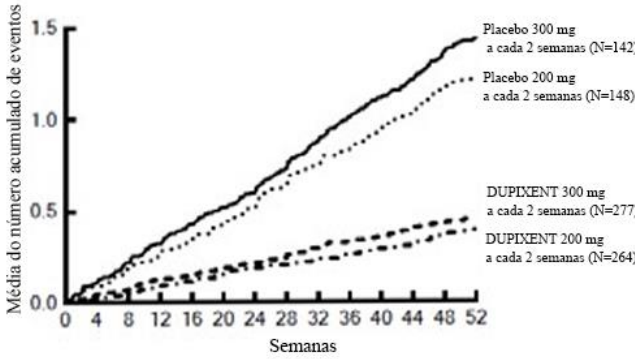
QUEST: População Geral [a]



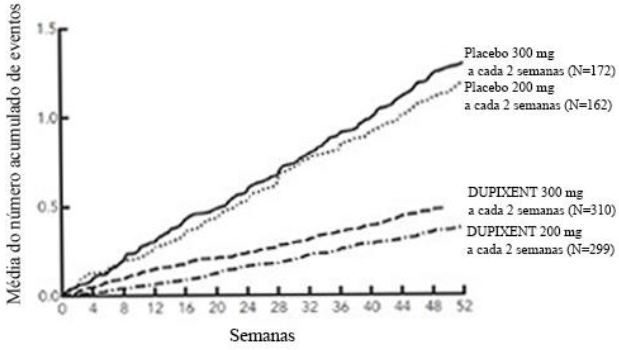
QUEST: Nível Basal de Eosinófilos no Sangue ≥ 150 células/mcL



QUEST: Nível Basal de Eosinófilos no Sangue ≥ 300 células/mcL



QUEST: Nível Basal FeNO ≥ 25 ppb



[a] 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 VEF_1 pré-broncodilatador na semana 12 para DRI12544 e QUEST. Houve uma melhoria acentuada no VEF_1 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 VEF_1 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 VEF_1 (L) pré-broncodilatador ao longo do tempo (eosinófilo basal ≥150 e ≥300 células/mcL e FeNO≥25 ppb) no QUEST

QUEST: Eosinófilos no sangue ≥ 150 células/mcL	QUEST: Eosinófilos no sangue ≥ 300 células/mcL	QUEST: FeNO ≥ 25 ppb

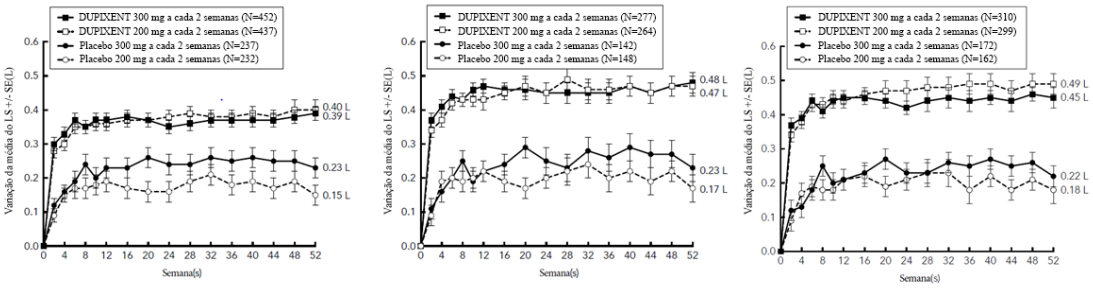


Tabela 13: Variação média a partir do início do estudo no VEF_1 pré-broncodilatador na semana 12 nos estudos DRI12544 e QUEST (níveis basais de eosinófilos no sangue ≥150 e ≥300 células/mcL)

Tratamento	Nível Basal de Eosinófilos no Sangue					
	≥ 150 células/mcL			≥ 300 células/mcL		
	N	Δ da média dos LS a partir do início do estudo (%)	Diferença da média dos LS vs. placebo (95% IC)	N	Δ da média dos LS a partir do início do estudo (%)	Diferença da média dos LS vs. placebo (95% IC)
Estudo DRI12544						
Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	120	0,32 (18,25)	0,19[a] (0,09, 0,29)	65	0,43 (25,9)	0,26[c] (0,11, 0,40)
Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	129	0,26 (17,1)	0,16[b] (0,06, 0,26)	64	0,39 (25,8)	0,21[d] (0,06, 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
Estudo QUEST						
Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	437	0,36 (23,6)	0,17[e] (0,11, 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21[e] (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[e] (0,09, 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24[e] (0,16, 0,32)
Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	

[a] p-valor = 0,0001, [b] p-valor = 0,0004, [c] p-valor = 0,0008, [d] p-valor = 0,0063, [e] p-valor <0,0001

Tabela 14: Variação média a partir do início do estudo no VEF_1 pré-broncodilatador na semana 12 e semana 52 no QUEST, por subgrupos de FeNO basal

Tratamento		Semana 12		Semana 52	
	N	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)
FeNO ≥25 ppb					
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%)	
FeNO ≥50 ppb					
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
AQLQ(S)	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	645	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 VEF_1 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 ≥ 150 e ≥ 300 células/mcL e FeNO ≥ 25 ppb)

	Eosinófilos no sangue no início do estudo ≥ 150 células/mcL		**Eosinófilos no sangue no início do estudo ≥ 300 células/mcL**		**FeNO ≥ 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**
Objetivo primário (semana 24)						
Redução percentual em CSO desde o início do estudo						
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[b] (15,67, 43,12)		36,83[b] (18,94, 54,71)		34,53[b] (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
≥ 90%	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
≥ 75%	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
≥ 50%	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
> 0%	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7
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
Objetivo secundário (semana 24) [a]						
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[c] (2,04, 9,04)		8,04[d] (2,71, 23,82)		7,21[b] (2,69, 19,28)	

[a] Modelo estimado por regressão logística
[b] p-valor <0,0001
[c] p-valor =0,0001
[d] 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 VEF_1, taxas de resposta no ACQ-5 e AQLQ(s) no TRAVERSE[a] (níveis basais de eosinófilos no sangue ≥ 150 células/mcL e ≥ 300 células/mcL e FeNO ≥ 25 ppb)

Tratamento	**Eosinófilos ≥ 150 células/mcL**		**Eosinófilos ≥ 300 células/mcL**		**FeNO ≥ 25 ppb**	
Taxa de exacerbações graves não ajustada até a semana 96						
	N	**Taxa**	**N**	**Taxa**	**N**	**Taxa**
DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	1.496	0,30	905	0,27	1.050	0,26
Variação média a partir do início do estudo no VEF_1, na semana 96						
	N	**Δ média a partir do início do estudo L (%)**	**N**	**Δ média a partir do início do estudo L (%)**	**N**	**Δ 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)
ACQ-5 na semana 48[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
AQLQ(S) na semana 48[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

[a] No estudo TRAVERSE, os pacientes provieram dos estudos pivotais de asma DRI12544 e QUEST.
[b] 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 ≤ 30 kg ou > 30 kg, respectivamente. A eficácia foi avaliada nas populações com inflamação tipo 2 definida como níveis de eosinófilos sanguíneos de ≥ 150 células/mcL ou FeNO ≥ 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 VEF_1 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 ≥ 150 células/mcL ou FeNO ≥ 20 ppb**	**EOS ≥ 300 células/mcL (N=259)**	**ITT (N=408)**

	(N=350)		
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 (±DP)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)	2,44 (2,18)
Dose de corticosteroide inalatório (%) Média Alta	 55,7 43,4	 54,4 44,4	 55,1 44,1
VEF_1 pré-dose (L) no período basal (±DP)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)	1,48 (0,41)
Média percentual do VEF_1 predito (%) (±DP)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)	78,07 (14,72)
Média % Reversibilidade (±DP)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)	19,58 (20,76)
Pontuação média ACQ-7-IA (±DP)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)	2,13 (0,73)
Pontuação média PAQLQ(S)-IA (±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 (±DP)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)	792,28 (1093,46)
Média FeNO ppb (±DP)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)	27,71 (23,84)
% pacientes com FeNO ppb ≥ 20	58	64,1	49,7
Contagem média de Eosinófilos no nível basal (±DP) cells/mcL	570 (380)	710 (360)	500 (400)
% pacientes com EOS ≥ 150 células/mcL ≥ 300 células/mcL	 94,6 74	 0 100	 81,1 63,5

VEF_1 = 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 ≥ 300 células/mcL ou por FeNO de nível basal ≥ 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 ≥ 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 VEF_1 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 VEF_1 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 ≥ 300 células/mcL, a alteração média de LS no período basal no VEF_1 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 ≥ 150 células/mcL ou FeNO ≥ 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 VEF_1, Taxas de resposta ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA em VOYAGE

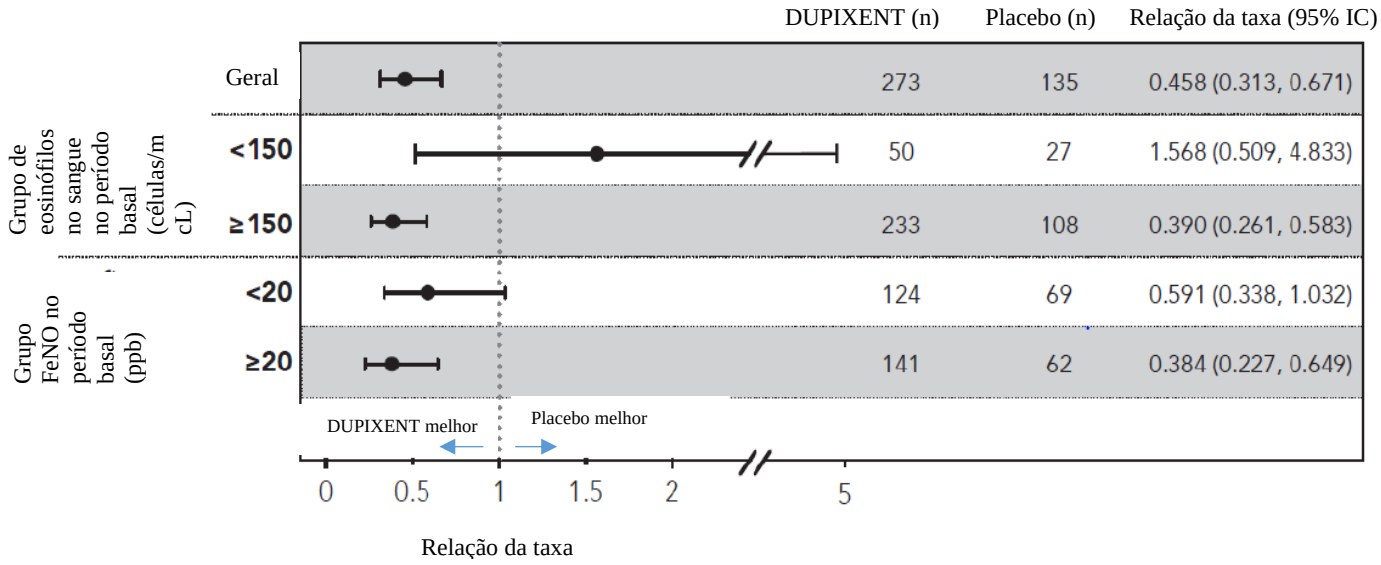
Tratamento	**EOS ≥ 150 células/mcL ou FeNO ≥ 20 ppb**			**EOS ≥ 300 células/mcL**			**FeNO ≥ 20 ppb**		
Taxa anual de exacerbações graves ao longo de 52 semanas									
	N	**Taxa (95% IC)**	**Relação da taxa (95% IC)**	**N**	**Taxa (95% IC)**	**Relação da taxa (95% IC)**	**N**	**Taxa (95% IC)**	**Relação da taxa (95% IC)**
DUPIXENT 100 mg a cada 2 semanas (< 30 kg) / 200 mg a cada 2 semanas (≥ 30kg)	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)
Placebo	114	0,748 (0,542, 1,034)		84	0,665 (0,467, 0,949)		62	0,705 (0,421, 1,180)	
Alteração média do nível basal em porcentagem prevista de VEF_1 na Semana 12									
	N	**Média LS Δ do nível basal em porcentagem prevista de VEF_1**		**N**	**Média LS Δ do nível basal em porcentagem prevista de VEF_1**		**N**	**Média LS Δ do nível basal em porcentagem prevista de VEF_1**	
DUPIXENT 100 mg a cada 2 semanas (< 30 kg) / 200 mg a cada 2 semanas (≥ 30 kg)	229	10,53		168	10,15		141	11,36	
Placebo	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
ACQ-7-IA na Semana 24 [a]									

	N	Taxa de resposta %	OR vs. placebo (95% IC)	N	Taxa de resposta %	OR vs. placebo (95% IC)	N	Taxa de resposta %	OR vs. placebo (95% IC)
DUPIXENT 100 mg a cada 2 semanas (< 30 kg) / 200 mg a cada 2 semanas (≥ 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	
PAQLQ(S)-IA na Semana 24 [a]									
	N	**Taxa de resposta %**	**OR vs. placebo (95% IC)**	**N**	**Taxa de resposta %**	**OR vs. placebo (95% IC)**	**N**	**Taxa de resposta %**	**OR vs. placebo (95% IC)**
DUPIXENT 100 mg a cada 2 semanas (< 30 kg) / 200 mg a cada 2 semanas (≥ 30 kg)	211	73,0	1,57 (0,87, 2,84)	158	72,8	1,84 (0,92, 3,65)	131	75,6	2,09 (0,95, 4,61)
Placebo	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

[a] 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).

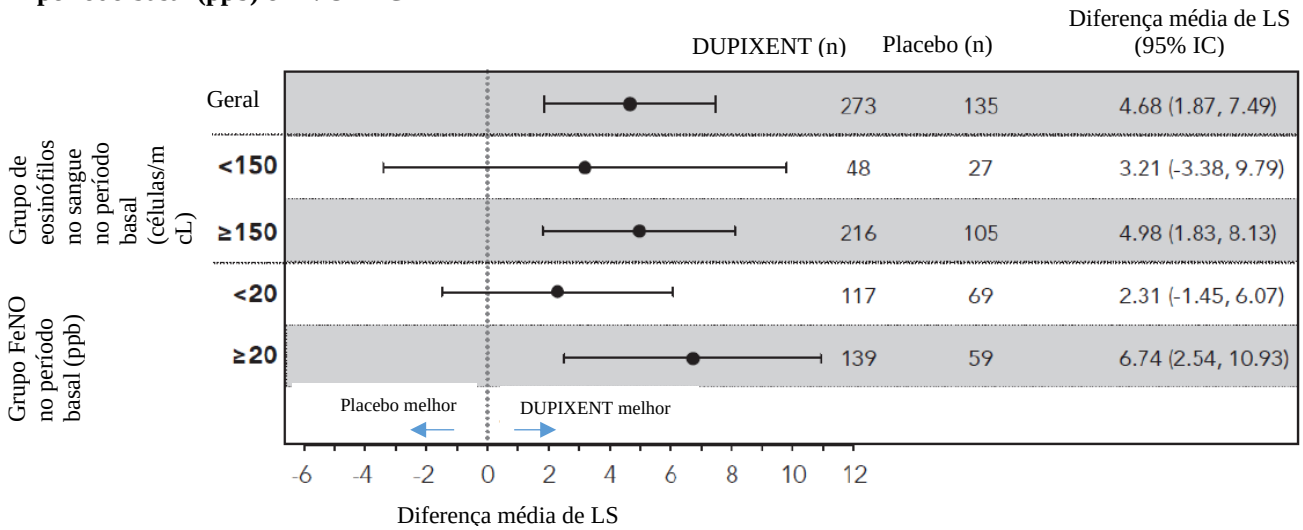
As taxas de respostas por nível basal de eosinófilos no sangue e FeNO para VOYAGE são apresentadas na Figura 14.

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 VEF_1 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 VEF_1 pré-broncodilatador nos grupos de contagem de eosinófilos no sangue no período basal (células/mcL) e FeNO no período basal (ppb) em VOYAGE

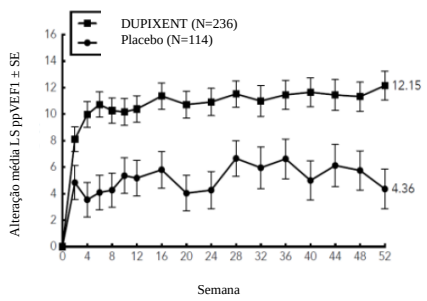


Melhorias significativas no percentual previsto de VEF_1 foram observadas já na semana 2 e foram mantidas até a semana 52 no estudo VOYAGE.

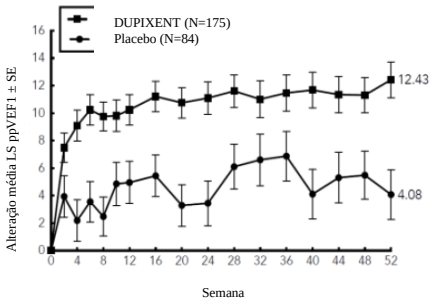
As melhorias no percentual previsto de VEF_1 ao longo do tempo em VOYAGE são apresentadas na figura 16.

Figura 16: Alteração média na linha de base do percentual previsto de pré-broncodilatador VEF_1 (L) ao longo do tempo em VOYAGE (Eosinófilos no sangue no período basal ≥ 150 células/mcL ou FeNO ≥ 20 ppb, Eosinófilos no sangue no período basal ≥ 300 células/mcL e FeNO no período basal ≥ 20 ppb)

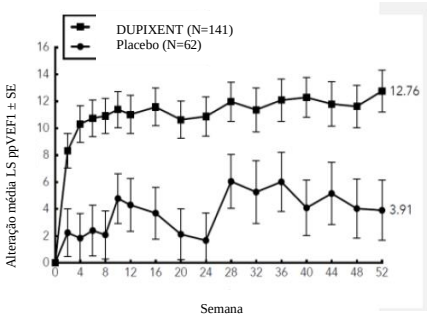
Eosinófilos no sangue no período basal ≥ 150 células/mcL ou FeNO ≥ 20 ppb



Eosinófilos no sangue no período basal ≥ 300 células/mcL



FeNO no período basal ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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_1, percentual predito da CVF, relação VEF_1/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_1 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 pólipo nasal (RSCcPN)
O programa clínico de rinossinusite crônica com pólipo nasal (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 VEF_1 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 ≥ 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[a] (SD), faixa 0–8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Média da pontuação [a] de congestão nasal (NC) (SD) faixa 0–3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Média da pontuação [a] de LMK na TC (SD), faixa 0–24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Média da pontuação [a] do teste de odores (UPSIT) (SD), faixa 0–40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Média da pontuação [a] de perda de olfato (AM), (SD) faixa 0–3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Média da pontuação [a] total do SNOT-22 (SD), faixa 0–110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Média da escala [a] de gravidade da rinossinusite (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 VEF_1 (L) (SD)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
Média prevista de VEF_1 (%) (SD)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Média da pontuação [a] do ACQ-6 (SD)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
NSAID-ERD (%)	30,4	26,8

[a] 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; VEF_1 = 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)**
Objetivos primários na Semana 24										
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)
Objetivos secundários chave na Semana 24										
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 pólipo nasal; 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 rinossinusite.
(todos p valor <0,0001, nominais para VAS).

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

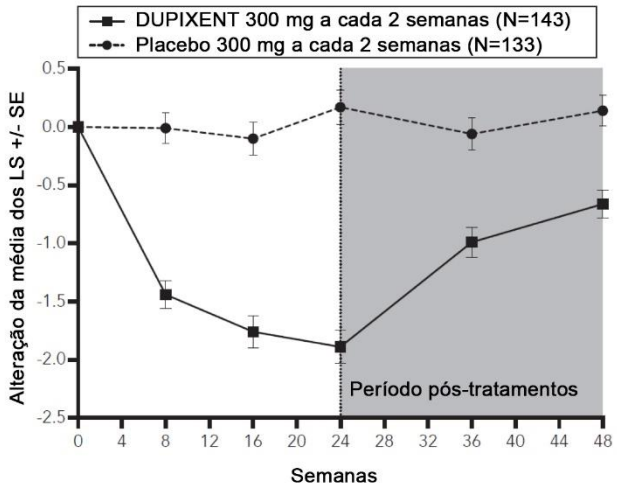
Tabela 22: Resultados de eficácia da semana 52 no estudo SINUS-52

	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 pólipo nasal; 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 = escore total de sintomas; VAS = escala analógica visual para rinossinusite.
(todos p-valor <0,0001, nominais para VAS).

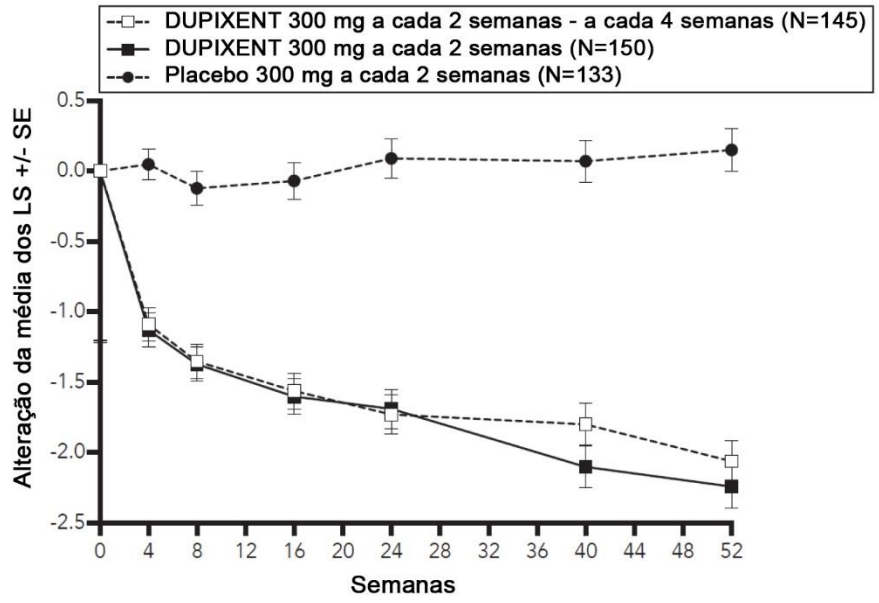
Foi observada uma eficácia clínica estatisticamente significativa no SINUS-24 em relação à melhoria na pontuação da endoscopia bilateral NPS na semana 24. No período pós-tratamento quando os pacientes estavam sem dupilumabe, o efeito do tratamento diminuiu ao longo do tempo (vide Figura 17).

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



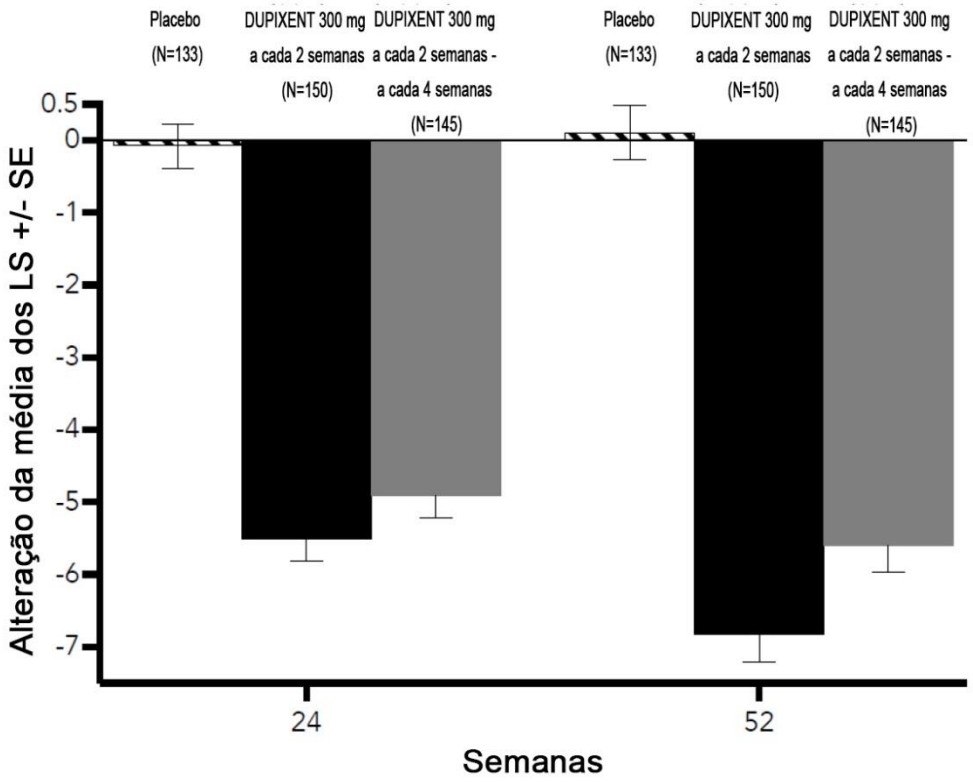
Resultados clínicos estatisticamente significativos também foram observados no SINUS-52 na semana 24 e 52, com uma melhoria progressiva ao longo do tempo (vide Figura 18).

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.

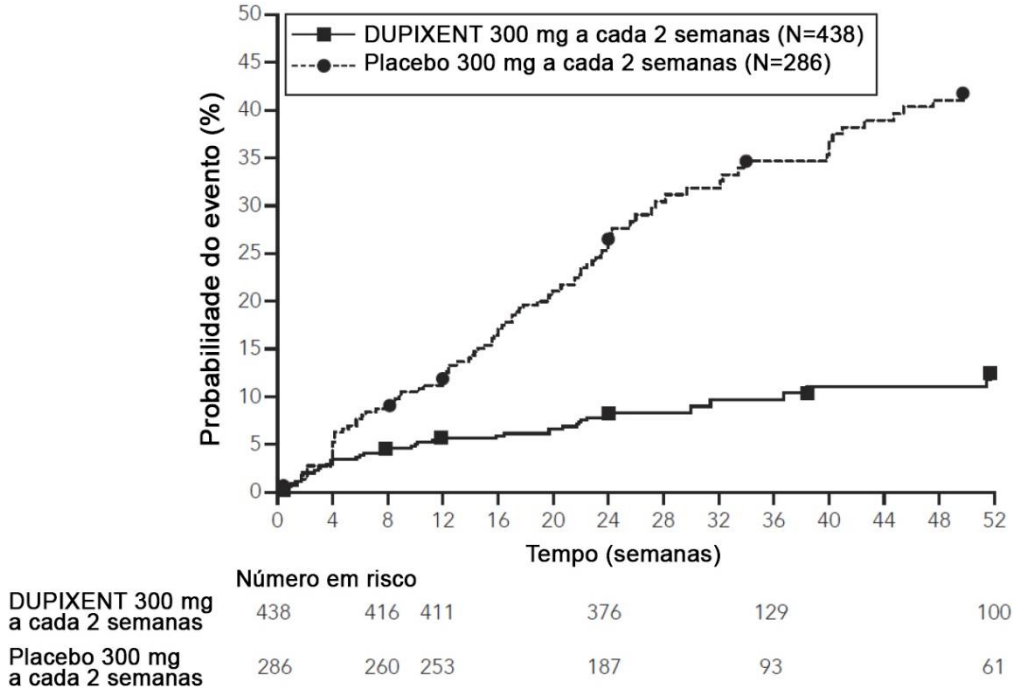
Foi observada uma redução na proporção de pacientes com anosmia de 74% na linha de base para 24% na semana 24 no grupo DUPIXENT do estudo SINUS-24, em comparação com nenhuma alteração (78% nos dois pontos de coleta) no grupo placebo. Foi observada uma redução na proporção de indivíduos com anosmia de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

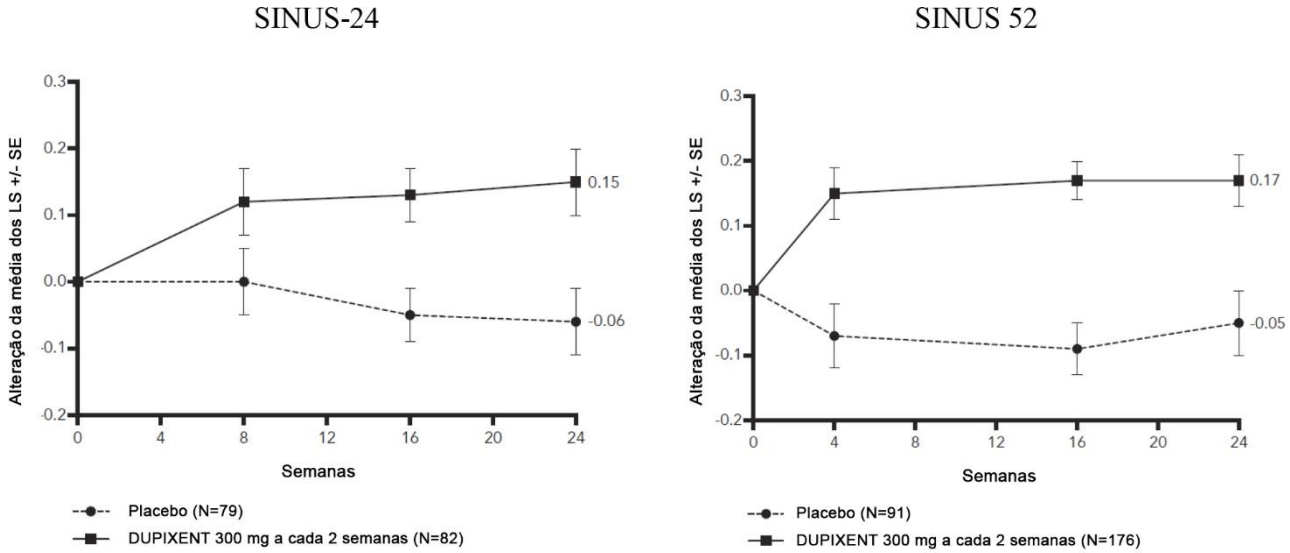
A dose média anual de corticosteroides sistêmicos prescritos individualmente (em mg) durante o período de tratamento foi 71% menor no grupo de dupilumabe em comparação com o grupo placebo (60,5 [531,3] mg versus 209,5 [497,2] mg, respectivamente). A proporção de pacientes que necessitaram de cirurgia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



Em pacientes com asma como comorbidade, foi observada melhora significativa no VEF_1 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 VEF_1 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 VEF_1 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 VEF_1 (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
A eficácia do DUPIXENT em adultos com Prurigo Nodular (PN) foi avaliado em dois estudos de 24 semanas randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, multicêntricos, de grupos paralelos (PRIME e PRIME2) em 311 pacientes com prurido grave (WI-NRS ≥ 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 gabapentinoides 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 ≥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 ≥4 pontos da linha de base na semana 24 (desfecho primário no PRIME) [b]	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 ≥4 pontos da linha de base na semana 12. (Desfecho primário no PRIME2) [b]	15,8%[a]	44,0% [a]	29,2% (14,49; 43,81) [a]	22,0%	37,2%	16,8% (2,34; 31,16)
Proporção de pacientes com IGA PN-S 0 ou 1 na semana 24. [b]	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 ≥4 pontos desde o início até a Semana 24 e um IGA PN-S 0 ou 1 na Semana 24. [b]	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)[c]	-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) [c]	-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)

[a] Não ajustado para multiplicidade em PRIME.
[b] Indivíduos que receberam tratamento de resgate mais cedo ou tiveram dados ausentes foram considerados como não respondedores.
[c] 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

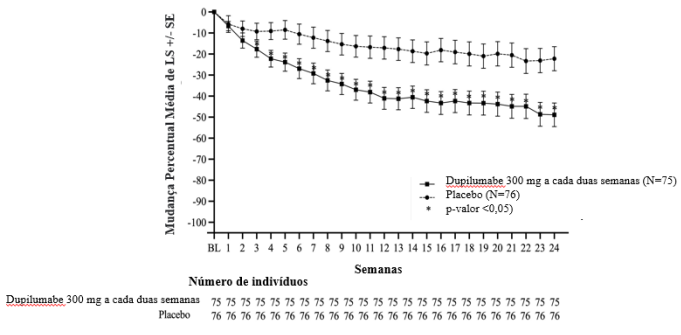
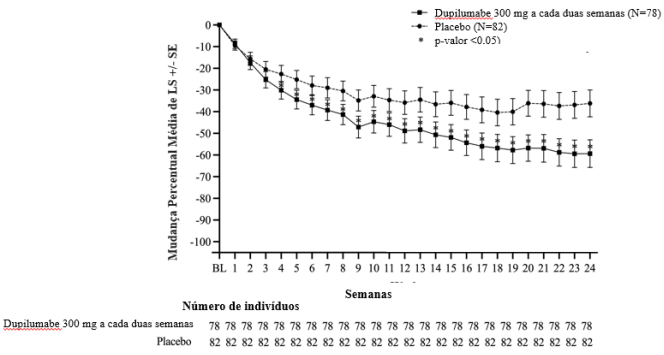


Fig 22b. PRIME2



Uma proporção maior de pacientes experimentou melhorias de WI-NRS de ≥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 ≥4 pontos de melhora ao longo do tempo no PRIME e PRIME2

Fig 23a. PRIME

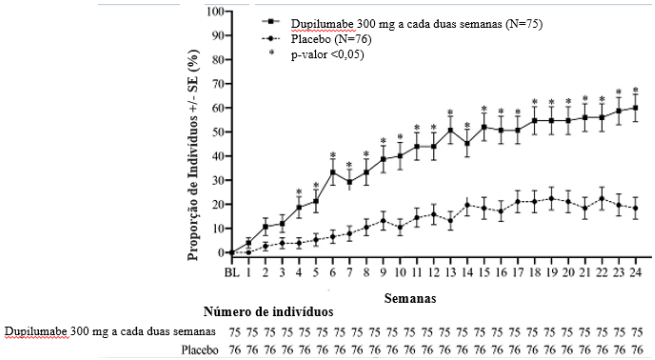
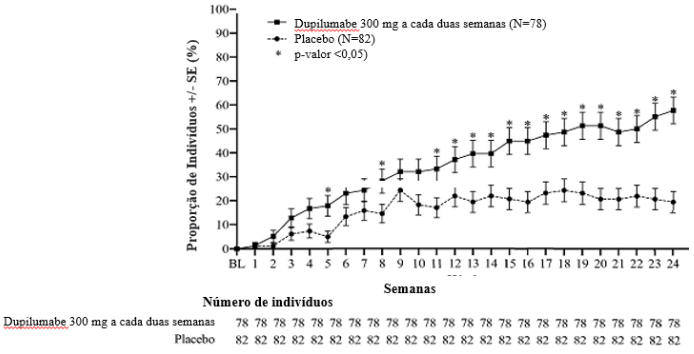


Fig 23b. PRIME2



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

2.5 Esofagite Eosinofílica
Pacientes Adultos e Pediátricos de 12 a 17 anos de idade com Esofagite Eosinofílica (EEo)

O programa de desenvolvimento de esofagite eosinofílica (EEo) incluiu um protocolo de três partes (TREET) de até 52 semanas, que consiste em dois estudos separados de tratamento de 24 semanas, randomizados, duplo-cegos, de grupos paralelos, multicêntricos, controlados por placebo (TREET Parte A e TREET Parte B), seguidos por um estudo de extensão de tratamento ativo de 28 semanas (TREET Parte C), em pacientes adultos e pediátricos de 12 a 17 anos de idade, excluindo pacientes <40 kg. Pacientes precisavam ter ≥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) ≥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 ≤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 24.

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^2), 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[a]), 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[a]], média (DP)	1.3 (0.4)	1.3 (0.4)
Pontuação do estágio EoEHSS [0-3[a]], média (DP)	1.3 (0.4)	1.3 (0.3)
Pontuação total EREFS [0-18[a]], média (DP)	6.3 (2.8)	7.2 (3.2)

[a] Pontuações mais altas indicam maior gravidade da doença
DP = desvio padrão

Os resultados para TREET Partes A e B são apresentados na Tabela 25.

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)[d]**	**DUPIXENT 300 mg a cada semana (QW) N = 80**	**Placebo N = 79**	**Diferença vs. Placebo (95% IC)[d]**
Desfechos coprimários						
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[a]), 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)
Desfechos secundários						

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[b]), 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[b]), 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[c]), 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)

[a] As pontuações totais quinzenais de QSD variam de 0 a 84; pontuações mais altas indicam maior frequência e gravidade da disfagia
[b] As pontuações de EoEHSS variam de 0 a 3; pontuações mais altas indicam maior gravidade e extensão das anormalidades histológicas
[c] As pontuações gerais de EoE-EREFS variam de 0 a 18; pontuações mais altas indicam piores achados endoscópicos inflamatórios e de remodelação
[d] 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 ≤ 6 eos/hpf) em comparação ao placebo. 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 melhoras histológicas e endoscópicas foram mantidas por 52 semanas. 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. A eficácia na Parte C foi semelhante aos resultados observados nas partes A e B, com uma melhora contínua para o QSD de até 52 semanas (TREET Parte A e Parte C, Figura 24 e TREET Parte B e Parte C, Figura 25).

Figura 24. 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)

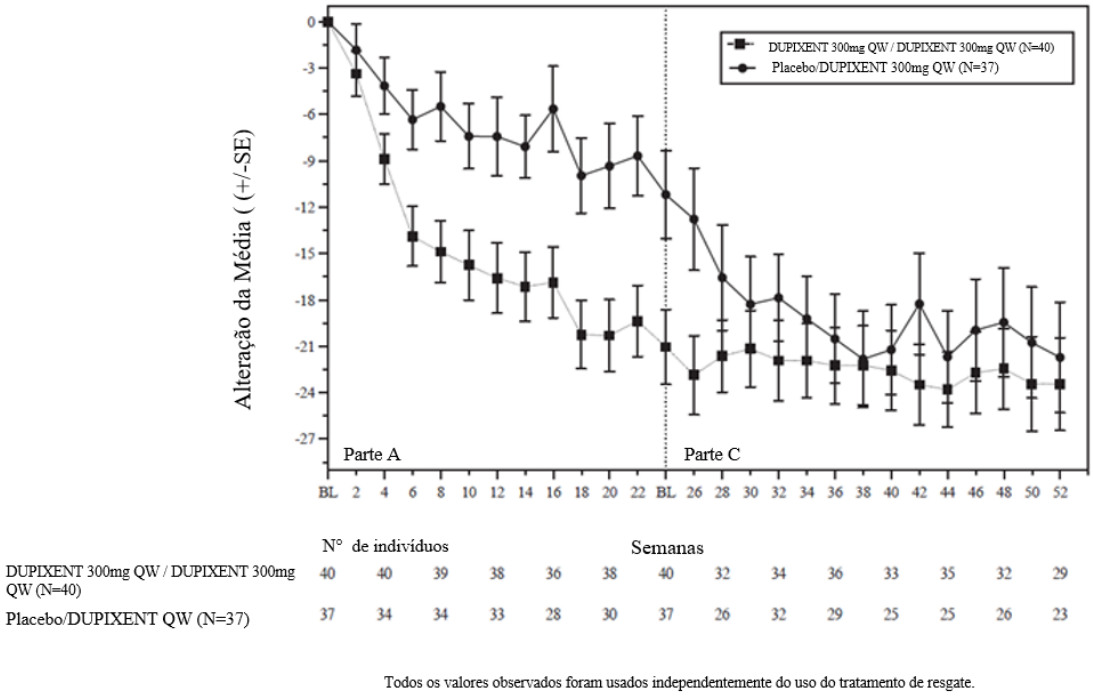
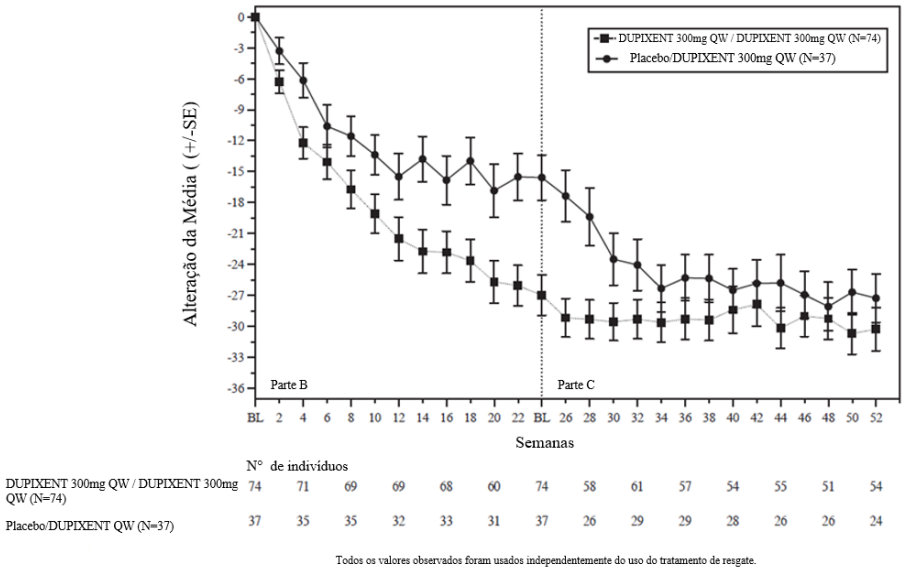


Figura 25: Alteração média do LS na linha de base na pontuação do QSD ao longo do tempo em participantes a partir de 12 anos de idade com EEo (TREET Partes B e C)



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).

Pacientes pediátricos de 1 a 11 anos de idade com Esofagite Eosinofílica (EEo)

A eficácia e segurança de DUPIXENT foram avaliadas em pacientes pediátricos de 1 a 11 anos de idade com EEo em um estudo de duas partes de até 52 semanas (EoE KIDS Parte A e Parte B). Todos os pacientes incluídos precisavam apresentar falha no tratamento convencional (inibidores da bomba de prótons (IBP)), 77% foram tratados com outra

terapia convencional (corticoides tópicos deglutidos) antes da inclusão e 54% dos pacientes eram inadequadamente controlados, intolerantes ou contraindicados ao tratamento com corticoides tópicos deglutidos. Os participantes elegíveis tinham ≥ 15 eosinófilos intraepiteliais por campo de grande aumento (eos/hpf) apesar de um ciclo de tratamento com um inibidor da bomba de prótons (IBP) antes ou durante o período de triagem e um histórico de sinais e sintomas de EEo. O Parte A foi um estudo de 16 semanas, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, multicêntrico e controlado por placebo. O Parte B foi um período de extensão do tratamento ativo que avaliou os regimes com DUPIXENT por mais 36 semanas.

Na Parte A, DUPIXENT foi avaliado *versus* o placebo correspondente em regimes de dosagem com base no peso corporal (≥5 a <15 kg (100 mg Q2W), ≥15 a <30 kg (200 mg Q2W) e ≥30 a <60 kg (300 mg Q2W). Os regimes de dosagem do DUPIXENT foram selecionados para pacientes pediátricos de 1 a 11 anos de idade com peso ≥5 a <15 kg (200 mg Q3W) ou ≥40 kg (300 mg QW) com base em simulações com um modelo farmacocinético populacional para corresponder às exposições de pacientes adultos e pediátricos de 12 a 17 anos de idade com EEo recebendo 300 mg QW para os quais foram observadas eficácia histológica e sintomática. [vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS (População pediátrica)].

Um total de 71 participantes foi incluído na Parte A. A idade média foi de 7 anos (faixa de variação de 1 a 11 anos), o peso mediano foi de 24,8 kg, 74,6% dos pacientes eram do sexo masculino, 87,3% eram brancos, 9,9% eram negros e 1,4% eram asiáticos. Um total de 55 participantes da Parte A continuou na Parte B.

O desfecho primário de eficácia na Parte A foi a proporção de participantes que atingiram remissão histológica definida como contagem máxima de eosinófilos intraepiteliais esofágicos ≤ 6 eos/hpf na Semana 16. Os desfechos secundários incluíram a proporção de participantes que atingiram contagem do pico de eosinófilos intraepiteliais esofágicos < 15 eos/hpf e a alteração em relação à avaliação inicial nos seguintes aspectos: contagem do pico de eosinófilos intraepiteliais esofágicos (eos/hpf), alteração absoluta na pontuação média do grau do escore *Histology Scoring System* (EoEHSS), alteração absoluta na pontuação média do estágio do escore *Histology Scoring System* EoEHS e alteração absoluta na pontuação de referência endoscópica de EEo (EoE-EREFS). O impacto nos sinais de EEo foi medido usando resultados relatados pelo observador; o Questionário de Sinais/Sintomas de EEo Pediátrico - Cuidador (PESQ-C) avaliou a proporção de dias com um ou mais sinais de EEo e a Pontuação de Sintomas de Esofagite Eosinofílica Pediátrica (PEESS) avaliou a frequência e a gravidade dos sinais de EEo.

Os resultados de eficácia da Parte A são apresentados na Tabela 26 abaixo:

Tabela 26: Resultados de eficácia de DUPIXENT na Semana 16 em pacientes de 1 a 11 anos de idade com EEo (EoE KIDS - Parte A)

	DUPIXENT [a] N=37	**Placebo N=34**	**Diferença *vs* Placebo (95% CI)**
Desfechos primários			
Proporção de pacientes que atingiram remissão histológica (contagem do pico de eosinófilos intraepiteliais esofágicos ≤6 eos/hpf), n (%) [b]	25 (67,6)	1 (2.9)	64,5 (48,19, 80,85)
Desfechos secundários			
Proporção de pacientes que atingiram contagem do pico de eosinófilos intraepiteliais esofágicos de <15 eos/hpf, n (%) [b]	31 (83,8)	1 (2,9)	81 (68,07, 94,10)
Alteração percentual da linha de base na contagem do pico de eosinófilos intraepiteliais esofágicos (eos/hpf), média do LS (SE) [c]	-86,09 (11,84)	20,98 (12,23)	-107,07 (-139,25, -74,90)
Alteração absoluta na pontuação média do grau estágio (0-3[d]) do sistema de pontuação histológica (EoEHSS) em relação à avaliação inicial, média do LS (SE)	-0,879 (0,05)	0,023 (0,05)	-0,902 (-1,03, -0,77)

Alteração absoluta na pontuação média do estágio (0-3[d]) do EoEHSS em relação à avaliação inicial, média do LS (SE)	-0,835 (0,05)	0,048 (0,05)	-0,883 (-1,01, -0,76)
Alteração absoluta no EoE-EREFS (0-18 [e]) em relação à avaliação inicial, média do LS (SE)	-3,5 (0,42)	0,3 (0,45)	-3,8 (-4,94, -2,63)

[a] DUPIXENT foi avaliado em regimes posológicos baseado no peso corporal: ≥ 5 a < 15 kg (100 mg a cada 2 semanas), ≥ 15 a < 30 kg (200 mg a cada 2 semanas) e ≥ 30 a < 60 kg (300 mg a cada 2 semanas).

[b] Para remissão histológica, a diferença nas porcentagens é estimada usando o método de Mantel-Haenszel, ajustando para o grupo de peso basal (≥5 a <15 kg, ≥15 a <30 kg e ≥30 a <60 kg).

[c] A diferença na alteração absoluta ou alteração percentual é estimada usando o modelo ANCOVA com medição basal como covariável e o tratamento, estrato do grupo de peso basal (≥5 a <15 kg, ≥15 a <30 kg e ≥30 a <60 kg) como fatores fixos.

[d] As pontuações do escore EoEHSS variam de 0 a 3; pontuações mais altas indicam maior gravidade e extensão das anormalidades histológicas.

[e] As pontuações gerais do escore EoE-EREFS variam de 0 a 18; pontuações mais altas indicam piores achados endoscópicos inflamatórios e de remodelamento.

Na Parte A, uma proporção maior de pacientes randomizados para DUPIXENT alcançou remissão histológica (contagem do pico de eosinófilos intraepiteliais esofágicos ≤ 6 eos/hpf) em comparação ao placebo. A proporção de participantes com remissão histológica observada após 16 semanas de tratamento na Parte A foi mantida por 52 semanas na Parte B.

Foi observada melhora numérica na proporção de dias com 1 ou mais sinais de EEo (PESQ-C) após 16 semanas de tratamento na Parte A, que foi mantida por 52 semanas na Parte B. Foi observada melhora nominalmente significativa na frequência e gravidade dos sinais de EEo (PEESS-Cuidador) após 16 semanas de tratamento na Parte A. O PEESS-Cuidador não foi medido na Parte B.

2.6 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

O programa de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) incluiu dois estudos randomizados, duplo-cegos, multicêntricos, de grupos paralelos e controlados por placebo (BOREAS e NOTUS) de 52 semanas de duração do tratamento que incluiu um total de 1874 pacientes com idades entre 40 e 85 anos com DPOC para avaliar DUPIXENT como terapia de manutenção adicional. Não foram incluídos pacientes com menos de 40 anos de idade em ambos os estudos clínicos.

Nos dois estudos foram incluídos pacientes com diagnóstico de DPOC com limitação moderada a grave do fluxo de ar (relação VEF_1/CVF pós-broncodilatador < 0,7 e VEF_1 pós-broncodilatador de 30% a 70% do previsto), tosse produtiva crônica por pelo menos 3 meses no último ano e evidência de inflamação do tipo 2, definida como uma contagem mínima de eosinófilos no sangue de 300 células/μL na triagem. Os pacientes não estavam controlados e apresentavam pontuação na escala de dispneia modificada do *Medical Research Council* ((MRC) ≥ 2 (intervalo 0-4) e um histórico de exacerbação de pelo menos 2 exacerbações moderadas ou 1 grave no ano anterior, apesar de receberem tríplice terapia inalatória de manutenção consistindo no uso de: um antimuscarínico de longa ação (LAMA), mais um β2-agonista de longa ação (LABA) e um corticoide inalatório (CI). Os pacientes puderam receber dupla terapia inalatória de manutenção, consistindo em LABA + LAMA, caso houvesse contraindicação do uso de CIS. As exacerbações foram classificadas como: a) de gravidade moderada quando o tratamento com corticoides sistêmicos e/ou antibióticos se fizesse necessário ou b) como exacerbações graves, se resultassem em hospitalização ou em observação do paciente, em um pronto-socorro ou unidade de atendimento de urgência, por mais de 24 horas.

Tanto no estudo BOREAS quanto no NOTUS, os pacientes foram randomizados para receber DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas (Q2S) ou placebo além da terapia de manutenção de base por 52 semanas.

Em ambos os estudos, o desfecho primário foi a taxa anualizada de exacerbações de DPOC moderadas ou graves durante o período de tratamento de 52 semanas.

Os desfechos secundários incluíram:

a) Função pulmonar, registrando a alteração em relação à avaliação inicial no VEF_1 pré-broncodilatador na população geral e no subgrupo de pacientes com FeNO basal ≥ 20 ppb nas semanas 12 e 52;
b) Avaliação dos pacientes sobre a Qualidade de Vida (mensurada utilizando o Questionário Respiratório St. George - SGRQ), registrando alteração em relação à medida inicial da linha de base na pontuação total do SGRQ na 52ª

semana (sendo a taxa de respondedores do SGRQ definida como a proporção de pacientes com melhora em relação à avaliação inicial de pelo menos 4 pontos) na Semana 52;

c) E a taxa anualizada de exacerbações de DPOC moderadas ou graves no subgrupo de pacientes com FeNO basal ≥ 20 ppb durante o período de tratamento de 52 semanas. Outros desfechos ajustados por multiplicidade incluíram a alteração em relação à avaliação basal na pontuação total da Escala de Avaliação dos Sintomas Respiratórios: DPOC (E-RS:DPOC) na Semana 52. A escala E-RS:DPOC é usada para medir a gravidade dos sintomas respiratórios na DPOC, com pontuações mais altas indicando maior gravidade (intervalo de 0 a 40).

Os dados demográficos e as características basais de BOREAS e NOTUS são fornecidos na Tabela 27 abaixo.

Tabela 27: Dados demográficos e características basais (BOREAS e NOTUS)

Parâmetros	BOREAS (N = 939)	NOTUS (N = 935)
Idade média (ano) (± DP)	65,1 (8,1)	65,0 (8,3)
Homem (%)	66,0	67,6
Branco (%)	84,1	89,6
Histórico de tabagismo médio (maços-ano) (± DP)	40,5 (23,4)	40,3 (27,2)
Fumantes atuais (%)	30	29,5
Enfisema (%)	32,6	30,4
Duração média da DPOC (ano) (± DP)	8,8 (6,0)	9,3 (6,4)
Número médio de exacerbações moderadas[a] ou graves[b] no ano anterior (± DP)	2,3 (1,0)	2,1 (0,9)
Número médio de exacerbações graves[b] no ano anterior (± DP)	0,3 (0,7)	0,3 (0,6)
Medicamentos de base para DPOC na randomização: CIS/LAMA/LABA (%)	97,6	98,8
Relação VEF_1/CVF média pós-broncodilatador (± DP)	0,49 (0,12)	0,50 (0,12)
VEF_1 médio pré-broncodilatador (L) (± DP)	1,30 (0,46)	1,36 (0,50)
VEF_1 médio pós-broncodilatador (L) (± DP)	1,40 (0,47)	1,45 (0,49)
Percentual médio previsto de VEF_1 pós-broncodilatador (%) (± DP)	50,6 (13,1)	50,1 (12,6)
Pontuação total média do SGRQ (± DP)	48,4 (17,4)	51,5 (17,0)
E-SR:DPOC média [pontuação] (± DP)	12,9 (7,1)	13,3 (7,0)
Pontuação média do índice BODE (± DP)	4,1 (1,7)	4,0 (1,6)
Média de FeNO ppb (± DP)	24,3 (22,4)	24,6 (26,0)
Contagem média de eosinófilos no sangue na avaliação inicial (células/µL) (± DP)	401 (298)	407 (336)

CIS= corticoide inalatório; LAMA = antimuscarínico de longa ação; LABA = β2-agonista de longa ação, VEF_1 = volume expiratório forçado no 1º segundo; CVF = capacidade vital forçada; FeNO = fração de óxido nítrico exalado; BODE = índice de massa corporal, obstrução do fluxo de ar, dispneia, capacidade de exercício

[a] Exacerbações tratadas com corticoide sistêmicos e/ou antibióticos

[b] Exacerbações que exigiram hospitalização ou observação por mais de 24 horas em um pronto-socorro ou unidade de atendimento de urgência.

Todos os participantes eram fumantes atuais ou ex-fumantes. Aproximadamente um terço dos participantes tinha história contínua de enfisema. Os participantes não tinham histórico nem diagnóstico atual de asma. Os participantes do estudo representavam uma população com DPOC não controlada em terapia padrão tripla (LAMA, LABA e CIS), caracterizada por alto risco de exacerbação, comprometimento da função pulmonar, alta carga de sintomas, mau estado de saúde/QVRS, alta mortalidade projetada avaliada pela Escore do índice BODE e evidência de inflamação tipo 2.

Exacerbações
Em ambos os estudos, DUPIXENT demonstrou uma redução estatisticamente significativa na taxa anualizada de exacerbações de DPOC moderadas ou graves ao longo de 52 semanas em comparação ao placebo quando adicionado à terapia inalatória padrão máxima (tríplice terapia) (consulte a Tabela 28).

Tabela 28: Taxa anualizada de exacerbações de DPOC moderada[a] ou grave[b] no BOREAS e NOTUS

Estudo	Tratamento (N)	Taxa (exacerbações/ano)	Razão da taxa vs. Placebo (95% CI)	% De redução na taxa de exacerbação vs. Placebo
Desfecho primário: exacerbações de DPOC moderada[a] ou grave[b]				
BOREAS	DUPIXENT 300 mg Q2S (N=468)	0,78	0,705 (0,581, 0,857)[c]	30%
	Placebo (N=471)	1,10		
NOTUS	DUPIXENT 300 mg Q2S (N=470)	0,86	0,664 (0,535, 0,823)[d]	34%
	Placebo (N=465)	1,30		
Componente agrupado do desfecho primário[e]: exacerbações graves da DPOC				
BOREAS e NOTUS	DUPIXENT 300 mg Q2S (N=938)	0,08	0,674 (0,438 a 1,037)	33%
	Placebo (N=936)	0,12		

[a] Exacerbações tratadas com corticosteroides sistêmicos e/ou antibióticos
[b] Exacerbações que exigiram hospitalização ou observação por > 24 horas em um pronto-socorro/unidade de atendimento de emergência ou que resultem em morte
[c] Valor p = 0,0005
[d] Valor p = 0.0002
[e] Análise do componente do desfecho primário não foi ajustada para multiplicidade

Em ambos os estudos, o número médio cumulativo de exacerbações moderadas ou graves observadas ao longo de 52 semanas foi menor em participantes que receberam DUPIXENT em comparação ao placebo (consulte a Figura 26 e Figura 27).

Figura 26: Número médio cumulativo de exacerbações de DPOC moderadas ou graves ao longo de 52 semanas no estudo BOREAS

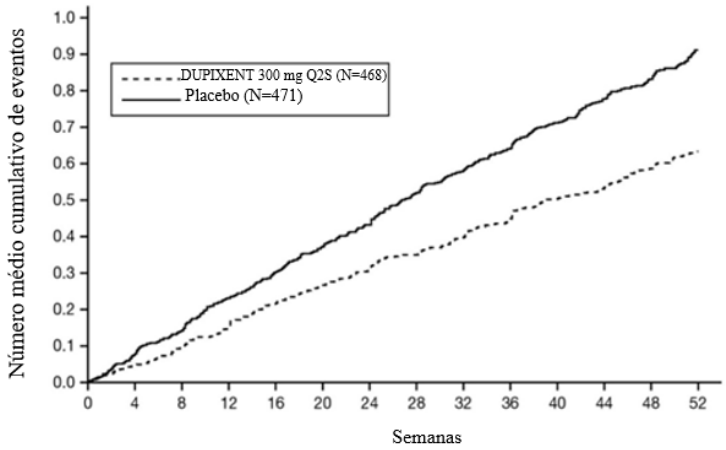
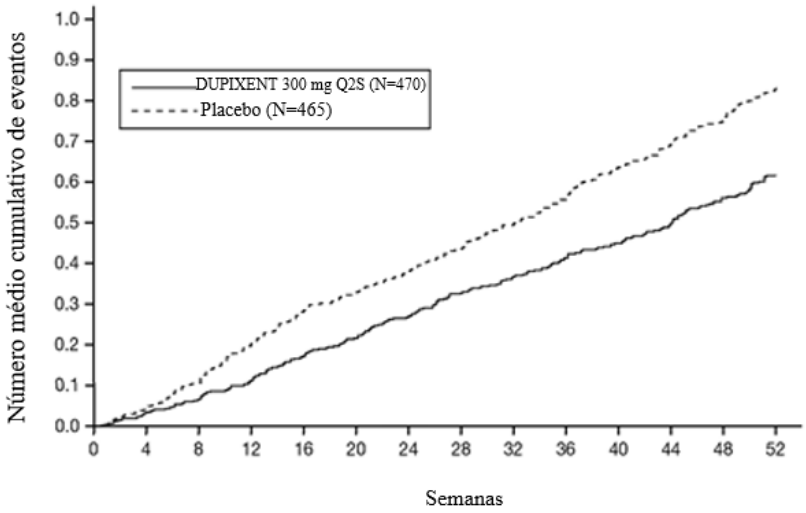


Figura 27: Número médio cumulativo de exacerbações de DPOC moderadas ou graves ao longo de 52 semanas no estudo NOTUS



O tempo até a primeira exacerbação de DPOC moderada ou grave foi maior para pacientes que receberam DUPIXENT em comparação com placebo no BOREAS (HR: 0,80; IC de 95%: 0,66, 0,98) e no NOTUS (HR: 0,71.; IC de 95%: 0,57, 0,889).

Na análise de subgrupo de pacientes com um FeNO basal mais alto (≥ 20 ppb) no BOREAS (N = 383), o tratamento com DUPIXENT reduziu de forma estatisticamente significativa a taxa anualizada de exacerbações de DPOC moderadas ou graves em comparação com placebo (razão de taxa: 0,625; IC de 95%: 0,45 a 0,87; p = 0,005). No NOTUS, o tratamento com DUPIXENT mostrou uma redução nominalmente significativa na taxa anualizada de exacerbações de DPOC moderadas ou graves no subgrupo de pacientes com um FeNO basal mais alto (≥ 20 ppb) (N = 355) em comparação com placebo (razão de taxa: 0,47; IC de 95%: 0,33 a 0,68).

As reduções na taxa anualizada de exacerbações moderadas ou graves foram observadas entre todos os subgrupos pré-definidos, incluindo idade, sexo, raça, perfil tabágico, contagens de eosinófilos no sangue, número de exacerbações no ano anterior (≤ 2, 3 e ≥ 4), uso de CI em dose alta na avaliação inicial e VEF_1 (%previsto) pós-broncodilatador na avaliação inicial (< 50%, ≥ 50%). Em pacientes com enfisema, a redução na taxa anualizada de exacerbações moderadas ou graves foi consistente com a população geral.

Função Pulmonar

Em ambos os estudos, DUPIXENT demonstrou uma melhora estatisticamente significativa no VEF_1 (%previsto) pré-broncodilatador nas semanas 12 e 52 comparado com placebo quando adicionado à terapia de manutenção de base (consulte a Tabela 29). Uma grande melhora na função pulmonar (alteração média dos MQ em relação à avaliação inicial no VEF_1 (%) pré-broncodilatador) foram observadas em pacientes tratados com DUPIXENT em comparação com placebo

já na 2ª Semana ~~2~~ (BOREAS) (primeira avaliação) e na 4ª Semana **4** (NOTUS), e foram mantidas até a 52ª Semana dos respectivos estudos (consulte a Figura 28 e Figura 29).

No BOREAS, foram observadas melhoras rápidas no VEF_1 (% previsto) pós-broncodilatador, na razão VEF_1/CVF (%) pós-broncodilatador e na CVF (%) pré-broncodilatador com o tratamento com DUPIXENT em comparação ao placebo já na 2ª Semana (primeira avaliação) e foram mantidas até a 52ª Semana. No NOTUS, foram observadas melhoras rápidas no VEF_1 (% previsto) pós-broncodilatador e na razão VEF_1/CVF (%) pós-broncodilatador com o tratamento com DUPIXENT em comparação com o placebo na 8ª semana e na 2ª semana, respectivamente, que persistiram até a 52ª semana do estudo.

Tabela 29: Alteração média em relação à avaliação inicial para desfechos de função pulmonar nos estudos BOREAS e NOTUS

	BOREAS			**NOTUS**		
	DUPIXENT (N=468)	**Placebo (N=471)**	**Diferença (IC de 95%) para DUPIXENT vs. Placebo**	**DUPIXENT (N=470)**	**Placebo (N=465)**	**Diferença (IC de 95%) para DUPIXENT vs. Placebo**
Alteração em relação à avaliação inicial no VEF_1 pré-broncodilatador na Semana 12, média dos MQ (EP)	0,160 (0,018)	0,077 (0,018)	0,083 (0,042 a 0,125)[a]	0,139 (0,017)	0,057 (0,017)	0,082 (0,040 a 0,124)[f]
Alteração em relação à avaliação inicial no VEF_1 pré-broncodilatador na Semana 52, média dos MQ (EP)	0,153 (0,019)	0,070 (0,019)	0,083 (0,038 a 0,128)[b]	0,115 (0,021)	0,054 (0,020)	0,062 (0,011 a 0,113)[g]
Alteração em relação à avaliação inicial no VEF_1 pós-broncodilatador na Semana 12, média dos MQ (EP)	0,156 (0, 018)	0,084 (0,018)	0,072 (0,030 a 0,115)[c]	0,136 (0,020)	0,064 (0,020)	0,072 (0,023 a 0,121)[h]
Alteração em relação à avaliação inicial na razão VEF_1/CVF pós-broncodilatador na Semana 12, média dos MQ (EP)	0,037 (0,004)	0,023 (0,004)	0,014 (0,005 a 0,023)[d]	0,030 (0,004)	0,013 (0,004)	0,017 (0,006 a 0,028)[i]
Alteração em relação à avaliação inicial na CVF pré-broncodilatador na Semana 12, média dos MQ (EP)	0,098 (0,022)	0,029 (0,022)	0,069 (0,016 a 0,121)[e]	0,083 (0,024)	0,018 (0,024)	0,066 (0,005 a 0,126)[j]

MQ = mínimos quadrados, EP = erro padrão, VEF_1 = volume expiratório forçado no 1º segundo, CVF = capacidade vital forçada
valor de [a]p < 0,0001, valor de [b]p = 0,0003 (todos estatisticamente significativos vs. placebo com ajuste para multiplicidade)
[c]valor-p nominal = 0,0010, [d]valor-p nominal = 0,0016, [e]valor-p nominal = 0,0103, valor de [f]p = 0,0001, valor de [g]p = 0,0182 (todos estatisticamente significativos vs. placebo com ajuste para multiplicidade), [h]valor-p nominal = 0,0042, [i]valor p-nominal = 0,0020, [j]valor p-nominal = 0,0327, [k]os resultados de eficácia no NOTUS para a alteração média em relação à avaliação inicial no VEF_1 pré-broncodilatador na Semana 52 são apresentados para 721 dos 935 pacientes que concluíram o período de tratamento de 52 semanas ou descontinuaram o estudo no momento da análise de dados.

Figura 28: Alteração média em relação à avaliação inicial no VEF_1 pré-broncodilatador (L) ao longo do tempo no BOREAS

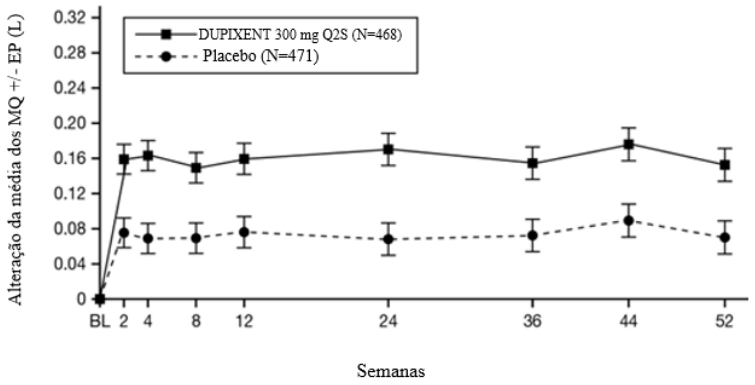
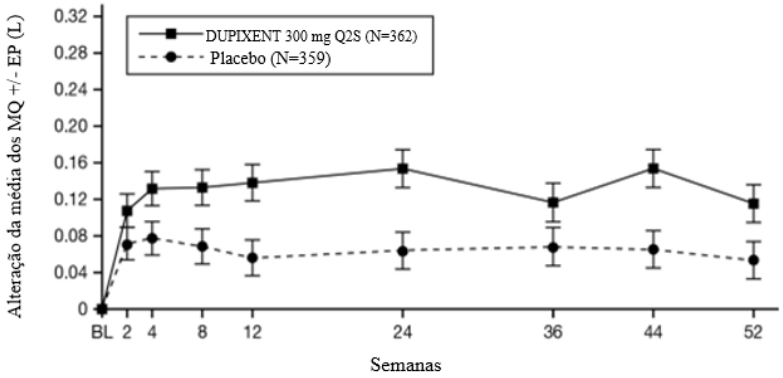


Figura 29: Alteração média em relação à avaliação inicial no VEF_1 pré-broncodilatador (L) ao longo do tempo no NOTUS[a]



[a]Os resultados de eficácia para a alteração média em relação à avaliação inicial no VEF_1 pré-broncodilatador ao longo do tempo são apresentados para 721 dos 935 participantes que concluíram o período de tratamento de 52 semanas ou descontinuaram o estudo no momento da análise de dados.

Na análise de subgrupo de pacientes com FeNO basal mais alto (≥ 20 ppb) no BOREAS (N = 383), o tratamento com DUPIXENT melhorou estatística e significativamente o VEF_1 pré-broncodilatador em relação à avaliação inicial na Semana 12 (alteração média dos MQ: 0,232 DUPIXENT vs. 0,108 placebo; diferença média dos MQ: 0,124 [IC de 95%: 0,045, 0,203]; p = 0,002) e na Semana 52 (alteração média dos MQ: 0,247 DUPIXENT vs. 0,120 placebo; diferença média dos MQ: 0,127 [IC de 95%: 0,042, 0,212]; p = 0,003) comparação com o grupo placebo. No NOTUS, foi observada uma melhora estatisticamente significativa em relação à avaliação inicial no subgrupo de pacientes com um FeNO basal mais alto (≥ 20 ppb) tratados com DUPIXENT em comparação com placebo na Semana 12 (N = 355; alteração média dos MQ: 0,221 DUPIXENT vs. 0,081 placebo; diferença média dos MQ: 0,141 [IC de 95%: 0,058, 0,223]; p = 0,001). O tratamento com DUPIXENT melhorou o VEF_1 pré-broncodilatador na Semana 52 no subgrupo de pacientes com FeNO basal mais alto (≥ 20 ppb) comparado com o grupo placebo no estudo NOTUS (N = 264; alteração média dos MQ: 0,176 DUPIXENT vs. 0,095 placebo; diferença média dos MQ: 0,081 [IC de 95%: -0,019, 0,181]), mas não atingiu significância estatística.

As melhoras na função pulmonar medidas pelo VEF_1 pré-broncodilatador foram observadas entre todos os subgrupos pré-definidos, incluindo idade, sexo, raça, perfil tabágico, contagem de eosinófilos no sangue, número de exacerbações no ano anterior (≤ 2, 3 e ≥ 4), Uso de CIS em dose alta na avaliação inicial e VEF_1 pós-broncodilatador previsto na avaliação inicial (< 50%, ≥ 50%). Em pacientes com enfisema, a melhora na função pulmonar medida pelo VEF_1 pré-broncodilatador foi consistente com a população geral.

Consistente com o mecanismo de ação do dupilumabe, observou-se um benefício do tratamento com dupilumabe em uma ampla população com inflamação do tipo 2, mas um maior benefício do tratamento com dupilumabe versus placebo foi observado em subgrupos de participantes com níveis mais elevados de biomarcadores de inflamação do tipo 2 (ou seja, FeNO e eosinófilos no sangue).

Resultados relatados pelo paciente
Em ambos os estudos, a qualidade de vida relacionada à saúde foi medida pela alteração da média dos MQ no Questionário Respiratório de São Jorge (SGRQ). No BOREAS na 52ª Semana foi observada melhora estatisticamente significativa na pontuação total do SGRQ dos pacientes tratados com DUPIXENT em comparação com aqueles pacientes do grupo placebo (alteração média dos MQ: -9,73 DUPIXENT vs. -6,37 placebo; diferença média dos MQ: -3,36 [IC de 95%: -5,46, -1,27]; p = 0,002). No NOTUS, DUPIXENT melhorou nominalmente a pontuação total do SGRQ na 52ª Semana em comparação com placebo (alteração média dos MQ: -9,82 DUPIXENT vs. -6,44 placebo; diferença média dos MQ: -3,37 [IC de 95%: -5,81, -0,93]; p = 0,007). Uma grande melhora na pontuação total do SGRQ em pacientes tratados com DUPIXENT foi observada já na 4ª Semana no BOREAS (primeira avaliação), e na 12ª Semana no NOTUS, as quais foram mantidas até a 52ª Semana (vide Figura 30 e 31). A taxa de responsivos foi significativamente maior para pacientes tratados com DUPIXENT (51%) em comparação com placebo (43%) no estudo BOREAS (razão de chances: 1,44; IC de 95%: 1,10, 1,89). Todavia, no estudo NOTUS, a taxa de responsivos foi numericamente maior para pacientes tratados com DUPIXENT (51%) em comparação com placebo (47%), mas não atingiu significância estatística (razão de chances: 1,16; IC de 95%: 0,86, 1,58). Foram observadas melhoras em todos os domínios individuais de sintomas, atividade e impactos do SGRQ nos pacientes tratados com DUPIXENT em comparação com aqueles manejados com placebo.

Figura 30: Alteração média em relação à avaliação inicial na pontuação total do SGRQ ao longo do tempo no estudo BOREAS

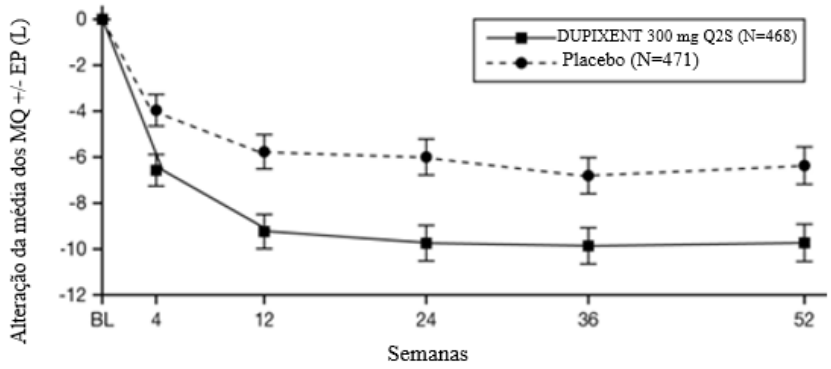
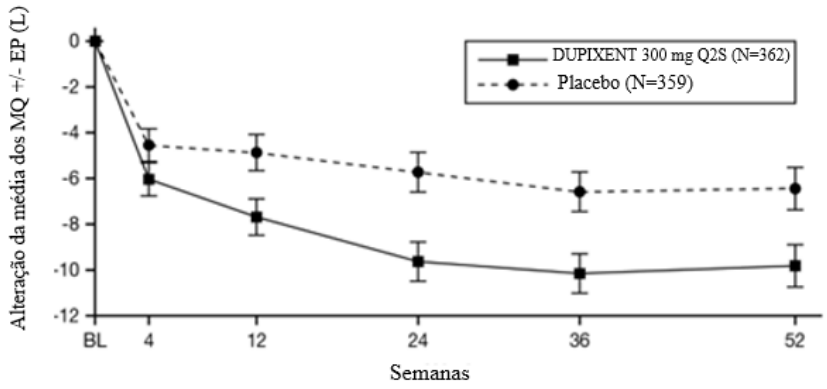


Figura 31: Alteração média em relação à avaliação inicial na pontuação total do SGRQ ao longo do tempo no NOTUS



No BOREAS, DUPIXENT melhorou significativamente os sintomas respiratórios gerais em comparação com placebo, conforme medido pela alteração média dos MQ em relação à avaliação inicial na pontuação total do escore de sintomas da ERS: DPOC (E-SR:DPOC) na 52ª Semana (alteração média dos MQ: -2,69 DUPIXENT vs. -1,56 placebo; diferença média dos MQ: -1,14 [IC de 95%: -1,82, -0,45]; p = 0,001). Observou-se melhoras nos sintomas respiratórios gerais em pacientes tratados com DUPIXENT em comparação com placebo, conforme medido pela alteração semanal média em relação à avaliação inicial na pontuação total de E-SR:DPOC já a partir da Semana 1, que foram mantidas até a 52ª Semana (consulte a Figura 32). Melhoras consistentes foram observadas em todos os domínios individuais de E-SR:DPOC (tosse e escarro, falta de ar e sintomas relacionados ao tórax).

No NOTUS, DUPIXENT melhorou os sintomas respiratórios gerais em comparação com o placebo, conforme medido pela alteração média dos MQ em relação à avaliação inicial na pontuação total da E-SR:DPOC na Semana 52 (alteração média dos MQ: -2,39 DUPIXENT vs. -1,77 placebo; diferença média dos MQ: -0,62 [IC de 95%: -1,43, 0,19]), todavia não foi estatisticamente significativo (vide a Figura 33).

Figura 32: Alteração média em relação à avaliação inicial na pontuação total do E-SR:DPOC ao longo do tempo no estudo BOREAS

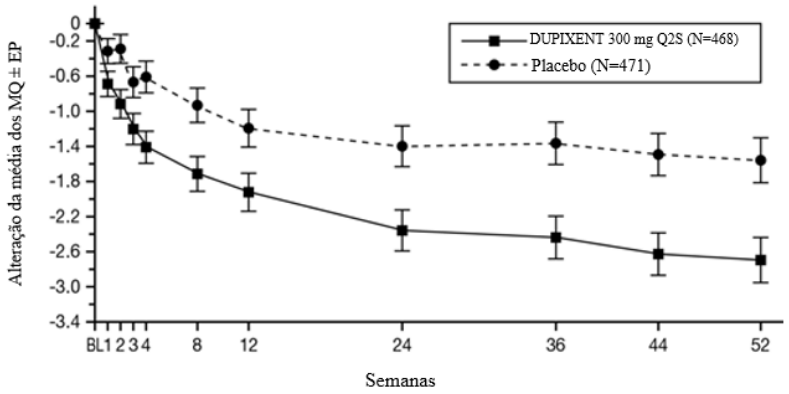
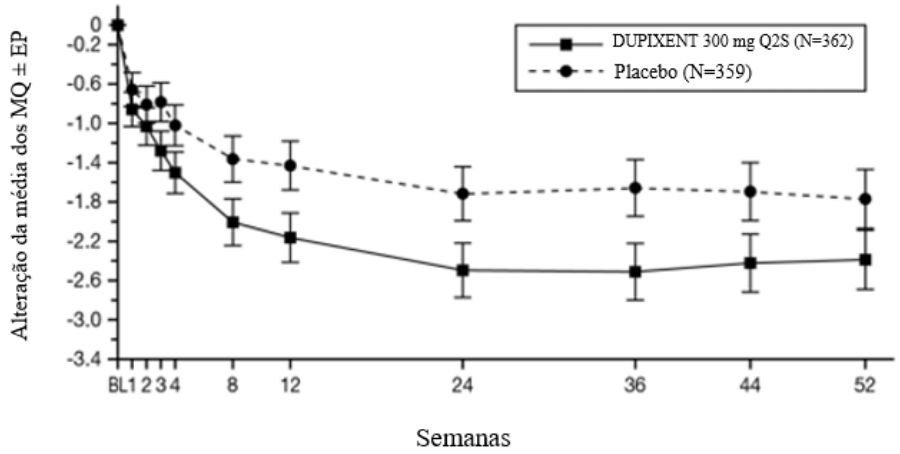


Figura 33: Alteração média em relação à avaliação inicial na pontuação total de E-SR:DPOC ao longo do tempo no estudo NOTUS



2.7 Urticária crônica espontânea (UCE)

O programa de desenvolvimento de urticária crônica espontânea (UCE) foi conduzido sob um protocolo mestre (CUPID). O Estudo CUPID A, estudo CUPID B e o estudo CUPID C foram três estudos randomizados, duplo-cegos, de grupos paralelos, multicêntricos, controlados por placebo, com duração de 24 semanas em pacientes adultos e pediátricos (Estudo A: 6 a 17 anos de idade, Estudo B: 12 a 17 anos de idade e Estudo C: 6 a 17 anos de idade). O Estudo A incluiu pacientes com UCE que eram sintomáticos apesar do uso de anti-histamínicos H1. O Estudo B incluiu pacientes com UCE que eram sintomáticos apesar do uso de anti- histamínicos H1 e eram respondedores inadequados ou intolerantes à terapia anti-IgE. Para os três estudos, DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas, DUPIXENT 200 mg a cada duas semanas ou placebo foram avaliados em pacientes adultos e pediátricos (12 a 17 anos de idade).

Estudo CUPID A e C

O Estudo CUPID A e o Estudo CUPID C incluíram 289 pacientes, dos quais 274 eram adultos, 10 eram pacientes pediátricos de 12 a 17 anos de idade e 5 eram pacientes pediátricos de 6 a 11 anos de idade, randomizados para receber DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas (N = 139), DUPIXENT 200 mg a cada duas semanas (N = 5) ou placebo (N = 145).

No estudo CUPID A e no Estudo CUPID C, a idade média foi de 43,1 anos, o peso mediano foi de 73 kg, 68,2% dos pacientes eram do sexo feminino, 57,1% eram brancos, 1,7% eram negros, 16,6% eram hispânicos ou latinos e 33,6% eram asiáticos.

A média dos escores de gravidade da coceira e de atividade da urticária semanais (ISS7 - escore de severidade da coceira - Itch Severity Score 7, UAS7 - escore de atividade da urticária - Urticaria Activity Score 7) na linha de base foram de 15,5 e 29,8, respectivamente, apesar do uso de um anti-histamínico H1. A maioria dos pacientes (70,3%) apresentou atividade grave de doença UCE na linha de base com uma pontuação UAS7 ≥28. O UCT (Teste de controle da urticária/Urticaria Control Test) basal médio foi de 4,5, correspondendo à urticária não controlada (UCT <12). O tempo médio da UCE relatado na inclusão entre os grupos de tratamento foi de 6,1 anos (com uma faixa geral de 1 a 60 anos).

O desfecho de eficácia primário foi a alteração em relação à linha de base na pontuação de gravidade da coceira ao longo de 7 dias (ISS7) na Semana 24. A pontuação ISS7 foi definida como a soma das pontuações diárias de gravidade da coceira (ISS) registradas na mesma hora do dia por um período de 7 dias, variando de 0 a 21.

O desfecho secundário principal foi a alteração em relação à linha de base na pontuação do escore da atividade da urticária ao longo de 7 dias (UAS7) na Semana 24. A gravidade da doença foi medida por uma pontuação semanal de atividade da urticária (UAS7, faixa de 0 a 42), que é um composta da pontuação semanal de gravidade da coceira (ISS7, faixa de 0 a 21) e da pontuação semanal de contagem de urticária (faixa de HSS7 - Weekly Hives Severity Score de 0 a 21). Os desfechos secundários adicionais incluíram a alteração em relação à linha de base na pontuação de gravidade da urticária ao longo de 7 dias (HSS7) e o teste de controle da urticária (UCT) na Semana 12 e Semana 24. A UCT é uma medida para avaliar o controle da urticária com base em 4 elementos de avaliação (gravidade do sintoma da urticária, frequência do tratamento insuficiente, comprometimento da qualidade de vida e controle geral da urticária), com um escore variando de 0 a 16. Os dados demográficos e as características da linha de base dos Estudos CUPID A e C são fornecidos na Tabela 30 abaixo.

Tabela 30: Dados demográficos e características da linha de base do estudo CUPID A

Parâmetro	**Estudo CUPID A (N=138)**	**Estudo CUPID C (N=151)**	**Agrupado (N=289)**
Idade (anos), média (DP)	41,3 (15,5)	44,7 (16,9)	43,1 (16,3)
% Masculino	34,1	29,8	31,8
IMC (kg/m^2), média (DP)	27,67 (6,47)	26,81 (6,16)	27,22 (6,31)
Duração da doença, média (DP)	5,7 (8,5)	6,5 (9,8)	6,1 (9,2)
Pontuação ISS7 linha de base, média (DP)	15,9 (4,0)	15,1 (3,8)	15,5 (3,9)
Pontuação UAS7 linha de base, média (DP)	31,3 (7,7)	28,3 (7,5)	29,8 (7,7)
Atividade grave de doença UCE (UAS7 ≥28)	70,3	59,6	64,7
Pontuação HSS7 linha de base, média (DP)	15,4 (4,3)	13,2 (4,7)	14,2 (4,7)
Pontuação UCT linha de base, média (DP)	3,7 (2,3)	5,2 (3,2)	4,5 (2,9)
IgE total linha de base (UI/ml,) mediana	101,0	107,3	103,0

Os resultados dos desfechos primários e secundários nos Estudos CUPID A e C são apresentados na Tabela 31.

Tabela 31: Resultados dos desfechos primários e secundários nos estudos CUPID A e C

	Estudo CUPID A			**Estudo CUPID C**		
	DUPIXENT (N=70)	**Placebo (N=68)**	**Diferença (95% CI) para DUPIXENT versus Placebo[b]**	**DUPIXENT (N=74)**	**Placebo (N=77)**	**Diferença (95% CI) para DUPIXENT versus Placebo[b]**
Desfecho primário						
Alteração em relação a linha de base no ISS7 na Semana 24[a]	-10,24 (0,91)	-6,01 (0,94)	-4,23 (-6,63, -1,84)	-8,64 (1,41)	-6,10 (1,40)	-2,54 (-4,65, -0,43)
Desfechos Secundários						

Alteração em relação à linha de base no UAS7 na Semana 24[a]	-20,53 (1,76)	-12,00 (1,81)	-8,53 (-13,16, -3,90)	-15,86 (2,66)	-11,21 (2,65)	-4,65 (-8,65, -0,65)
Alteração em relação à linha de base no HSS7 na Semana 24[a]	-10,28 (0,91)	-5,90 (0,93)	-4,38 (-6,78, -1,98)	-7,27 (1,32)	-5,11 (1,31)	-2,17 (-4,15, -0,19)
	DUPIXENT (N=70)	**Placebo (N=68)**	**Razão de chances (95% CI) para DUPIXENT versus Placebo[b]**	**DUPIXENT (N=74)**	**Placebo (N=77)**	**Razão de chances (95% CI) para DUPIXENT versus Placebo[b]**
Proporção de pacientes com UAS7 ≤ 6 na semana 24[a]	32 (45,7)	16 (23,5)	2,848 (1,301, 6,234)	30 (40,5)	18 (23,4)	3,137 (1,371, 7,176)
Proporção de pacientes com UAS7 = 0 na Semana 24[a]	22 (31,4)	9 (13,2)	2,908 (1,173, 7,209)	22 (29,7)	14 (18,2)	2,677 (1,127, 6,359)
Proporção de pacientes com uma redução clinicamente significativa (ISS7≥5) na Semana 24[a]	51 (72,9)	29 (42,6)	3,41 (1,60, 7,30)	52 (70,3)	40 (51,9)	2,51 (1,23, 5,11)

[a] Os valores apresentados são a alteração média dos mínimos quadrados (LS) em relação à linha de base (SE) para variáveis contínuas, número e porcentagem de respondedores para variáveis binárias.
[b] Diferença: é a diferença da média dos mínimos quadrados (LS) para variáveis contínuas e a razão de chances para variáveis binárias.

O tratamento com DUPIXENT levou a uma melhora ao longo do tempo no ISS7 e UAS7 durante o período de tratamento de 24 semanas (Figuras 34 e 35).

Figura 34: Alteração na média dos mínimos quadrados (LS) em relação à linha de base no ISS7 até a Semana 24 no Estudo CUPID A e no Estudo CUPID C- população ITT

CUPID A **CUPID C**

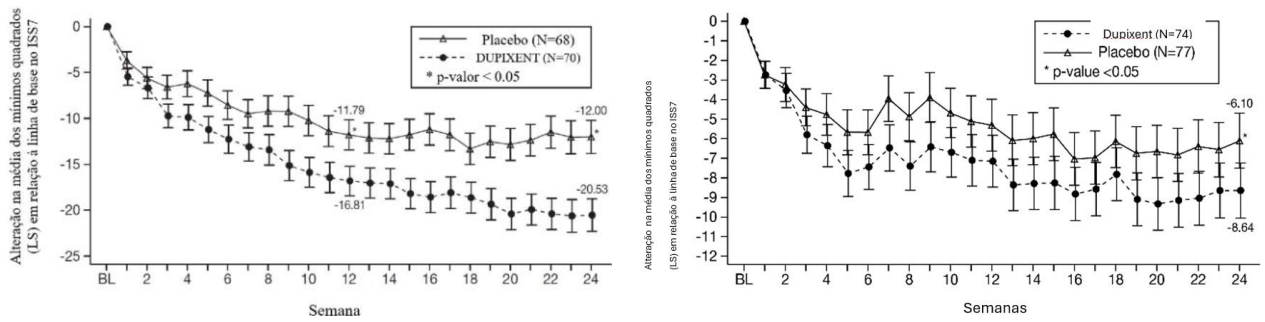
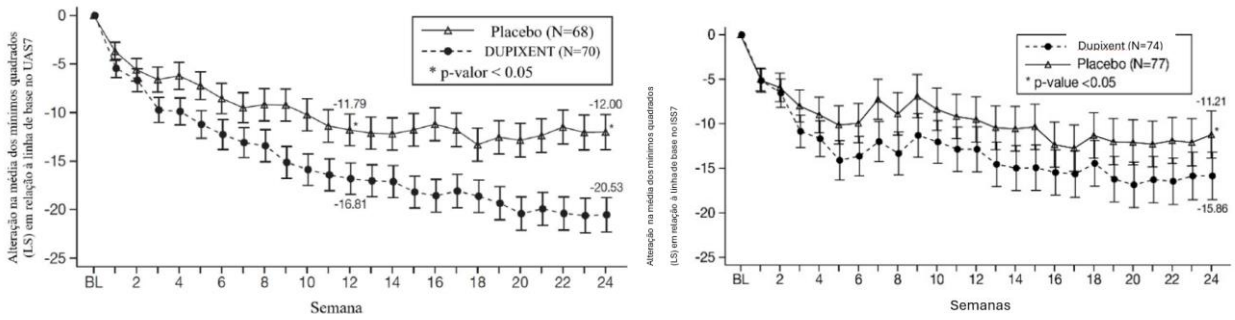


Figura 35: Alteração na média dos mínimos quadrados (LS) em relação à linha de base na UAS7 até a Semana 24 no Estudo CUPID A - na população ITT

CUPID A **CUPID C**



Uma melhora semelhante no HSS7 foi observada ao longo de 24 semanas.

As melhoras no ISS7 e UAS7 na Semana 24 foram consistentes, independentemente da IgE basal dos pacientes.

O DUPIXENT melhorou o controle geral da doença em comparação com o placebo, conforme medido pelo UCT (pontuação mais alta reflete maior controle da doença) na Semana 24 (diferença média do LS versus placebo de 2,84 [IC de 95%: 1,27: 4,40]) no estudo A e 0,93 [IC de 95%: -0,48: 2,34] no estudo C) e na Semana 12 (diferença média do LS versus placebo de 1,86 [IC de 95%: 0,35: 3,36]).

O Estudo A mostrou melhora estatisticamente significativa em ISS7 e UAS7 em relação à avaliação inicial na Semana 12 (diferença média dos MQ versus placebo de -2,37 [IC de 95%: (-4,60, -0,13) para ISS7 e -5,02 [IC de 95%: (-9,32, -0,72)] para UAS7, respectivamente. O Estudo C mostrou diferenças numéricas em ISS7 e UAS7 em relação à avaliação inicial na Semana 12 (diferença média de MQ versus placebo de -1,84 [IC de 95%: (-3,78, 0,10)] para ISS7 e -3,36 [IC de 95%: (-7,07, 0,36)] para UAS7. A proporção de pacientes com UAS7 ≤6 na Semana 12 foi de 34,3% e 31,1% para DUPIXENT e 17,6% e 16,9% para placebo [Razão de chances: Estudo A: 2,645 [IC de 95%: (1,154, 6,061); Estudo C: 2,676 [IC de 95%: (1,169, 6,125)] para os estudos A e C, respectivamente.

Estudo CUPID B

O estudo CUPID B avaliou a eficácia de DUPIXENT em pacientes com UCE que são respondedores inadequados (N=104) ou intolerantes (N=4) à terapia anti-IgE. Este estudo incluiu 108 pacientes com 12 anos de idade ou mais e teve os mesmos desfechos de eficácia que os Estudo A e Estudo C. O DUPIXENT não alcançou a uma significância estatística na redução do desfecho primário ISS7 na semana 24 (DUPIXENT -7,68, placebo -4,81, diferença de tratamento, -2,87), mas demonstrou melhoras nominalmente significativas para os desfechos secundários UAS7 e HSS7 na semana 24 (UAS7: DUPIXENT -14,37, placebo -8,54, diferença de tratamento -5,83; HSS7: DUPIXENT -6,64, placebo -3,63, diferença de tratamento -3,01).

2.8 Penfigoide bolhoso

A eficácia do DUPIXENT em adultos com penfigoide bolhoso (PB) moderado a grave foi avaliada em um estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, multicêntrico, controlado por placebo de 52 semanas (ADEPT; NCT04206553). Este estudo incluiu 106 indivíduos adultos com escore de atividade do Índice de Área de Doença do Penfigóide Bolhoso (BPDAI) ≥24 em uma escala de 0-360 e escore médio semanal de Pico de Prurido NRS ≥4 em uma escala de 0-10.

Neste estudo, os pacientes foram randomizados para receber DUPIXENT 600 mg por via subcutânea (duas injeções de 300 mg) no Dia 1, seguido de 300 mg a cada duas semanas (Q2W) ou placebo correspondente durante 52 semanas. Todos os pacientes também iniciaram um regime padrão de corticosteroides orais (prednisona ou prednisolona; 0,5 ou 0,75 mg/kg/dia) no Dia 1. Após alcançar o controle da atividade da doença durante 2 semanas, os corticosteroides orais (CSO) foram reduzidos gradualmente com o objetivo de os reduzir até a semana 16, desde que o controle da atividade da doença fosse mantido. Os pacientes que sofreram uma perda de controle da atividade da doença (formação de novas lesões e lesões existentes deixaram de cicatrizar) durante o desmame de CSO, ou que tiveram recidiva após o desmame, ou que utilizaram medicações de resgate foram considerados falhas ao tratamento. Durante a redução gradual dos CSO, foi permitido aos pacientes aumentar os seus CSO uma vez, sendo quaisquer aumentos subsequentes considerados terapia de resgate. Os pacientes puderam utilizar terapia de resgate durante o estudo com corticosteroides tópicos ou orais, corticosteroides sistêmicos, medicamentos imunossupressores não esteroidais ou medicamentos biológicos imunomoduladores. Foi permitido aos pacientes continuar o tratamento do estudo se utilizassem terapia de resgate como com corticosteroides tópicos ou orais.

As características demográficas e basais foram semelhantes entre os grupos de tratamento. Dos 106 indivíduos incluídos, a idade média foi de 71,3 anos; 53% eram do sexo feminino; 68% eram brancos, 2% eram negros ou afro-americanos e 15% eram asiáticos; 3% dos indivíduos se identificaram como hispânicos ou latinos. No início do estudo, 63% dos indivíduos tinham uso prévio de corticosteroide sistêmico para PB. O escore médio de Pico de Prurido NRS foi de 7,5 no período basal.
O desfecho primário foi a proporção de indivíduos que alcançaram remissão sustentada na Semana 36. Remissão sustentada foi definida como o alcance de remissão completa e descontinuação de corticosteroide oral (CSO) até a Semana 16, ausência de recidiva da doença desde o momento da conclusão da redução gradual do corticosteroide até a Semana 36, e ausência de terapia de resgate durante o período de tratamento duplo-cego de 36 semanas. Os desfechos secundários incluíram dose cumulativa total de OCS, proporção de indivíduos com redução do prurido definida como pelo menos uma melhora (redução) de 4 pontos no Pico de Prurido NRS, dentre outras.

Os resultados de eficácia do ADEPT estão apresentados na Tabela 32. A proporção de indivíduos que receberam terapia de resgate durante o período de tratamento de 36 semanas foi de 53% no grupo DUPIXENT e 79% no grupo placebo.

Tabela 32: Resultados de Eficácia do DUPIXENT na Semana 36 em Adultos com PB no estudo ADEPT

	DUPIXENT 300 mg Q2W + OCS (N=53)	**Placebo + CSO (N=53)**	**Diferença (95% IC) para DUPIXENT vs. Placebo**
Proporção de participantes que alcançaram remissão sustentada[a]	18.3%	6.1%	12.2% (-0.8, 26.1)
Proporção de participantes com melhora (redução) de ≥4 pontos na Escala Numérica de Pico de Prurido (Peak Pruritus NRS) em relação ao período basal	38.3%	10.5%	27.8% (11.6, 43.4)

[a]A remissão sustentada foi definida como o alcance da remissão completa e suspensão dos corticosteroides orais (CSO) até, no máximo, a Semana 16, ausência de recidiva da doença desde o momento da conclusão da redução gradual do corticosteroide até a Semana 36, e ausência de terapia de resgate durante o período de tratamento duplo-cego de 36 semanas.

A dose cumulativa mediana (mín, máx) de corticosteroides orais (CSO) na Semana 36 foi de 2,8 g (1,2; 22,7) no grupo DUPIXENT comparado a 4,1 g (1,5; 23,3) no grupo placebo.

2.9 Rinossinusite Fúngica Alérgica (RSFA)
A eficácia de DUPIXENT para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com 6 anos de idade ou mais com rinossinusite fúngica alérgica (RSFA) foi avaliada em um estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos e controlado por placebo (AIMS) em 62 pacientes adultos e pediátricos. Todos os pacientes apresentaram evidência de opacificação sinusal na TC sinusal de Lund Mackay (LMK) e 79% dos pacientes apresentaram opacificação de todos os seios paranasais. Os pacientes foram estratificados primeiro com base em sua idade (adultos versus adolescentes/crianças [≥ 6 anos de idade]). Os adultos foram adicionalmente estratificados por tempo desde a última cirurgia (≤ 2 anos [incluindo participantes não tratados anteriormente com cirurgia], >2 anos), padrão da doença (unilateral/bilateral na endoscopia na triagem) e país. O resgate com corticosteroides sistêmicos ou cirurgia foi permitido durante o estudo, a critério do investigador. No estudo AIMS, os pacientes foram randomizados 1:1 para receber DUPIXENT ou placebo por via subcutânea por 52 semanas. No grupo DUPIXENT, todos os pacientes adultos e pediátricos que pesavam >60 kg receberam 300 mg a cada 2 semanas; adolescentes e crianças que pesavam >30 kg a <60 kg receberam 200 mg a cada 2 semanas; e adolescentes e crianças que pesavam >15 kg e <30 kg receberam 300 mg a cada quatro semanas. Os dados demográficos e as características basais do AIMS são fornecidos na Tabela 33 abaixo.

Tabela 33: Dados demográficos e características basais de pacientes adultos no AIMS

Parâmetro	**AIMS (N=62)**
Idade média (anos) (DP)	39,8 (16)
Homem (%)	72,6
Branco, N (%)	27 (43,5)

Negro, N (%)	8 (12,9)
Asiático, N (%)	25 (40,3)
Pacientes com uso de corticosteroide sistêmico nos 2 anos anteriores N (%)	13 (27,7)
Pontuação[a] total (DP) média da TC do seio LMK, intervalo 0-24	17,9 (3,6)
Pontuação[a] média de congestão nasal (CN) (DP), intervalo 0-3	1,9 (0,9)
NPS[a] endoscópica bilateral média (DP), intervalo 0-8	5,2 (1,9)
PTS[a] média (SD), intervalo 0-9	5,5 (2,4)
Pontuação[a] média UPSIT (DP), intervalo 0-40	16,4 (10,1)
Pontuação[a] média de perda de olfato (manhã), (DP) intervalo 0-3	2,1 (1,1)
Pontuação[a] média total SNOT-22 (DP), intervalo 0-110	44,7 (22,1)
Média de eosinófilos no sangue (céls/mcL) (SD)	0,48 (0,30)
IgE total média IU/mL (DP)	1356,35 (1534,98)
Uma cirurgia sinonasal anterior nos últimos dois anos, N (%)	30 (48,4)
Asma comórbida, N (%)	29 (46,8)
Histórico de comorbidade alérgica, N (%)	50 (80,6)

[a] Pontuações mais altas indicam maior gravidade da doença
DP = desvio padrão; PPN = pontuação de pólipos nasais; CN = congestão/obstrução nasal; LMK = pontuação de Lund Mackay; PTS = pontuação total de sintomas; USPIT = teste de identificação de olfato da Universidade da Pensilvânia; SNOT-22 = teste de resultado sinonasal de 22 itens

O desfecho primário de eficácia foi a alteração em relação à avaliação inicial na opacificação sinusal avaliada pela pontuação da TC sinusal da LMK na Semana 52. A pontuação da TC do seio LMK avaliou a opacificação de cada seio usando uma escala de 0 a 2 (0 = normal; 1 = opacificação parcial; 2 = opacificação total) derivando uma pontuação máxima de 12 por lado e uma pontuação máxima total de 24 (pontuações mais altas indicam mais opacificação).

Os desfechos secundários incluíram alteração em relação à avaliação inicial na Semana 24 e Semana 52 na pontuação média mensal de congestão nasal (CN), pontuação de pólipos nasais (PPN) endoscópica e pontuação do teste de resultado sinonasal de 22 itens (SNOT-22). Os desfechos secundários também incluíram alteração em relação à avaliação inicial na opacificação sinusal avaliada pela pontuação da TC sinusal da LMK na Semana 24, pontuação PTS média mensal, pontuação do teste de identificação de olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT) e pontuação de perda de olfato.

Os desfechos secundários que avaliaram a alteração em relação à avaliação inicial na Semana 52 incluíram TC tridimensional do volume sinusal total e alteração percentual na IgE sérica total. A proporção de pacientes recebendo corticosteroides sistêmicos por qualquer motivo e/ou submetidos/planejando passar por cirurgia para RSFA (cirurgia sinonasal) foi avaliada como um desfecho secundário. A congestão nasal foi classificada diariamente pelos pacientes em uma escala de gravidade categórica de 0 a 3 (0 = nenhum sintoma; 1 = sintomas leves; 2 = sintomas moderados; 3 = sintomas graves). Para PPN, pólipos em cada lado do nariz foram classificados em uma escala categórica (0 = sem pólipos; 1 = pólipos pequenos no meato médio não atingindo abaixo da borda inferior do corneto médio; 2 = pólipos atingindo 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 direita e esquerda. O SNOT-22 inclui 22 itens avaliando sintomas, impacto social/emocional, produtividade e consequências do sono associadas ao impacto que a RSFA tem na qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) dos pacientes. A faixa da pontuação global é de 0 a 110, com uma pontuação mais alta indicando maior carga de saúde relacionada à rinossinusite. A pontuação PTS é a soma da congestão/obstrução nasal, diminuição/perda de olfato e rinorreia (média de secreção nasal anterior/posterior). A pontuação total varia de 0 a 9, com pontuações mais altas indicando maior gravidade geral dos sintomas. A pontuação UPSIT é usada para avaliar quantitativamente a função olfativa humana e varia de 0 a 40, sendo 40 a melhor pontuação possível. A perda do olfato foi pontuada reflexivamente pelo paciente todas as manhãs em uma escala de 0 a 3 (0 = nenhum sintoma, 1 = sintomas leves, 2 = sintomas moderados, 3 = sintomas graves). A TC tridimensional do volume sinusal total é uma medida

radiográfica do volume ocupado pela doença em todos os seios paranasais. Classificado em uma escala de 0 a 100%, onde uma pontuação mais alta é pior e indica maior volume ocupado pela doença.

Os resultados de eficácia para AIMS são apresentados na Tabela 34. Melhoras nas pontuações de CN e PPN em comparação com placebo foram observadas logo na primeira avaliação na semana 4 para CN e semana 12 para pontuações de PPN (consulte a Figura 36a e Figura 36b). Foram observadas melhoras nas pontuações de PTS e na gravidade da perda diária do olfato já na primeira avaliação na semana 4. Melhoras nas pontuações do USPIT e SNOT-22 em comparação com placebo foram observadas logo na primeira avaliação na semana 2 para UPSIT e na semana 12 para SNOT-22.

Tabela 34: Resultados dos desfechos primários e secundários no AIMS

	Estudo AIMS				
	Placebo (n=29)		**DUPIXENT (n=33)**		**Diferença média dos MQ vs. Placebo (95% CI)**
Desfecho Primário na Semana 52					
Pontuações	Avaliação inicial média	Alteração da média dos MQ	Avaliação inicial média	Alteração da média dos MQ	-7,36 (-9,38, -5,35)
Pontuação do exame de TC do seio LMK	18,45	-1,81	17,50	-9,17	
Desfecho Secundário na Semana 24					
Pontuações	Avaliação inicial média	Alteração da média dos MQ	Avaliação inicial média	Alteração da média dos MQ	
CN	2,05	-0,43	1,86	-1,30	-0,87 (-1,18, -0,56)
PPN	5,38	-0,80	5,12	-3,16	-2,36 (-3,31, -1,41)
Pontuação do exame de TC do seio LMK	18,45	-1,93	17,50	-7,38	-5,45 (-7,48, -3,43)
PTS	5,73	-1,26	5,33	-3,45	-2,18 (-3,04, -1,32)
UPSIT	17,19	4,41	15,75	8,87	4,46 (0,22, 8,71)
Perda de olfato	2,15	-0,39	1,97	-1,28	-0,89 (-1,29, -0,49)
SNOT-22	45,39	-11,63	44,18	-26,74	-15,11 (-25,15, -5,07)
Desfecho Secundário na Semana 52					
Pontuações	Avaliação inicial média	Alteração da média dos MQ	Avaliação inicial média	Alteração da média dos MQ	
NC	2,05	-0,17	1,86	-1,57	-1,40 (-1,77, -1,02)
PPN	5,38	-0,55	5,12	-3,32	-2,77 (-3,82, -1,72)
SNOT-22	45,39	-12,64	44,18	-29,94	-17,30 (-26,86, -7,74)

Exame de TC 3D do volume sinusal total	79,78	-5,73	76,81	-42,04	-36,31 (-45,59, -27,03)
Alteração % de IgE sérica total	1140,50	12,23	1551,32	-67,10	-79,32 (-152,65, -6,00)

Uma redução na pontuação indica melhora, exceto UPSIT, onde um aumento indica melhora.
LMK = pontuação de Lund Mackay; PPN = pontuação de pólipos nasais; CN = congestão/obstrução nasal; PTS = pontuação total de sintomas; UPSIT = teste de identificação de olfato da Universidade da Pensilvânia; SNOT-22 = teste de resultado sinonasal de 22 itens

Figura 36a: Alteração média dos MQ em relação à avaliação inicial na pontuação média mensal de congestão nasal (NC) até a Semana 52 em participantes com 6 anos de idade ou mais com AFRS (AIMS - população ITT)

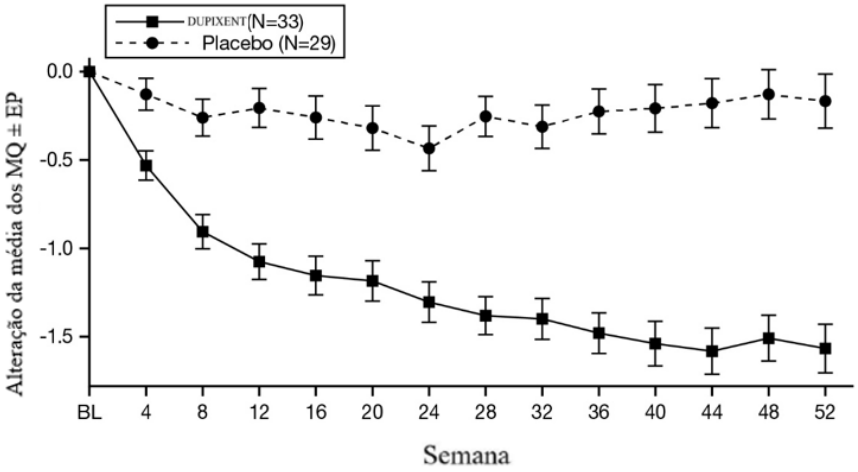
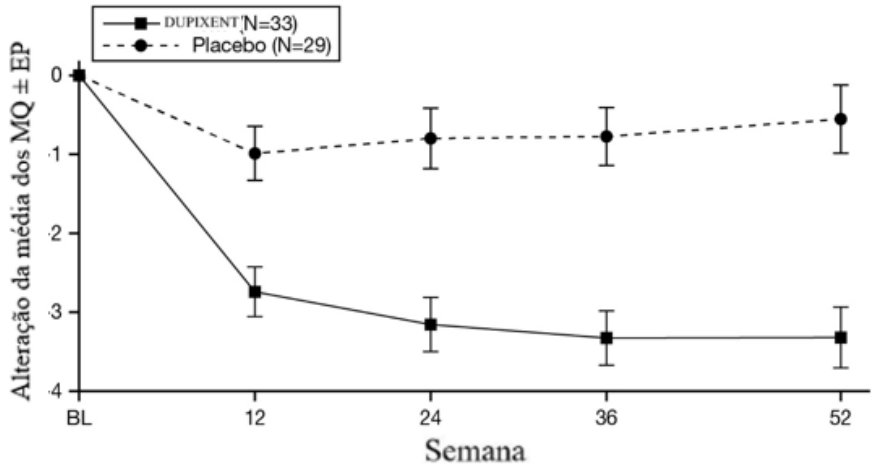


Figura 36b: Alteração média dos MQ desde a avaliação inicial na pontuação do pólipo nasal (PPN) até a Semana 52 em pacientes com 6 anos de idade ou mais com RSFA (AIMS - população ITT)



Entre os pacientes com RSFA, a proporção de pacientes recebendo corticosteroides sistêmicos por qualquer motivo e/ou submetidos/planejando se submeter a cirurgia sino nasal foi de 3,0% (1/33) no grupo do DUPIXENT e 31,0% (9/29) no grupo do placebo, resultando em uma diferença absoluta de -29,1 pontos percentuais (IC de 95%: -46,42 a -11,79). O tratamento com DUPIXENT foi associado a um risco 92% menor de receber corticosteroides sistêmicos e/ou ser submetido/planejar ser submetido a cirurgia sino nasal em comparação ao placebo (HR de: 0,079; IC de 95%: 0,0010 a 0,627).

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 anos de idade ou mais 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 de idade ou mais, 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. 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 VEF_1 (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 (≥ 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.

- Rinossinusite Crônica com pólipo nasal
A utilização de DUPIXENT em pacientes adolescentes de 12 a 17 anos de idade com RSCcPN é apoiada pela extrapolação da segurança e eficácia de estudos adequados e bem controlados em adultos com RSCcPN. Esta extrapolação é ainda apoiada pela similaridade consistente da segurança e eficácia dentro da doença entre pacientes adultos e adolescentes de 12 a 17 anos de idade observados na EoE, DA moderada a grave, e asma moderada a grave. Uma análise farmacocinética populacional apoia a utilização de DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas (Q2W) em pacientes adolescentes de 12 a 17 anos com RSCcPN (vide "2. RESULTADOS DE EFICÁCIA" e "3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS").

- Esofagite Eosinofílica
A segurança e a eficácia de DUPIXENT para o tratamento de EEo foram estabelecidas em pacientes pediátricos de 1 a 17 anos de idade. O uso de DUPIXENT nesta população é suportado por estudos adequados e bem controlados, e dados farmacocinéticos adicionais. Um total de 72 pacientes pediátricos de 12 a 17 anos de idade receberam DUPIXENT 300 mg a cada semana ou placebo por 24 semanas (TREET Parte A e Parte B). Destes, houve 37 pacientes tratados com DUPIXENT nas Partes A e B; 34 continuaram o tratamento com DUPIXENT 300 mg a cada semana por mais 28 semanas (Parte C do TREET). Um total de 71 pacientes pediátricos de 1 a 11 anos de idade recebeu DUPIXENT 100 mg a cada 2 semanas, 200 mg a cada 2 semanas, 300 mg a cada 2 semanas ou placebo por 16 semanas (EoE KIDS - Parte A). Destes, houve 37 pacientes tratados com DUPIXENT na Parte A, todos os quais continuaram o tratamento com esses regimes de DUPIXENT por mais 36 semanas (EoE KIDS Parte B). O uso de DUPIXENT em pacientes pediátricos de 1 a 11 anos de idade com EEo recebendo 200 mg a cada 3 semanas (≥5 a <15 kg) ou 300 mg a cada semana (≥40 kg), bem como em pacientes pediátricos de 12 a 17 anos de idade com peso corporal <40 kg nas mesmas doses classificadas por peso que pacientes pediátricos de 1 a 11 anos de idade, também é suportado por uma análise farmacocinética populacional [vide 3.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS]. A segurança e a eficácia de DUPIXENT em pacientes adultos e pediátricos foram semelhantes (vide "9. REAÇÕES ADVERSAS" e "2. RESULTADOS DE EFICÁCIA").

- Urticária crônica espontânea
A segurança e a eficácia do DUPIXENT para o tratamento de UCE foram estabelecidas em participantes pediátricos com 2 anos de idade ou mais. Um total de 12 adolescentes de 12 a 17 anos de idade e 5 crianças de 6 a 11 anos de idade com UCE foram incluídos no estudo CUPID A, B e C, que receberam doses de DUPIXENT 200 mg a cada duas semanas (30 kg a <60 kg), 300 mg a cada duas semanas (≥60 kg) ou placebo. Duas crianças de 6 a 11 anos de idade (ambas no grupo do DUPIXENT) descontinuaram o tratamento do estudo precocemente (Semana 4 e Semana 10) e dois adolescentes de 12 a 17 anos de idade (um em cada grupo de tratamento) descontinuaram o tratamento do estudo precocemente (semana 12 e semana 22). Um evento adverso foi relatado em um adolescente tratado com DUPIXENT. A eficácia de DUPIXENT para o tratamento da UCE em pacientes pediátricos de 2 a 17 anos de idade é baseada na segurança e eficácia em adultos com esse quadro clínico devido à similaridade da fisiopatologia, evolução da doença, resposta às terapias disponíveis e exposição consistente ao dupilumabe estabelecida por meio de modelagem farmacocinética. A segurança de DUPIXENT em pacientes pediátricos de 2 a 17 anos de idade com UCE é suportada pelas informações de segurança disponíveis da indicação pediátrica para Dermatite Atópica (DA). A dosagem recomendada em pacientes pediátricos com 2 anos de idade ou mais é baseada no peso corporal.
A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos com menos de 2 anos de idade com UCE não foram estabelecidas.

A eficácia de DUPIXENT para o tratamento de UCE em crianças de 2 a 11 anos é ainda apoiada pelo estudo PKM16982, que incluiu 15 pacientes que receberam 200 mg Q4W (N=1), 300 mg Q4W (N=6) ou 200 mg Q2W (N=8).
No estudo PKM16982, foi observada melhora numérica na atividade da urticária, medida por UAS7 modificado (mUAS7) na semana 24 em pacientes com doença moderada a grave (mUAS7 basal >/=16, N=9). A alteração em relação ao valor basal na semana 24 foi de -13,3 com um DP de 8,1.

- Rinossinusite Fúngica Alérgica
A segurança e a eficácia do DUPIXENT para o tratamento da RSFA foram estabelecidas em pacientes pediátricos com 6 anos de idade ou mais. O uso do DUPIXENT nesta indicação é apoiado por evidências de um estudo adequado e bem controlado (AIMS) em adultos e pacientes pediátricos com 12 anos de idade ou mais, com os seguintes dados adicionais:
• Dados farmacocinéticos (PK) em 3 pacientes pediátricos com 12 anos de idade ou mais com RSFA
• Dados de PK e segurança em pacientes pediátricos de 6 a 11 anos de idade em outras indicações.
A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos com menos de 6 anos de idade com RSFA não foram estabelecidas.

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-4Rα compartilhada pelos complexos de receptores IL-4 e IL-13. DUPIXENT inibe a sinalização da IL-4 através do receptor Tipo I (IL-4Rα/γc) e ambas as sinalizações IL-4 e IL-13 através do receptor Tipo II (IL-4Rα/IL-13Rα).
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 ≥ 150 células/mcL e/ou FeNO ≥ 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.

DPOC
Entre os indivíduos com DPOC, o tratamento com DUPIXENT diminuiu os biomarcadores tipo 2, incluindo FeNO, e IgE total em comparação ao placebo. Reduções em FeNO foram observadas já na 4ª Semana. Esses efeitos sobre os biomarcadores tipo 2 foram mantidos durante todo o tratamento com DUPIXENT.

Urticária Crônica Espontânea
Semelhante a outras indicações de DUPIXENT e consistente com a inibição da sinalização de IL-4 e IL-13, foi observado um declínio contínuo na IgE total nos estudos clínicos de UCE.

RSFA
Em pacientes com RSFA, o tratamento com DUPIXENT diminuiu os biomarcadores tipo 2, incluindo TARC ("Thymus and Activation-Regulated Chemokine") e IgE total em comparação com placebo. Isso é semelhante a outras indicações de DUPIXENT e consistente com a inibição da sinalização de IL-4 e IL-13.

Propriedades Farmacocinéticas
A farmacocinética do dupilumabe é semelhante em indivíduos com dermatite atópica, asma, RSCcPN, EEo, PN, DPOC, UCE, RSFA e PB.

Absorção
Após uma dose única subcutânea (SC) de 75-600 mg de dupilumabe, os tempos médios para a concentração máxima no soro ($t_{máx}$) foram de 3-7 dias. A biodisponibilidade absoluta de dupilumabe após uma dose SC é semelhante entre pacientes com DA, asma, RSCcPN, EEo, PN, DPOC, UCE, RSFA e PB, 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 (Q2S) e 55-80 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 ± 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.
Dos 938 pacientes com DPOC expostos a DUPIXENT, um total de 551 tinham 65 anos de idade ou mais, incluindo 116 pacientes com 75 anos de idade ou mais. A eficácia e a segurança nessa faixa etária foram semelhantes à população geral do estudo.
Dos 198 pacientes com UCE expostos ao DUPIXENT, um total de 30 tinha 65 anos de idade ou mais, incluindo 7 pacientes com 75 anos de idade ou mais. A eficácia e a segurança nessa faixa etária foram semelhantes à população geral do estudo.
Dos 33 pacientes com RSFA expostos ao DUPIXENT, um total de 5 tinham 65 anos de idade ou mais. A eficácia e a segurança nessa faixa etária foram semelhantes à população geral do estudo.
Dos 53 pacientes com PB expostos ao DUPIXENT, um total de 40 tinham idade igual ou superior a 65 anos, incluindo 22 pacientes com idade igual ou superior a 75 anos. Dez por cento dos pacientes com idade igual ou superior a 65 anos tratados com DUPIXENT apresentaram reação adversa de visão turva, em comparação com nenhum caso nos pacientes adultos 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 RSCcPN de 12 anos ou mais e em adultos com dermatite atópica, PN, DPOC, UCE,RSFA ou PB.
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 (≥ 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 (≥ 15 kg a < 30 kg) e 200 mg a cada 2 semanas (≥ 30 kg).
Para pacientes com EEo com 1 ano de idade ou mais, a dose recomendada é 200 mg a cada 2 semanas (≥ 15 kg a < 30 kg), 300 mg a cada 2 semanas (≥ 30 kg a < 40 kg) e 300 mg a cada semana (≥ 40 kg).
Para pacientes de 6 a 17 anos de idade com UCE, a dose recomendada é 300 mg a cada 4 semanas (15 kg a <30 kg), de 200 mg a cada 2 semanas (30 kg a <60 kg) ou 300 mg a cada 2 semanas (≥60 kg).
Para pacientes de 2 a 5 anos de idade com UCE, a dose recomendada é de 200 mg a cada quatro semanas (5 kg a <15 kg) e 300 mg a cada quatro semanas (15 kg a <30 kg).
Para pacientes de 6 a 17 anos de idade com RSFA, a dose recomendada é de 300 mg a cada 4 semanas (15 a <30 kg), 200 mg a cada 2 semanas (30 a <60 kg) e 300 mg a cada 2 semanas (≥60 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 anos de idade ou mais com dermatite atópica recebendo a dose de 200 mg (<60 kg) ou 300 mg (≥60 kg) a cada duas semanas, a concentração média mínima ± desvio padrão (DP) de dupilumabe no estado de equilíbrio foi 54,5 ± 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 (≥30 kg) ou 300 mg a cada 4 semanas (<30 kg), as concentrações médias mínimas ± desvio padrão (DP) no estado de equilíbrio foram 86,0 ± 34,6 mcg/mL e 98,7 ± 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 (≥15 a <30 kg) ou 200 mg (≥5 a <15 kg), as concentrações médias mínimas ± desvio padrão (DP) no estado de equilíbrio no estado de equilíbrio foram de 110 ± 42,8 mcg/mL e 109 ± 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 ± DP no estado de equilíbrio de dupilumabe foram 107 ± 51,6 mcg / mL e 46,7 ± 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 ≥ 30 kg). A concentração média ± DP no estado de equilíbrio foi de 58,4 ± 28,0 mcg/mL e 85,1 ± 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 ≥ 15 a < 30 kg e ≥ 30 a < 60 kg resultaram em estado de equilíbrio previsto de concentrações semelhantes às concentrações observadas de 200 mg a cada 2 semanas (≥ 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 ≥ 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
Não há estudos conduzidos em pacientes adolescentes de 12 a 17 anos de idade com RSCcPN.
Simulações para pacientes adolescentes de 12 a 17 anos de idade realizadas com um modelo farmacocinético da população previu concentrações médias mínimas de dupilumabe no estado estacionário de 98,8 ±42,8 mcg/ml para a dose subcutânea de dupilumabe de 300 mg a cada duas semanas (Q2W).

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 ≥ 40 kg foram incluídos no TREET Parte A e Parte B, recebendo 300 mg de dose semanal (QW). A média ± desvio padrão da concentração mínima de dupilumabe no estado de equilíbrio foi de 227 ± 95,3 mcg/mL.
Em um estudo clínico (EoE KIDS - Parte A), a farmacocinética de dupilumabe foi investigada em 36 pacientes pediátricos de 1 a 11 anos de idade com EEo recebendo dupilumabe [≥5 a <15 kg (100 mg a cada 2 semanas), ≥15 a <30 kg (200 mg a cada 2 semanas) e ≥30 a <60 kg (300 mg a cada 2 semanas)], média ± SD da concentração mínima de dupilumabe no estado de equilíbrio foi de 163±60,8 mcg/mL.
Simulações para pacientes pediátricos de 1 a 11 anos de idade foram conduzidas com um modelo farmacocinético populacional para prever as concentrações mínimas de dupilumabe no estado de equilíbrio, como segue: ≥ 5 a < 15 kg recebendo dupilumabe 200 mg a cada 3 semanas (207±84 mcg/ml); ≥ 15 a < 30 kg recebendo 200 mg cada 2 semanas. (170±78 mcg/ml); ≥ 30 a < 40 kg recebendo 300 mg a cada 2 semanas (158±63 mcg/ml); ou ≥ 40 kg recebendo 300 mg a cada semana (276±99 mcg/ml). As concentrações mínimas no estado de equilíbrio também foram simuladas para participantes adultos e pediátricos de 12 a 17 anos de idade e pesando entre ≥ 30 a < 40 kg recebendo 300 mg a cada 2 semanas (159±61 mcg/ml).

DPOC
DPOC normalmente não ocorre em crianças. A farmacocinética de dupilumabe não foi estudada em crianças (<18 anos de idade) com DPOC.

Urticária Crônica Espontânea
Adolescentes (12 a 17 anos de idade)
Um total de 12 adolescentes de 12 a 17 anos de idade com UCE foram incluídos nos Estudos CUPID A, B e C.
As concentrações mínimas observadas no estado de equilíbrio de 5 pacientes adolescentes com UCE que receberam DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas ou 200 mg a cada duas semanas por 24 semanas estavam dentro da faixa das concentrações mínimas no estado de equilíbrio em pacientes adultos com UCE que receberam DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas por 24 semanas.
Crianças (2 a 11 anos de idade)
Um total de 20 participantes pediátricos de 2 a 11 anos de idade com UCE foi incluído no CUPID (Estudo A e C) e no Estudo PKM16982, incluindo 18 participantes que receberam DUPIXENT 200 mg Q4W (5 a <15 kg), 300 mg Q4W (15 a <30 kg) ou 200 mg Q2W (30 a <60 kg). Na semana 24, a concentração mínima média ± DP em estado de equilíbrio foi de 91,1 ± 39,4 mcg/ml.
A farmacocinética em pacientes pediátricos (<2 anos de idade) com UCE não foi estabelecida.

Penfigoide Bolhoso
A farmacocinética de dupilumabe não foi estudada em crianças (<18 anos de idade) com PB.

RSFA
Um total de 6 pacientes pediátricos de 6 a 17 anos de idade com RSFA foi incluído no AIMS. As concentrações mínimas observadas em estado estável de 3 pacientes pediátricos de 12 a 17 anos de idade com RSFA que receberam DUPIXENT 200 mg a cada duas semanas (30 a <60 kg) ou 300 mg a cada duas semanas (>60 kg) estavam dentro da faixa de concentrações mínimas em estado estável em pacientes adultos com RSFA que receberam DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas.

DADOS DE SEGURANÇA NÃO CLÍNICOS
O dupilumabe não interage adequadamente com a IL-4Rα 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-4Rα de macacos e ratos.

Farmacologia animal
O dupilumabe se liga com alta afinidade ao IL-4Rα 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-4Rα 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-4Rα em ambas as espécies.
Nenhum efeito adverso foi observado em macacos utilizando anticorpos substitutos contra IL-4Rα 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-4Rα 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-4Rα do macaco, nenhuma anormalidade fetal foi observada com doses que saturam a IL-4Rα. 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-4Rα. 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-4Rα 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-4Rα, 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-4Rα 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-4Rα 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 ou exacerbações agudas de asma ou DPOC. 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, Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA), angioedema e reações de doença do soro ou semelhante à doença do soro. Um caso de PEGA foi relatado em um paciente adulto que participou do programa de desenvolvimento em penfigoide bolhoso.

Eventos relacionados à conjuntivite, ceratite e blefarite
Foram relatados eventos relacionados à conjuntivite, ceratite e blefarite com uso de DUPIXENT (vide "9. REAÇÕES ADVERSAS"), predominantemente em pacientes com dermatite atópica. Alguns pacientes relataram comprometimentos visuais transitórios ou contínuos e/ou complicações fibróticas (por exemplo, ectropion, simbléfaro levando à descontinuação do DUPIXENT e/ou intervenção cirúrgica. Os pacientes devem reportar novos sintomas oculares ou agravamento dos sintomas oculares ao seu médico. Os pacientes tratados com DUPIXENT que desenvolvem conjuntivite ou blefarite que não se resolve após tratamento padrão ou sinais e sintomas sugestivos de ceratite devem ser submetidos a exame oftalmológico imediato, conforme apropriado. Entre os sujeitos com PB, a frequência de conjuntivite e ceratite foi de 7,5% e 3,8% no grupo DUPIXENT e 0% e 0% no grupo placebo, respectivamente.

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 caraterísticas 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 infeções helmínticas ao inibir a sinalização IL-4/IL-13. Os pacientes com infeções 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 enterobíase foram reportados 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-4Rα) 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 Embriofetal
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-4Rα 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 ou do cirurgião dentista.

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.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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 2ºC e 8ºC). Proteger da luz. Não congelar. Não expor ao calor. Não agitar.

Depois de retirar a seringa ou caneta 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 ou caneta 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 ou canetas 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 anos de idade ou mais)

A dose recomendada de DUPIXENT em pacientes pediátricos e adolescentes de 6 anos ou mais está especificada na tabela 35 abaixo:

Tabela 35: Dose de DUPIXENT para administração subcutânea em pacientes pediátricos e adolescentes de 6 anos de idade ou mais 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 36.

Tabela 36: 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 rinossinusite crônica grave com pólipo nasal como comorbidade ou para pacientes pediátricos com idade entre 12 e 17 anos e pesando mais de 60 kg com RSFA como comorbidade ou adultos com RSFA 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 37 abaixo:

Tabela 37: Dose de DUPIXENT para administração subcutânea em pacientes pediátricos de 6 a 11 anos de idade com asma

Peso Corporal	Dose inicial* e Doses subsequentes
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 35.

8.3 Rinossinusite crônica com pólipo nasal
A dose recomendada de DUPIXENT para pacientes adultos e adolescentes a partir de 12 anos 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
Pacientes adultos e pediátricos com 1 ano de idade ou mais
A dose recomendada de DUPIXENT para pacientes adultos e pediátricos com 1 ano de idade ou mais está especificada na Tabela 38.

Tabela 38: Dose de DUPIXENT para administração subcutânea em pacientes adultos e pediátricos com 1 ano de idade ou mais com EEo

Peso Corporal	Dose
15 até menos de 30 kg	200 mg a cada 2 semanas
30 até menos de 40 kg	300 mg a cada 2 semanas
40 kg ou mais	300 mg a cada semana

8.6 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)
A dose recomendada de DUPIXENT para pacientes adultos é 300 mg administrados a cada duas semanas (Q2S).

8.7 Urticária Crônica Espontânea
Adultos
A dose recomendada de DUPIXENT para pacientes adultos é uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguida por 300 mg administrados a cada duas semanas.

Pacientes pediátricos (6 a 17 anos de idade)
A dosagem recomendada de DUPIXENT para pacientes pediátricos de 6 a 17 anos de idade está especificada na Tabela 39.
Tabela 39: Dosagem de DUPIXENT em pacientes pediátricos de 6 a 17 anos de idade com UCE

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

Pacientes pediátricos (2 a 5 anos de idade)
A dosagem recomendada de DUPIXENT para pacientes pediátricos de 2 a 5 anos de idade está especificada na Tabela 40.
Tabela 40: Dosagem de DUPIXENT em pacientes pediátricos de 2 a 5 anos de idade com UCE

Peso Corporal	Dose inicial [a] e Doses subsequentes
5 a menos de 15 kg	200 mg (uma injeção de 200 mg) a cada 4 semanas
15 a menos de 30 kg	300 mg (uma injeção de 300 mg) a cada 4 semanas

[a] Para pacientes pediátricos de 2 a 5 anos de idade com UCE, não é recomendada uma dose de ataque inicial.

8.8 Penfigoide Bolhoso
A dose recomendada de DUPIXENT para pacientes adultos é uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg) seguida por 300 mg administrados a cada duas semanas

Corticosteroides Orais Concomitantes:

Utilize o DUPIXENT em combinação com um esquema de redução gradual de corticosteroides orais. Uma vez que o controle da doença tenha sido alcançado, reduza gradualmente os corticosteroides e, em seguida, continue o DUPIXENT em monoterapia. Em caso de recidiva, os corticosteroides podem ser adicionados se clinicamente indicado.

8.9 Rinossinusite Fúngica Alérgica
Adultos
A dosagem recomendada de DUPIXENT para pacientes adultos é de 300 mg administrados a cada duas semanas (Q2W).

Pacientes pediátricos (6 a 17 anos de idade)
A dosagem recomendada de DUPIXENT para pacientes pediátricos de 6 a 17 anos de idade está especificada na Tabela 40.

Tabela 40: Dosagem de DUPIXENT em pacientes pediátricos de 6 a 17 anos de idade com RSFA

Peso Corporal	Dose recomendada
15 a menos de 30 kg	300 mg a cada 4 semanas
30 a menos de 60 kg	200 mg a cada 2 semanas
60 kg ou mais	300 mg a cada 2 semanas

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, administre a dose iniciando um novo esquema a partir desta nova data.
Se uma dose a cada 3 semanas ou 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 de DUPIXENT não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com dermatite atópica com menos de 6 meses de idade (vide "3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS – Populações especiais").
- Asma
A segurança e eficácia de DUPIXENT não foram estabelecidas em crianças com asma grave com menos de 6 anos de idade .
- Rinossinusite crônica com pólipo nasal
Normalmente, a RSCcPN não ocorre em crianças. A segurança e eficácia de DUPIXENT não foram estabelecidas em pacientes pediátricos, menores de 12 anos, com RSCcPN.
- Prurigo Nodular (PN)
A PN raramente ocorre em crianças. A segurança e eficácia de DUPIXENT não foram estabelecidas em pacientes pediátricos (< 18 anos de idade) com PN..
- Esofagite Eosinofílica (EEo)
A segurança e eficácia de DUPIXENT não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com EEo com menos de 1 ano de idade.
- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)
DPOC normalmente não ocorre em crianças. A segurança e eficácia de DUPIXENT não foram estabelecidas em pacientes pediátricos (< 18 anos de idade) com DPOC.
- Urticária crônica espontânea (UCE)
A segurança e a eficácia de DUPIXENT não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com UCE com menos de 2 anos.
- Rinossinusite Fúngica Alérgica
A segurança e a eficácia de DUPIXENT não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com RSFA com menos de 6 anos .
- Penfigoide Bolhoso (PB)

O PB normalmente não ocorre em crianças. A segurança e eficácia de DUPIXENT não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com PB. O PB é predominantemente uma doença de pacientes adultos. (vide "3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS – Propriedades farmacocinéticas").

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 grave.

Peso corpóreo
Não é recomendado ajuste de dose com base no peso corpóreo em pacientes com asma e RSCcPN com 12 anos de idade ou mais e em adultos com dermatite atópica, PN, DPOC, RSFA ou PB.
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 (≥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 (≥ 15 kg a < 30 kg) e 200 mg a cada 2 semanas (≥ 30 kg).
Para pacientes com EEo com 1 ano de idade ou mais, a dose recomendada é de 200 mg a cada 2 semanas (≥ 15 kg a < 30 kg), 300 mg a cada 2 semanas (≥ 30 kg a < 40 kg) e 300 mg a cada semana (≥ 40 kg).
Para pacientes de 6 a 17 anos de idade com UCE, a dose recomendada é de 300mg 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 (≥ 60 kg).
Para pacientes de 2 a 5 anos de idade com UCE, a dose recomendada é de 200 mg a cada quatro semanas (5 kg a <15 kg) e 300 mg a cada quatro semanas (15 kg a <30 kg).
Para pacientes de 6 a 17 anos de idade com RSFA, a dose recomendada é de 300 mg a cada 4 semanas (15 a <30 kg), 200 mg a cada 2 semanas (30 a <60 kg) e 300 mg a cada 2 semanas (≥60 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 pacientes com DA, asma, PN, UCE e PB que recebem uma dose inicial de 600 mg, administrar cada uma das duas injeções de DUPIXENT 300 mg em diferentes locais de injeção.

Para pacientes com DA, asma e UCE que recebem uma dose inicial de 400 mg, administrar cada uma das duas injeções de DUPIXENT 200 mg em diferentes locais de injeção.

A caneta preenchida de DUPIXENT se destina ao uso em pacientes adultos e pediátricos acima de 2 anos de idade.
A seringa preenchida de DUPIXENT se destina ao uso em pacientes adultos e pediátricos acima de 06 meses de idade.

A caneta preenchida de DUPIXENT não se destina ao uso em crianças com menos de 02 anos de idade.

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. Em crianças acima de 12 anos de idade, é recomendado que DUPIXENT seja administrado por um adulto ou sob a supervisão de um adulto. Em crianças entre 6 meses e 12 anos de idade, DUPIXENT deve ser administrado sob a supervisão de um cuidador. 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 ou caneta 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 (Vide "2 RESULTADOS E EFICÁCIA). . Em termos decomorbidades 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 41: Reação adversa identificada de DUPIXENT com a inclusão do estudo CAFÈ no grupo de população de segurança

	Análise dos dados de 16 semanas[1]		Análise dos dados de 52 semanas[1]	
Reação adversa	**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)

[1] 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 a17 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%), rinossinusite crônica (17,3%), pólipo nasal (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 42 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 42: Reações adversas ocorridas em ≥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 [a]	20 (4,5%)	6 (2,1%)
Conjuntivite	6 (1,4%)	0 (0%)

[a] 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) (Vide "2 RESULTADOS E EFICÁCIA). 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 43 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 43: Reações Adversas Ocorrendo em ≥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 [a]	6 (4%)	2 (1%)

[a] 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 44 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 44: 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 [a]	15 (12,3%)	4 (3,4%)

[a] O conjunto de reações no local da injeção inclui inchaço e hematomas no local da injeção

9.6 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Um total de 1874 pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) foram avaliados em dois estudos randomizados, duplo-cegos, multicêntricos, de grupos paralelos, controlados por placebo com um período de tratamento de 52 semanas (BOREAS e NOTUS). Em ambos os estudos, os pacientes foram randomizados para receber 300 mg de DUPIXENT Q2S ou placebo correspondente.

A proporção de participantes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 3% no grupo de placebo e 3% no grupo de DUPIXENT 300 mg Q2S.

A Tabela 45 resume as reações adversas que ocorreram a uma taxa de pelo menos 2% em pacientes tratados com DUPIXENT e a uma taxa mais alta do que em seu respectivo grupo comparador no BOREAS e no NOTUS.

Tabela 45: Reações adversas que ocorreram em ≥2% do grupo DUPIXENT no BOREAS e no NOTUS e superiores ao placebo (agrupamento de segurança)

Reação Adversa	BOREAS e NOTUS	
	DUPIXENT 300 mg Q2S N=938 n (%)	Placebo N=934 n (%)
Reações no local da injeção [a]	23 (2,5%)	4 (0,4%)

[a] As reações no local da injeção incluem reação no local da injeção, eritema, hematomas, tumefação, erupção cutânea, dor, dermatite e prurido.

9.7 Urticária crônica espontânea

Um total de 392 pacientes adultos e pediátricos de 12 a 17 anos de idade com UCE foi avaliado em três estudos randomizados, duplo-cegos, de grupos paralelos, multicêntricos, controlados por placebo, de 24 semanas de tratamento, Estudo A, Estudo B e Estudo C, conduzidos sob um protocolo mestre (CUPID). Outros 2 pacientes pediátricos (Estudo A) e 3 pacientes pediátricos (Estudo C) de 6 a 11 anos de idade também foram incluídos no Estudo A e Estudo C. O agrupamento de segurança consistiu em 397 pacientes no Estudo A, B e C que receberam DUPIXENT 200 mg a cada suas semanas, DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas ou placebo.

Na análise de segurança agrupada, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 2,5% do grupo placebo e 1% do grupo DUPIXENT 200 mg a cada duas semanas ou DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas.

A Tabela 46 resume as reações adversas que ocorreram em uma taxa de pelo menos 2% de pacientes tratados com DUPIXENT e a uma taxa mais elevada do que em seu respectivo grupo comparador no Estudo CUPID A, B e C.

Tabela 46: Reações adversas que ocorreram em ≥ 2% no grupo DUPIXENT nos estudos CUPID A, B e C em relação ao placebo (agrupamento de segurança)

	Estudos CUPID A, B e C	
Reação adversa	**DUPIXENT 200 mg a cada 2 semanas ou 300 mg a cada 2 semanas N=198 n (%)**	**Placebo N=199 n (%)**
Reações no local da injeção[a]	20 (10,1%)	16 (8,0%)

[a]O grupo de reações no local da injeção inclui dermatite no local da injeção, eritema no local da injeção, hematoma no local da injeção, tumefação no local da injeção, dor no local da injeção, prurido no local da injeção, reação no local da injeção, inchaço no local da injeção.

Um total de 15 pacientes pediátricos de 2 a 11 anos de idade com UCE foi avaliado em um estudo multicêntrico, de grupo único e de 24 semanas para investigar a farmacocinética e a segurança de DUPIXENT. A segurança de DUPIXENT foi avaliada em 15 crianças de 2 a 11 anos de idade com UCE incluídas no estudo PKM16982. Esses dados foram geralmente consistentes com o perfil de segurança de pacientes com UCE tratados com DUPIXENT.

9.8 Penfigoide Bolhoso

Um total de 106 pacientes adultos com penfigoide bolhoso (PB) foi avaliado num ensaio randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, multicêntrico, controlado por placebo (ADEPT) de 52 semanas. Dos 106 pacientes randomizados, todos receberam pelo menos uma dose de DUPIXENT ou placebo. No momento da análise, todos os pacientes tinham concluído a Semana 36 ou interrompido antes da Semana 36; 65 pacientes tinham concluído a Semana 52 e 23 tinham interrompido antes da Semana 52.

A Tabela 47 resume as reações adversas que ocorreram em pelo menos 5% dos pacientes tratados com DUPIXENT e a uma taxa mais elevada do que o placebo no estudo ADEPT.

Tabela 47: Reações adversas que ocorreram em ≥5% dos pacientes adultos com PB tratados com DUPIXENT no ADEPT e superiores ao placebo

	Estudo ADEPT	
Reação adversa	**DUPIXENT[a] 300 mg a cada 2 semanas N=53 n (%)**	**Placebo[a] N=53 n (%)**
Conjuntivite	4 (7,5%)	0%
Artralgia	5 (9%)	3 (6%)
Visão borrada	4 (8%)	0%
Infecção viral – Herpes[b]	3 (6%)	0%
Ceratite	2 (4%)	0%

[a]Em combinação com um curso decrescente de corticosteroides orais

[b]As infecções virais por herpes incluem herpes simples e herpes zoster

Um caso de Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA) foi reportado em 1 paciente com PB tratado com DUPIXENT, em comparação com 0 pacientes no grupo placebo.

9. 9 Rinossinusite Fúngica Alérgica

Um total de 62 pacientes, incluindo 56 adultos e 6 pacientes pediátricos de 6 a 17 anos de idade, com rinossinusite fúngica alérgica (RSFA) foi avaliado em um estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos e controlado por placebo (AIMS) com um período de tratamento de 52 semanas. A população de segurança recebeu um regime de dosagem, baseado no peso, de DUPIXENT ou placebo. A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 3,6% para o grupo do placebo e 3% para o grupo DUPIXENT. Não foram identificadas reações adversas no AIMS.

9.10 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. Uma reação adversa adicional de hematoma no local da injeção foi relatada em EEo e na DPOC. Reações adversas adicionais de endurecimento no local da injeção e dermatite no local da injeção foram relatadas na DPOC e UCE. Reações adversas adicionais de erupção cutânea no local da injeção foram relatadas na DPOC e hematoma no local da injeção foram relatados na UCE. 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.

Nos estudos de DPOC (BOREAS e NOTUS), a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 3% do grupo dupilumabe 300 mg Q2S e 3% do grupo placebo.

No agrupamento de segurança da UCE (estudos CUPID A, CUPID B e CUPID C), a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 1% do grupo dupilumabe 300 mg Q2W e 2,5% do grupo placebo.

No estudo AIMS, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 3,6% para o grupo placebo e 3% para o grupo DUPIXENT.

No estudo ADEPT, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a acontecimentos adversos foi de 3,8% do grupo de DUPIXENT 300 mg Q2W e de 9,4% do grupo do placebo.

Lista tabulada de reações adversas

Os dados de segurança de dupilumabe apresentados na Tabela 48 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 48 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 48. 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.

9.11 População Pediátrica

1. Dermatite atópica

- Adolescentes (12 anos de idade ou mais)

A segurança de DUPIXENT foi avaliada em um estudo com 250 pacientes de 12 anos de idade ou mais 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 ≥ 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.

3. Esofagite Eosinofílica

- Adolescentes (12anos de idade ou mais)

A segurança de DUPIXENT foi avaliada em 99 adolescentes de 12 anos de idade ou mais com EEo que foram incluídos nos estudos TREET (Partes A e B). O perfil de segurança observado foi semelhante ao observado em adultos.

- Pacientes pediátricos (1 a 11 anos de idade)

A segurança de DUPIXENT foi avaliada em um estudo com 101 pacientes de 1 a 11 anos de idade com EEo (EoE KIDS Parte A). O perfil de segurança de DUPIXENT nesses pacientes até a Semana 16 foi semelhante ao perfil de segurança observado em pacientes adultos e adolescentes de 12 a 17 anos de idade com EEo.
Os pacientes que concluíram a Parte A tiveram a opção de se inscrever em um período de extensão de tratamento ativo de 36 semanas (Parte B do EoE-KIDS). O perfil de segurança de DUPIXENT até a Semana 52 foi semelhante ao perfil de segurança observado na Semana 16.

4. Urticária crônica espontânea

- Adolescentes (12 a 17 anos de idade)

A segurança de DUPIXENT foi avaliada em 12 adolescentes de 12 a 17 anos de idade com UCE incluídos no CUPID (Estudo A, B e C). Um evento adverso foi relatado em um adolescente tratado com DUPIXENT.

- Pacientes pediátricos (2 a 11 anos de idade)

A segurança de DUPIXENT foi avaliada em um total de 18 participantes de 2 a 11 anos de idade no CUPID (Estudo A e C) e Estudo PKM16982. Esses dados foram geralmente consistentes com o perfil de segurança de participantes com UCE tratados com DUPIXENT.

9.12 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 (12anos de idade ou mais)

A segurança a longo prazo de DUPIXENT foi avaliada em um estudo de extensão aberto em pacientes com idades entre 12 anos ou mais 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 anos ou mais 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 em adultos e adolescentes com 12 anos de idade ou mais (TREET, Parte C) e em pacientes pediátricos de 1 a 11 anos de idade (EoE KIDS – Parte B) foi geralmente consistente com o perfil de segurança observado na Semana 24 nas Partes A e B do estudo TREET, e na Semana 16 no estudo EoE KIDS Parte A.

9.13 Reações adversas específicas
Reações de hipersensibilidade
Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, PEGA, angioedema, eritema multiforme e doença do soro ou reações semelhantes à doença do soro (ver secções “4. CONTRAINDICAÇÕES”).

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 pacientes-ano) e em 0% do grupo placebo (0 por 100 pacientes-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 pacientes-ano) e em 0% do grupo placebo + CST (0 por 100 pacientes-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). Em pacientes com PB, os acontecimentos relacionados com conjuntivite e queratite ocorreram mais frequentemente no grupo de DUPIXENT (8% e 4%) do que no grupo do placebo (0% e 0%), respectivamente. Entre os pacientes com asma e DPOC, 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, PN, EEo e UCE. (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Entre os pacientes com EEo e UCE, a frequência de conjuntivite foi baixa e semelhante entre os grupos dupilumabe e placebo.
Não houve casos de conjuntivite ou ceratite relatados no programa de desenvolvimento da RSFA.

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 que receberam placebo nas indicações de dermatite atópica, asma, RSCcPN e DPOC. 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 ou RSFA.
Em pacientes tratados com PB tratados com DUPIXENT no ADEPT, todos os quais receberam tratamento de base com corticosteroides orais (CSO), a média e a mediana de eosinófilos diminuíram (1.022 cels/mcL e 485 cels/mcL) e permaneceram abaixo do valor basal durante o tratamento do estudo.
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.
Em participantes adultos, adolescentes e pediátricos com UCE (Estudo A, Estudo B e Estudo C do CUPID) tratados com DUPIXENT, não foi observado um aumento em relação à avaliação inicial na contagem de eosinófilos séricos em comparação ao placebo na Semana 12 e foi observado um leve aumento durante o tratamento do estudo.
Em participantes pediátricos com UCE (PKM16982) tratados com DUPIXENT, não foi observado nenhum aumento na contagem de eosinófilos séricos na semana 24 em relação à avaliação inicial.
Em DPOC, a incidência de eosinofilia decorrente do tratamento (≥500 células/µL) foi maior no grupo DUPIXENT do que no grupo placebo; nenhum dos casos foi associado a sintomas clínicos. Nas indicações de dermatite atópica, asma, RSCcPN e UCE, a incidência de eosinofilia emergente do tratamento (≥500 células/mcL) foi semelhante nos grupos DUPIXENT e placebo. Em PN e EEo, a incidência de eosinofilia emergente do tratamento (≥500 células/mcL) foi menor no grupo DUPIXENT do que no placebo. A eosinofilia emergente do tratamento (≥5.000 células/mcL) foi observada em <3% dos pacientes tratados com DUPIXENT e em <0,5% dos pacientes que receberam placebo (estudos SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST e VOYAGE, SINUS-24, SINUS-52, TREET Partes A e B PRIME e PRIME2, BOREAS e NOTUS, CUPID A, B e C).
No PB, a incidência de eosinofilia emergente do tratamento (≥1000 células/mcL) foi superior com DUPIXENT do que no grupo do placebo; nenhum dos casos foi associado a sintomas clínicos. Eosinofilia emergente do tratamento (≥5.000 células/mcL) foi relatada em 0% dos pacientes tratados com DUPIXENT e em 1,9% dos pacientes tratados com placebo. A eosinofilia emergente do tratamento (≥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, EEo, DPOC e RSFA, 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 com DUPIXENT (32,0%) em comparação ao placebo (24,8%) no grupo de segurança para estudos EEo TREET (Partes A e B). A incidência geral de infecções foi numericamente maior

no placebo (41,2%) em comparação com DUPIXENT (35,8%) no estudo EoE KIDS (Parte A). No pool de segurança para o estudo EoE TREET (Partes A e B), infecções graves foram relatadas em 0,5% dos pacientes tratados com DUPIXENT e 0% dos pacientes tratados com placebo. Nenhuma infecção séria foi relatada no estudo EoE KIDS (Parte A). Infecções do trato respiratório superior compostas por vários termos, incluindo, mas não limitado a COVID-19, sinusite e infecção do trato respiratório superior, foram numericamente superiores com DUPIXENT (17,2%) em comparação com placebo (10,3%) no estudo EoE TREET (Partes A e B). Uma diferença numericamente menor nas infecções gerais do trato respiratório superior (26,9% DUPIXENT vs. 20,6% placebo) foi observada no estudo EoE KIDS (Part A).
Não foi observado aumento na incidência geral de infecções com DUPIXENT em comparação com placebo no agrupamento de segurança para estudos clínicos de DPOC. Infecções sérias foram relatadas em 4,9% dos pacientes tratados com DUPIXENT e 4,8% dos pacientes tratados com placebo.
Não foi observado aumento na incidência geral de infecções com DUPIXENT em comparação ao placebo no agrupamento de segurança dos estudos clínicos de UCE (Estudo CUPID A, B e C). No agrupamento de segurança, infecções graves foram relatadas em 0,5% dos pacientes tratados com DUPIXENT e 0,5% dos pacientes tratados com placebo. No PKM16982, não foram observadas infecções sérias em pacientes tratados com DUPIXENT.
Nenhum aumento foi observado na incidência geral de infecções com DUPIXENT em comparação com placebo no estudo clínico de RSFA. Infecções sérias foram relatadas em 0% dos pacientes tratados com DUPIXENT e em 3,6% dos pacientes tratados com placebo.
Não foi observado qualquer aumento na incidência global de infeções com DUPIXENT em comparação com placebo no estudo clínico de PB. Foram relatadas infeções graves em 5,7% dos pacientes tratados com DUPIXENT e 7,5% 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 e 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 5% dos pacientes com UCE que receberam DUPIXENT 200 mg a cada 2 semanas ou 300 mg a cada 2 semanas durante 24 semanas desenvolveram anticorpos contra DUPIXENT; aproximadamente 1% exibiu respostas persistentes de ADA e aproximadamente 1% apresentou anticorpos neutralizantes.
Nenhum paciente pediátrico de 2 a 11 anos de idade com UCE que recebeu DUPIXENT 200 mg a cada 4 semanas, 300 mg a cada 4 semanas ou 200 mg a cada 2 semanas por 24 semanas desenvolveu uma resposta positiva para ADA ao DUPIXENT.
Aproximadamente 8% dos pacientes com DPOC que receberam DUPIXENT 300 mg Q2S por 52 semanas desenvolveram anticorpos contra dupilumabe; aproximadamente 3% exibiram respostas persistentes de ADA e aproximadamente 3% tinham anticorpos neutralizantes.
Aproximadamente 1% dos pacientes com EEo com 1 ano de idade ou mais que receberam DUPIXENT 300 mg a cada semana ((≥40 kg), 300 mg a cada 2 semanas (≥30 a <60 kg), 200 mg a cada 2 semanas (≥15 a <30 kg) ou 100 mg a cada 2 semanas (≥5 a <15 kg) por 52 semanas desenvolveram anticorpos para dupilumabe; as respostas de ADA não foram persistentes nem neutralizantes.
Independentemente da idade ou população, até 4% dos pacientes nos grupos placebo foram positivos para anticorpos para DUPIXENT; até 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.
Aproximadamente 9% dos pacientes com RSFA que receberam DUPIXENT 300 mg Q2W ou 200 mg Q2W por até 52 semanas desenvolveram anticorpos contra dupilumabe. Aproximadamente 5% dos pacientes exibiram resposta persistente de ADA e não houve pacientes que apresentaram anticorpos neutralizantes.

Aproximadamente 4% dos pacientes com PB que receberam DUPIXENT 300 mg Q2W durante até 52 semanas desenvolveram anticorpos contra o dupilumabe; nenhum paciente apresentou respostas à anticorpos antidrogas persistentes e aproximadamente 4% tinham anticorpos neutralizantes.
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.

9.14 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

USO SOB PRESCRIÇÃO
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Registro: 1.8326.0335

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

Produzido por (seringas e canetas preenchidas 200 mg e 300 mg):
Sanofi Winthrop Industrie
Le Trait – França

Ou

Produzido por (seringas e canetas preenchidas 300 mg):

Genzyme Ireland Ltd.
Waterford – Irlanda





IB240726A
Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/11/2026.

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**
04/11/2026	-	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** 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS** Correções ortográficas	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 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + 2 CAN APLIC 175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + 2 CAN APLIC
17/08/2026	0841248/26-5	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** 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	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 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + 2 CAN APLIC 175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X

									1,14 ML + 2 CAN APLIC
08/12/2025	1578474/25-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/07/2025	0983058/25-8	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77C. AMPLIAÇÃO DE USO	08/12/2025	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 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	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 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + 2 CAN APLIC 175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + 2 CAN APLIC
13/08/2025	1058875/25-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/08/2025	1058875/25-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/08/2025	VP 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	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 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + 2 CAN APLIC 175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + 2 CAN APLIC

07/07/2025	0889131/25-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/03/2024	0352419/24-1	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	30/06/2025	VP 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + 2 CAN APLIC 175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + 2 CAN APLIC
20/01/2025	0082465/25-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/11/2024	1530465/24-5	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	20/01/2025	VP 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS 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 X 1,14 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + 2 CAN APLIC 175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + 2 CAN APLIC
25/11/2024	1610558/24-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/03/2023	0325909/23-9	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	25/11/2024	VP 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	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 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + 2 CAN APLIC 175 MG/ML SOL INJ CT 2

									SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + 2 CAN APLIC
11/11/2024	1550435/24-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/02/2024	0131912/24-4	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	11/11/2024	VP 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	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 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + 2 CAN APLIC 175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + 2 CAN APLIC
02/09/2024	1205106/24-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/02/2024	0210678/24-7	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	02/09/2024	VP 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	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 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + 2 CAN APLIC 175 MG/ML SOL INJ CT 2

							3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + 2 CAN APLIC
1194593/24-1	30/08/2024	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/01/2024	0065325/24-0	11957 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 67. Alteração de uma embalagem reutilizável para uma embalagem descartável sem alteração no material de contato com o produto – Moderada	15/07/2024	VP/ VPS Apresentações Manual de instrução	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 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + 2 CAN APLIC 175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + 2 CAN APLIC
			18/01/2024	0065322/24-5 0065315/24-2 0065311/24-0	11948 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 58. Alteração na especificação ou no procedimento analítico usado para liberação do produto terminado – Moderada	15/07/2024			
11/01/2024	0034716/24-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –	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

		publicação no Bulário RDC 60/12							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 Bulário RDC 60/12	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 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 + SISTEMA DE SEGURANÇA 175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA
12/12/2022	5041420/22-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de	18/04/2022	2449721/22-5	11969 – PRODUTOS BIOLÓGICOS – 77.c Ampliação de	12/12/2022	VPS 1. INDICAÇÕES; 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA; 3. CARACTERÍSTICAS	VP/VPS	150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA

		Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			Uso		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		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 Bulário RDC 60/12	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 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	23/04/2021	1551435/21-8	11961 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. Alteração nas condições de armazenamento do produto biológico terminado	27/12/2021	VP 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO	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

		60/12			(fechado ou após aberto) ou do produto biológico reconstituído ou diluído - Moderada		MEDICAMENTO		
			14/04/2021	1429565/21-2	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada				
			23/06/2020	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	14/04/2021	1442725/21-7	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	06/12/2021	VP: 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 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? 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
			18/11/2020	4078752/20-4	1923 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local	28/06/2021			

					de fabricação do produto em sua embalagem primária		VPS: 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS DE PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS Instruções de uso 300 mg: DIZERES LEGAIS		
17/03/2021	1041443/21-6	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
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	13/05/2020	1507386/20-6	1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	31/08/2020	VP: 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: 2. RESULTADOS 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 +

		Bula - RDC 60/12					EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR		SISTEMA DE SEGURANÇA
31/08/2020	2942893/20-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/04/2020 13/05/2020	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 ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 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
07/07/2020	2183215/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/10/2019	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	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

							2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
19/05/2020	1572054/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/04/2019	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 - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/03/2020	0923583/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/03/2020	VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 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
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	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	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

							QUANDO EU ME ESQUECER DE 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 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 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	VP: 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	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

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	VP: APRESENTAÇÕES RESTRIÇÃO 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? VPS: APRESENTAÇÕES RESTRIÇÃO DO USO POR IDADE 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 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
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 transferência de titularidade de registro (incorporação de	10/06/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA

					empresa)				
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

Manual de instrução de uso de

DUPIXENT®

DUPIXENT® 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

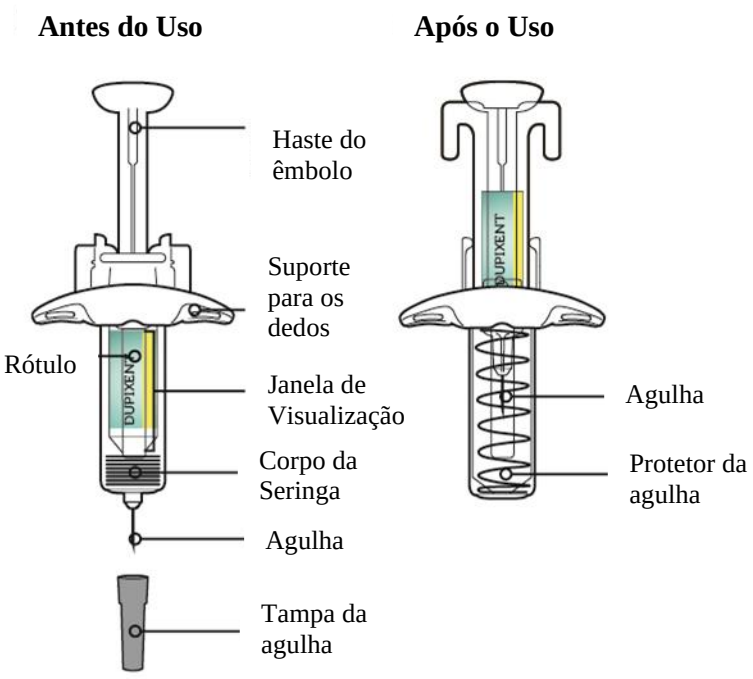
Leia as Instruções de Uso antes de usar as seringas preenchidas de DUPIXENT.

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.

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 2ºC e 8º C.
- Remova a seringa da geladeira 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:

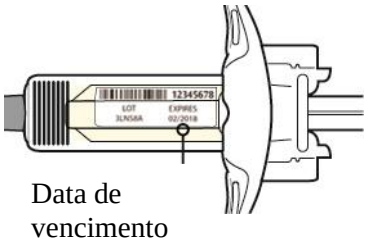
- A seringa preenchida de DUPIXENT.
- 1 algodão com álcool.*
- 1 pedaço de algodão ou gaze.*
- 1 recipiente resistente a perfurações, apropriado para coleta de materiais perfurocortantes.* (vide Etapa 12)

** 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

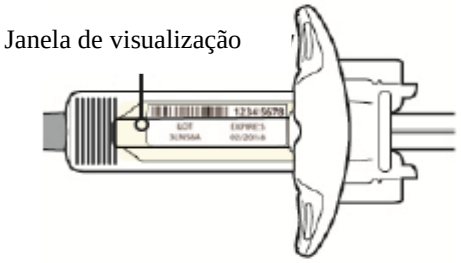
Etapa 3: Inspeção

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.



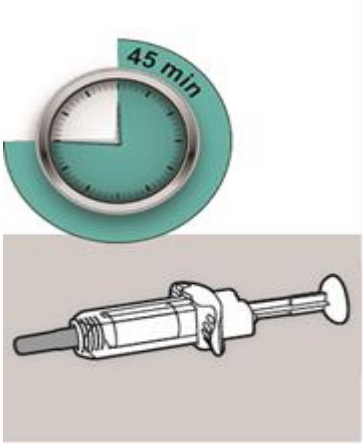
Etapa 4: Espere 45 minutos

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.



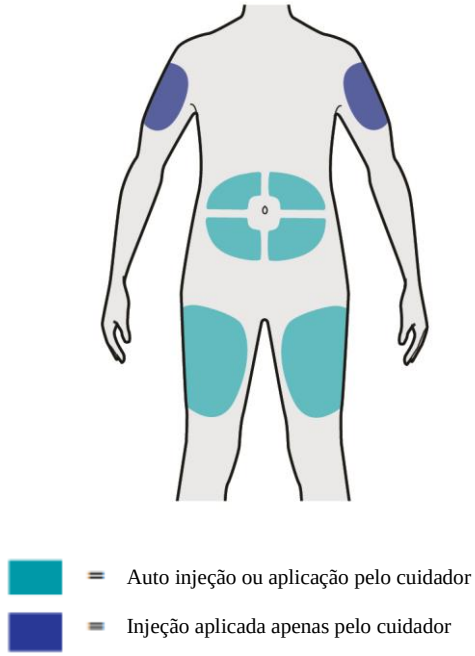
Etapa 5: Seleção

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.**



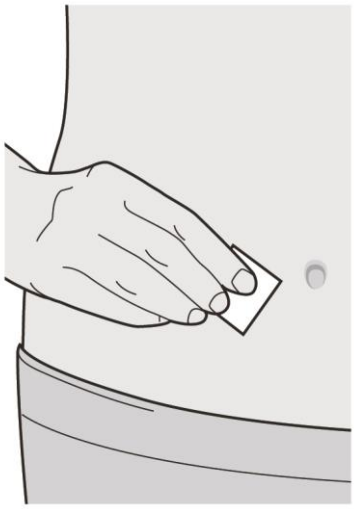
Etapa 6: Limpeza

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.**



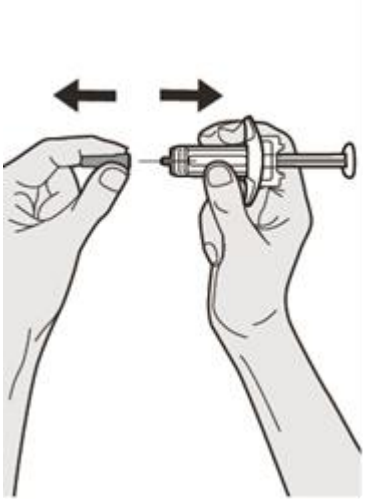
Etapa 7: Puxe

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.**

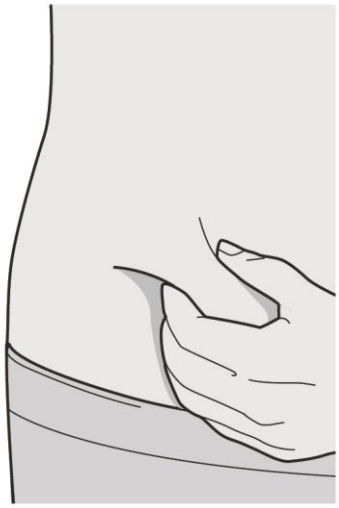
⚠ **Não toque a agulha.**

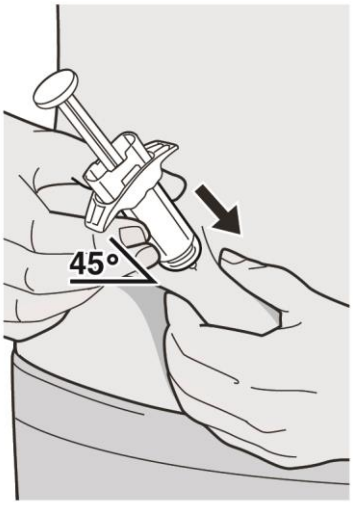
Injete o medicamento imediatamente após a remoção da tampa da agulha.



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 45º.	
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.*	

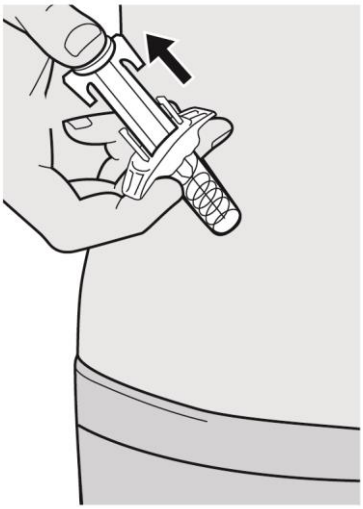
Etapa 11: Solte e Remova

Levante o dedão 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.



IB260326

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

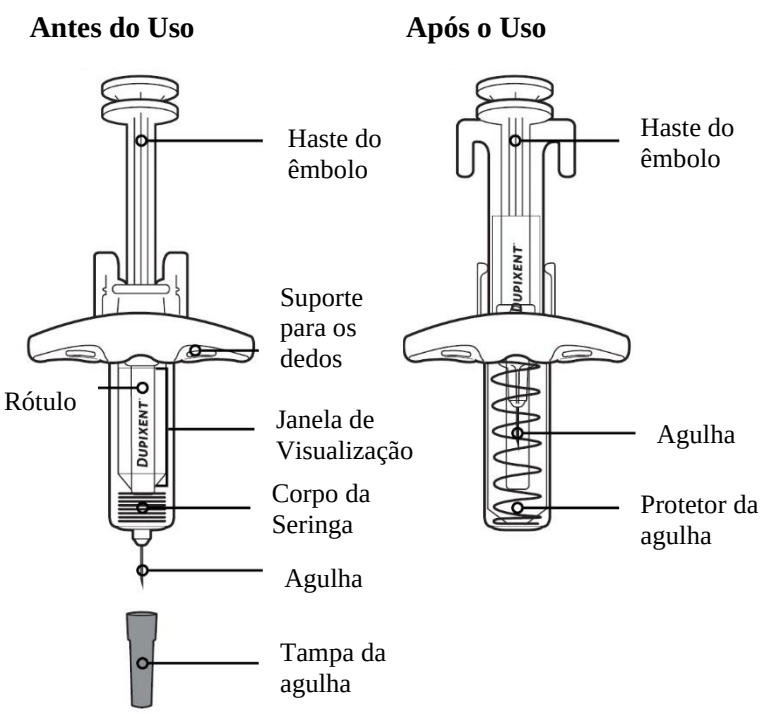
Leia as Instruções de Uso antes de usar as seringas preenchidas de DUPIXENT.

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.

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 2ºC e 8º C.
- Remova a seringa da geladeira 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

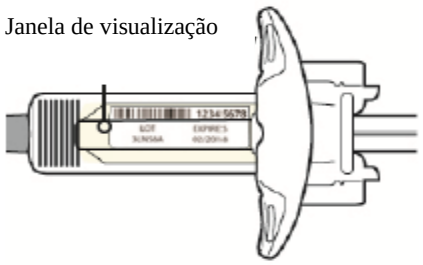
Etapa 3: Inspeção

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.



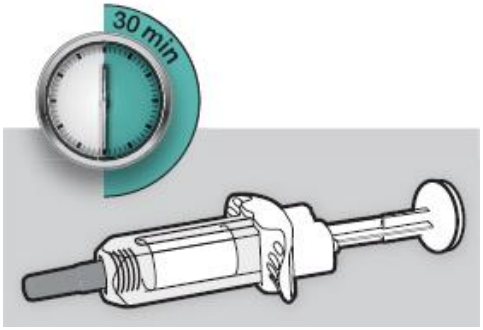
Etapa 4: Espere 30 minutos

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.



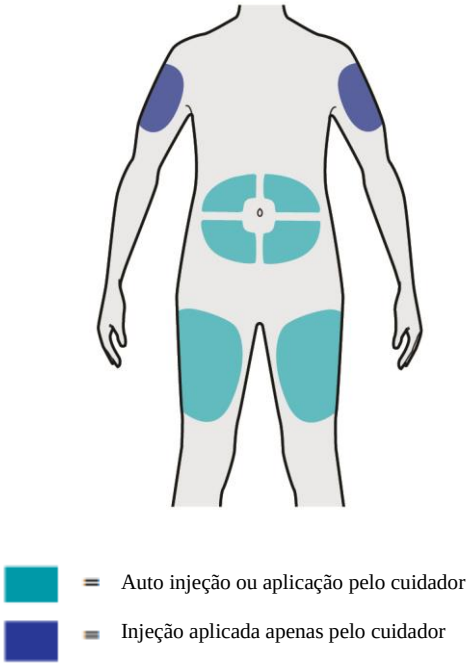
Etapa 5: Seleção

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.**



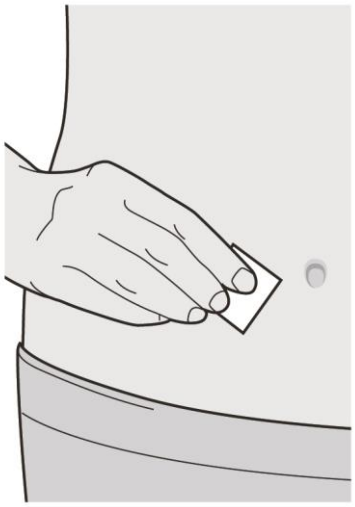
Etapa 6: Limpeza

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.**



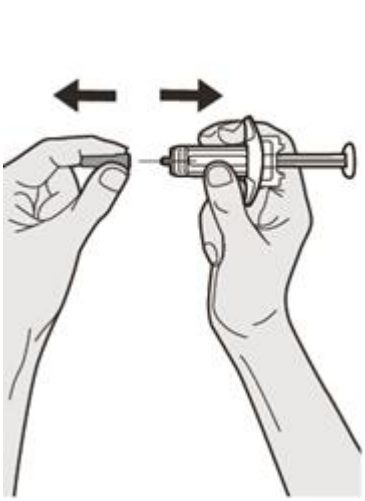
Etapa 7: Puxe

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.

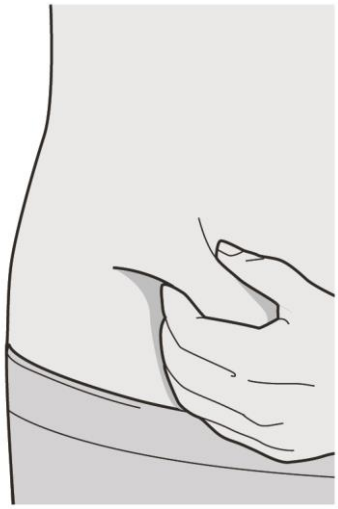
Não toque a agulha.

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



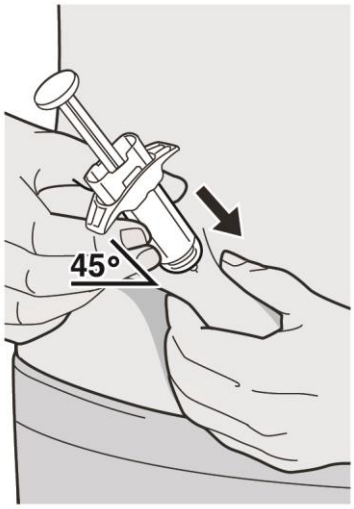
Etapa 8: Aperte a pele

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 45º.



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.



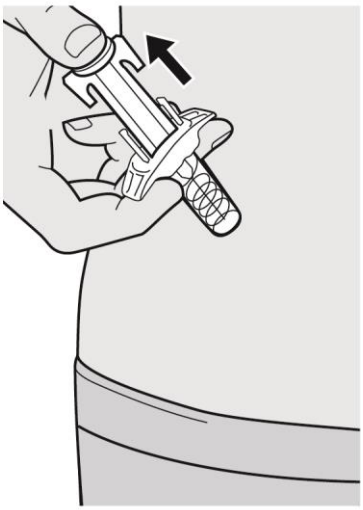
Etapa 11: Solte e Remova

Levante o dedão 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.



IB260326