

## 處方資訊重點

這些重點並不包括所有安全有效使用DUPIXENT所需的資訊。請參閱DUPIXENT完整處方資訊。

這項DUPIXENT® (dupilumab) 皮下注射劑於2017年首次獲得美國核准使用。

### 近期主要變更

適應症和用法, 嗜酸性食道炎(1.4)	01/2024
劑量和用藥方法 (2.6)	01/2024
警告和注意事項 (5.2)	01/2024

### 適應症和用法

DUPIXENT是一種介白素4α受體拮抗劑, 適用於:

#### 異位性皮膚炎

用於治療中度至重度異位性皮膚炎且對局部處方治療控制不佳或不適合使用該療法的成人和6個月以上的兒童患者。DUPIXENT可以單獨使用或與局部皮質類固醇藥物一同使用。(1.1)

#### 氣喘

為附加維持治療, 適用於成人及6歲以上有中重度氣喘且具有嗜酸性表型或依賴口服皮質類固醇治療的氣喘患者。(1.2)  
使用限制: 不適用於緩解急性支氣管痙攣或嚴重氣喘。(1.2)

#### 慢性鼻竇炎合併鼻息肉

為附加維持治療, 適用於患有慢性鼻竇炎合併鼻息肉(CRSwNP)且未得到控制的成年患者。(1.3)

#### 嗜酸性食道炎

用於治療嗜酸性食道炎(EoE), 適用於成人以及1歲以上、體重最少13公斤的兒童患者。(1.4)

#### 結節性癩疹

適用於治療患有結節性癩疹(PN)的成人患者。(1.5)

### 劑量和用藥方法

#### 異位性皮膚炎

##### 成人劑量(2.3):

建議劑量為起始劑量600毫克(300毫克注射兩劑), 之後每隔一週(Q2W)注射300毫克一次。

##### 6個月至5歲兒童患者的劑量(2.3)

體重	起始劑量和後續劑量
5公斤但未滿15公斤	200毫克(200毫克注射一劑), 每4週一次(Q4W)
15公斤但未滿30公斤	300毫克(300毫克注射一劑), 每4週一次(Q4W)

##### 6至17歲兒童患者的劑量(2.3):

體重	起始負荷劑量	後續劑量*
15公斤但未滿30公斤	600毫克(300毫克注射兩劑)	300毫克Q4W
30公斤但未滿60公斤	400毫克(200毫克注射兩劑)	200毫克Q2W
60公斤或以上	600毫克(300毫克注射兩劑)	300毫克Q2W

\*Q2W – 每隔一週一次; Q4W – 每4週一次

#### 氣喘

##### 成人和12歲及以上兒童患者的劑量(2.4):

起始負荷劑量	後續劑量
400毫克(200毫克注射兩劑)	200毫克, 每2週一次(Q2W)
或	
600毫克(300毫克注射兩劑)	300毫克, 每2週一次(Q2W)
口服皮質類固醇依賴性氣喘患者或伴有合併中度至重度異位性皮膚炎的患者, 以及伴有慢性鼻竇炎合併鼻息肉的成年患者的劑量。	
600毫克(300毫克注射兩劑)	300毫克, 每2週一次(Q2W)

##### 6至11歲兒童患者的劑量(2.4):

體重	起始劑量和後續劑量
15公斤但未滿30公斤	300毫克, 每四週一次(Q4W)
≥30公斤	200毫克, 每隔一週一次(Q2W)

6至11歲患有氣喘併合中度至重度異位性皮膚炎的兒童患者, 請按照表2包括起始負荷劑量在內的建議劑量使用。(2.3)

##### 慢性鼻竇炎合併鼻息肉(2.5):

成人患者的推薦劑量為300毫克, 每隔一週注射一次(Q2W)。

##### 嗜酸性食道炎(2.6):

體重	成人和體重最少15公斤的1歲以上兒童病患的建議劑量
15公斤以上但未滿30公斤	200毫克, 每隔一週一次(Q2W)
30公斤以上但未滿40公斤	300毫克, 每隔一週一次(Q2W)
40公斤以上	每週300毫克(QW)

##### 結節性癩疹(2.7):

成人患者的建議劑量為起始劑量600毫克(300毫克注射兩劑), 之後每隔一週(Q2W)注射300毫克一次。

### 定性及定量組成

#### 附針頭防護套的單劑量預充填注射器(3):

- 注射劑: 300毫克/2毫升
- 注射劑: 200毫/1.14毫升

#### 單劑量預充填筆(3):

- 注射劑: 300毫克/2毫升
- 注射劑: 200毫克/1.14毫升

### 禁忌症

已知對dupilumab或DUPIXENT的任何賦形劑過敏。(4)

### 警告和注意事項

**過敏反應:**過敏反應包括全身性過敏性反應、血清疾病、血管性水腫、蕁麻疹、皮疹、結節性紅斑和多形性紅斑。出現過敏反應時, 請停用DUPIXENT。(5.1)

**結膜炎和角膜炎:**建議患者向醫療保健提供者報告新出現或惡化的眼部症狀。視情況考慮進行眼科檢查。(5.2)

**嗜酸性白血球相關狀況:**當減少口服皮質類固醇劑量時, 應注意血管炎性皮疹、肺部症狀惡化和/或神經病變。(5.3)

**減少皮質類固醇劑量:**開始使用DUPIXENT後, 請勿突然停用全身性、局部性或吸入性皮質類固醇。斟酌在合適的情況下逐漸減少類固醇。(5.5)

**關節痛:**建議患者向醫療保健提供者報告新出現或惡化的關節症狀。如果症狀持續或惡化, 考慮進行風濕病學評估和/或停用DUPIXENT。(5.7)

**寄生蟲(蠕蟲)感染:**開始使用DUPIXENT前, 應先治療已存在的蠕蟲感染。如果患者在接受DUPIXENT治療期間受到感染, 且對抗蠕蟲藥治療無反應, 則應停用DUPIXENT直到感染緩解。(5.8)

**疫苗接種:**避免接種活性疫苗。(5.9)

### 不良反應

最常見的不良反應有:

**異位性皮膚炎(發生率 ≥ 1%):**注射部位反應、結膜炎、眼瞼炎、口腔皰疹、角膜炎、眼部搔癢、其他單純皰疹病毒感染, 乾眼症和嗜酸性白血球增多症。(6.1)

**氣喘(發生率 ≥ 1%):**注射部位反應、喉嚨痛和嗜酸性白血球增多症。(6.1)

**慢性鼻竇炎合併鼻息肉(發生率 ≥ 1%):**注射部位反應、嗜酸性白血球增多症、失眠、牙痛、胃炎、關節痛和結膜炎。(6.1)

**嗜酸性食道炎(發生率 ≥ 2%):**注射部位反應、上呼吸道感染、關節痛和皰疹病毒感染(6.1)

**結節性癩疹(發生率 ≥ 2%):**鼻咽炎、結膜炎、皰疹感染、頭暈、肌痛和腹瀉。(6.1)

如需報告可疑的不良反應, 請致電1-844-387-4936聯絡Regeneron, 或致電1-800-FDA-1088聯絡FDA, 或瀏覽網站[www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)。

患者諮詢資訊與美國食品藥物管理局(FDA)核准患者標籤請見17。

## 完整處方資訊：內容\*

### 1 適應症和用法

- 1.1 異位性皮膚炎
- 1.2 氣喘
- 1.3 慢性鼻竇炎合併鼻息肉
- 1.4 嗜酸性食道炎
- 1.5 結節性癢疹

### 2 劑量和用藥方法

- 2.1 重要用藥說明
- 2.2 治療前接種疫苗
- 2.3 異位性皮膚炎的建議劑量
- 2.4 氣喘的建議劑量
- 2.5 慢性鼻竇炎合併鼻息肉的建議劑量
- 2.6 嗜酸性食道炎的建議劑量
- 2.7 結節性癢疹的建議劑量
- 2.8 漏服劑量
- 2.9 使用準備

### 3 定性及定量組成

### 4 禁忌症

### 5 警告和注意事項

- 5.1 過敏反應
- 5.2 結膜炎和角膜炎
- 5.3 嗜酸性白血球相關狀況
- 5.4 急性氣喘症狀或氣喘惡化
- 5.5 突然減少皮質類固醇劑量的風險
- 5.6 合併氣喘患者
- 5.7 關節痛
- 5.8 寄生蟲(蠕蟲)感染

- 5.9 疫苗接種
- 6 不良反應
  - 6.1 臨床試驗經驗
  - 6.2 上市後經驗

### 8 在特定族群使用

- 8.1 懷孕
- 8.2 哺乳期
- 8.4 兒童用藥
- 8.5 老人用藥

### 10 用藥過量

### 11 簡介

### 12 臨床藥理學

- 12.1 藥物作用機制
- 12.2 藥效學
- 12.3 藥物動力學

### 13 非臨床毒理學

- 13.1 致癌性、致突變性、生殖能力損害

### 14 臨床研究

- 14.1 異位性皮膚炎
- 14.2 氣喘
- 14.3 慢性鼻竇炎合併鼻息肉
- 14.4 嗜酸性食道炎
- 14.5 結節性癢疹

### 16 如何供應/儲存與管理

### 17 患者諮詢資訊

\*未列出完整處方資訊中省略的部分或小節。

## 完整處方資訊

### 1 適應症和用法

#### 1.1 異位性皮膚炎

DUPIXENT用於治療中至重度異位性皮膚炎(AD)且對局部處方治療控制不佳或不適合使用該療法的成人和6個月以上的兒童患者。DUPIXENT可以單獨使用或與局部皮質類固醇藥物一同使用。

#### 1.2 氣喘

DUPIXENT為附加維持治療，適用於成人及6歲以上兒童患者，患有中至重度氣喘且具有嗜酸性表型或依賴口服皮質類固醇治療。*[請參閱臨床研究 (14)]*。

#### 使用限制

DUPIXENT不適用於緩解急性支氣管痙攣或嚴重氣喘。

#### 1.3 慢性鼻竇炎合併鼻息肉

DUPIXENT可用於患有慢性鼻竇炎合併鼻息肉(CRSwNP)，且未得到充分控制的成年患者的附加維持治療。

#### 1.4 嗜酸性食道炎

DUPIXENT用於治療嗜酸性食道炎(EoE)，適用於成人以及1歲以上、體重最少15公斤的兒童患者。

#### 1.5 結節性癢疹

DUPIXENT可用於治療結節性癢疹(PN)，適用於成人患者。

### 2 劑量和用藥方法

#### 2.1 重要用藥說明

DUPIXENT透過皮下注射給藥。

DUPIXENT應在醫療保健提供者的指導下使用。在使用DUPIXENT之前，應根據「使用說明」提供患者和/或其照護者適當的準備和給藥訓練。

#### 使用預充填筆或預充填注射器

DUPIXENT預充填筆適用於成人和2歲以上的兒童患者。

DUPIXENT預充填注射器適用於成人和6個月以上的兒童患者。

照護者或12歲以上的患者可使用預充填注射器或預充填筆注射DUPIXENT。對於12至17歲的兒童患者，應在成人監督下給予DUPIXENT。對於6個月但未滿12歲的兒童患者，應由照護者給予DUPIXENT。

## 給藥說明

異位性皮膚炎、氣喘及結節性癢疹患者接受DUPIXENT的起始劑量為600毫克時，應在不同的注射部位分別注射兩劑300毫克的DUPIXENT。

異位性皮膚炎及氣喘患者接受DUPIXENT的起始劑量為400毫克時，應在兩個不同的注射部位分別注射200毫克的DUPIXENT。

進行皮下注射時，注射部位應為大腿或腹部，但避開肚臍周圍2英寸(5釐米)的範圍。如果由照護者進行注射，也可注射於上臂。

每次注射時應更換注射部位。請勿注射DUPIXENT於皮膚受傷、損傷、瘀傷或有疤痕的部位。

DUPIXENT「使用說明」包含更多關於DUPIXENT準備和給藥的詳細說明*[請參閱使用說明]*。

#### 2.2 治療前接種疫苗

在開始DUPIXENT治療前，應考慮完成目前免疫接種指南建議的所有適齡疫苗接種*[請參閱警告和注意事項 (5.9)]*。

#### 2.3 異位性皮膚炎的建議劑量

##### 成人劑量

DUPIXENT的成人建議劑量為起始劑量600毫克(300毫克注射兩劑)，之後每隔一週(Q2W)注射300毫克一次。

##### 6個月至5歲兒童患者的劑量

表1列出了6個月至5歲兒童患者使用DUPIXENT的建議劑量。

表1: 6個月到5歲的兒童，使用DUPIXENT治療異位性皮膚炎的劑量。

體重	起始劑量*和後續劑量
5公斤但未滿15公斤	200毫克(200毫克注射一劑)，每4週一次(Q4W)
15公斤但未滿30公斤	300毫克(300毫克注射一劑)，每4週一次(Q4W)

\*對於年齡介於6個月至5歲患有異位性皮膚炎的兒童，不建議給予初始加載劑量。

##### 6至17歲兒童患者的劑量

表2列出了6至17歲兒童患者使用DUPIXENT建議劑量。

表2: 患有異位性皮膚炎的6至17歲兒童DUPIXENT使用劑量

體重	起始負荷劑量	後續劑量
15公斤但未滿30公斤	600毫克(300毫克注射兩劑)	300毫克，每4週一次(Q4W)

表2:6至17歲兒童異位性皮膚炎患者的DUPIXENT劑量(續)

體重	起始負荷劑量	後續劑量
30公斤但未滿60公斤	400毫克 (200毫克注射兩劑)	200毫克, 每隔一週一次 (Q2W)
60公斤以上	600毫克 (300毫克注射兩劑)	300毫克, 每隔一週一次 (Q2W)

#### 伴隨局部療法

DUPIXENT可以單獨使用或與局部類固醇藥物一同使用。可使用局部鈣調磷酸酶抑制劑,但只能用於有問題的部位,如面部、頸部、三叉神經間和生殖器部位。

#### 2.4氣喘的建議劑量

成人和12歲以上兒童患者的劑量

表3列出了成人與12歲以上兒童患者使用DUPIXENT的建議劑量。

表3:成人與12歲以上兒童氣喘患者DUPIXENT劑量

起始負荷劑量	後續劑量
400毫克(200毫克注射兩劑)	200毫克, 每2週一次(Q2W)
或	
600毫克(300毫克注射兩劑)	300毫克, 每2週一次(Q2W)
<b>口服皮質類固醇依賴性氣喘患者或伴有合併中度至重度異位性皮膚炎的患者,以及伴有慢性鼻竇炎合併鼻息肉的成年患者的劑量。</b>	
600毫克(300毫克注射兩劑)	300毫克, 每2週一次(Q2W)

#### 6至11歲兒童患者的劑量

表4列出了6至11歲兒童患者使用DUPIXENT的建議劑量。

表4:6至11歲兒童氣喘患者DUPIXENT劑量

體重	起始劑量 <sup>a</sup> 和後續劑量
15公斤但未滿30公斤	300毫克, 每四週一次(Q4W)
≥30公斤	200毫克, 每隔一週一次(Q2W)

<sup>a</sup>對於年齡介於6至11歲患有氣喘的兒童,不建議給予初始加載劑量。

6至11歲患有氣喘併合中度至重度異位性皮膚炎的兒童患者,請按照表2包括起始負荷劑量在內的建議劑量使用。[請參閱劑量和用藥方法(2.3)]

#### 2.5 慢性鼻竇炎合併鼻息肉建議劑量

成人患者使用DUPIXENT的建議劑量為300毫克,每隔一週一次。

#### 2.6 嗜酸性食道炎的建議劑量

嗜酸性食道炎的建議劑量表5列出成人和體重最少15公斤的1歲以上兒童病患使用DUPIXENT的建議劑量。

表5:DUPIXENT對於治療患有嗜酸性食道炎的成人和1歲以上兒童病患的劑量

體重	建議劑量
15公斤以上但未滿30公斤	200毫克, 每隔一週一次(Q2W)
30公斤以上但未滿40公斤	300毫克, 每隔一週一次(Q2W)
40公斤以上	每週300毫克(QW)

#### 2.7 結節性癢疹的建議劑量

DUPIXENT的成人建議劑量為起始劑量600毫克(300毫克注射兩劑),之後每隔一週(Q2W)注射300毫克一次。

#### 2.8 漏打劑量

如果漏打了每週一次的劑量,應儘快補打該劑量,並從最後一次給藥日起開始新的每週注射時程。

如果漏打了隔週一次的劑量,應在漏打劑量的7天內進行注射,然後再按照原先的注射時程給藥。如果漏打的劑量未在7天內注射,則應按原注射時程等到下一次劑量時再給藥。

如果漏打了每4週一次的劑量,應在漏打劑量的7天內進行注射,然後再按照原先的注射時程給藥。如果漏打的劑量未在7天內注射,則應補打該劑量,並以此日期為基準,開始新的注射時程。

#### 2.9 使用準備

注射前,將DUPIXENT從冰箱中取出,不拔除針蓋,待DUPIXENT達到室溫(300毫克/2毫升預充填注射器或預充填筆需要45分鐘,200毫克/1.14毫升預充填注射器或預充填筆則需要30分鐘)。從冰箱中取出後,DUPIXENT必須在14天內使用,否則應丟棄。

給藥前目視檢查DUPIXENT是否有顆粒物質和變色。DUPIXENT是一種澄清至淡乳白色,無色至淡黃色的溶液。如果液體含有可見的顆粒物質,變色或渾濁(除了澄清至淡乳白色,無色至淡黃色),請勿使用。DUPIXENT不含防腐劑;因此,應丟棄預充填注射器或預充填筆中任何未使用的剩餘藥品。

#### 3 定性及定量組成

DUPIXENT是一種澄清至淡乳白色,無色至淡黃色的溶液,容器為:

附針頭防護套的單劑量預充填注射器,分為:

- 注射劑:300毫克/2毫升
- 注射劑:200毫克/1.14毫升

單劑量預充填筆,分為:

注射劑:300毫克/2毫升  
注射劑:200毫克/1.14毫升

#### 4 禁忌症

已知對dupilumab或DUPIXENT的任何賦形劑過敏的患者禁用DUPIXENT[請參閱警告和注意事項(5.1)]

#### 5 警告和注意事項

##### 5.1 過敏反應

普通報的過敏反應包括全身性過敏性反應、血清疾病或類血清疾病反應、血管性水腫、全身性蕁麻疹、皮疹、紅斑結節病和多形性紅斑。

如果發生臨床上明顯的過敏反應,應進行適當的治療並停用DUPIXENT[請參閱不良反應(6.1+6.2)和臨床藥理學(12.6)].

##### 5.2 結膜炎和角膜炎

臨床試驗中曾通報結膜炎和角膜炎的不良反應。

與接受安慰劑的異位性皮膚炎受試者相比,接受DUPIXENT的異位性皮膚炎受試者發生結膜炎和角膜炎的頻率較高。結膜炎是最常被通報的眼部疾病。大多數患有結膜炎或角膜炎的受試者在治療期間痊癒或逐漸康復[請參閱不良反應(6.1)]

在患氣喘的受試者中,接受DUPIXENT和安慰劑治療發生結膜炎和角膜炎的頻率相似[請參閱不良反應(6.1)]

患有慢性鼻竇炎合併鼻息肉的受試者在24週安全性彙整資料中,接受DUPIXENT治療的結膜炎發生率為2%,而安慰劑組為1%;這些受試者均已痊癒。在慢性鼻竇炎合併鼻息肉臨床研究中並沒有通報角膜炎的個案[請參閱不良反應(6.1)]

在患嗜酸性食道炎的受試者中,安慰劑對照試驗中DUPIXENT組並沒有結膜炎和角膜炎的報告[請參閱不良反應(6.1)]

在患結節性癢疹的受試者中,接受DUPIXENT治療組的結膜炎發生率為4%,而安慰劑組為1%;這些受試者在治療期間已經痊癒或逐漸康復。在結節性癢疹臨床研究中並沒有通報角膜炎的個案[請參閱不良反應(6.1)]

DUPIXENT上市後也曾通報結膜炎和角膜炎的不良事件,主要是發生在異位性皮膚炎患者中。有些患者曾被通報出現了與結膜炎或角膜炎相關的視力障礙(如視力模糊)。

建議患者向醫療保健提供者通報新出現或惡化的眼部症狀。如果患者出現經標準治療後仍未緩解的結膜炎或出現可能為角膜炎的徵兆和症狀,應視情況考慮進行眼科檢查[請參閱不良反應(6.1)]

##### 5.3 嗜酸性白血球相關狀況

接受氣喘治療的患者可能會出現嚴重的全身性嗜酸性白血球增多症,有時會出現嗜酸性白血球肺炎或與嗜酸性肉芽腫多發性血管炎一致的血管炎臨床特徵,而這些疾病通常需要接受全身性皮質類固醇治療。這些事件可能與減少口服皮質類固醇治療有關。醫療保健提供者應注意嗜酸性白血球增多症患者出現血管炎性皮疹、肺部症狀惡化、心臟併發症和/或神經病變。參與氣喘臨床研究的成人受試者中曾出現了嗜酸性白血球肺炎病例,而在參與氣喘臨床研究的成人受試者以及參與慢性鼻竇炎合併鼻息肉臨床研究合併氣喘的成人受試者中,接受DUPIXENT治療後曾出現與嗜酸性肉芽腫多發性血管炎一致的血管炎病例。DUPIXENT與這些病況之間的因果關係尚未確定。

##### 5.4 急性氣喘症狀或氣喘惡化

DUPIXENT不應用於治療急性氣喘症狀或急性氣喘惡化。請勿使用DUPIXENT治療急性支氣管痙攣或嚴重氣喘。如果患者在開始使用DUPIXENT治療後,氣喘仍未得到控制或惡化,應尋求醫療建議。

##### 5.5 突然減少皮質類固醇劑量的風險

開始使用DUPIXENT治療後,請勿突然停用全身性、局部性或吸入性皮質類固醇。如果可行,皮質類固醇劑量應在醫療保健提供者的直接監督下逐步減少。減少皮質類固醇劑量可能會導致全身性戒斷症狀且/或使得先前被全身性皮質類固醇治療抑制的病況再度出現。

## 5.6 合併氣喘患者

建議合併氣喘患者在未諮詢醫生的情況下請勿調整或停止氣喘治療。

## 5.7 關節痛

曾有使用DUPIXENT後出現關節痛的報告，有些患者曾出現與關節症狀有關的步態障礙或活動能力下降；有些病例導致住院[請參閱不良反應(6.1)]。在上市後的報告中，關節痛的發病時間不一，從DUPIXENT首次給藥後幾天到幾個月不等。有些患者的症狀在繼續接受DUPIXENT治療後得到緩解，而其他患者在停用DUPIXENT後已經痊癒或逐漸康復。

建議患者向醫療保健提供者報告關節新出現或惡化的症狀。如果症狀持續或惡化，考慮進行風濕病學評估和/或停用DUPIXENT。

## 5.8 寄生蟲(蠕蟲)感染

已知有蠕蟲感染的患者不得參與臨床研究。尚不清楚DUPIXENT是否會影響抗蠕蟲感染的免疫反應。

在患者開始DUPIXENT治療前，應先治療已存在的蠕蟲感染。如果患者在接受DUPIXENT治療期間受到感染，且對抗蠕蟲藥治療無反應，則停止DUPIXENT治療，直到感染緩解。參加兒童氣喘臨床研究的6至11歲兒童受試者中，曾通報出現了蠕蟲感染的不良反應(5例蟯蟲病和1例蛔蟲病)[請參閱不良反應(6.1)]

## 5.9 疫苗接種

在開始DUPIXENT治療前，應考慮完成目前免疫接種指南建議的所有適齡疫苗接種。在使用DUPIXENT治療期間避免接種活性疫苗。尚不清楚在使用DUPIXENT治療期間接種活性疫苗是否會影響這些疫苗的安全性或有效性。有關DUPIXENT與非活性疫苗同時使用的資料有限[請參閱臨床藥理學(12.2)]

## 6. 不良反應

標籤中描述了以下具有臨床意義的不良反應：

- 過敏反應[請參閱警告和注意事項(5.1)]
- 結膜炎和角膜炎[請參閱警告和注意事項(5.2)]
- 關節痛[請參閱警告和注意事項(5.7)]
- 寄生蟲(蠕蟲)感染[請參閱警告和注意事項(5.8)]

### 6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在各種不同的條件下進行，因此一種藥物在臨床試驗中觀察到的不良反應率並不能直接與另一種藥物在臨床試驗中的不良反應率進行比較，也可能無法反映實際狀況所觀察到的不良反應率。

#### 異位性皮膚炎成人患者

三項隨機、雙盲、安慰劑對照的多中心試驗(SOLO 1、SOLO 2和CHRONOS)和一項劑量範圍試驗(AD-1021)評估了DUPIXENT在治療中度至重度異位性皮膚炎患者中的安全性。安全性族群的平均年齡為38歲；在受試者中，41%為女性，67%為白人，24%為亞裔，6%為黑人；在合併疾病方面，48%的受試者患有氣喘，49%患有過敏性鼻炎，37%有食物過敏，27%患有過敏性結膜炎。在這4項試驗中，1472名受試者接受了DUPIXENT皮下注射治療，無論他們是否同時使用局部皮質類固醇(TCS)。

在針對中度至重度異位性皮膚炎的臨床研究中，共有739名受試者接受了至少1年的DUPIXENT治療。

SOLO 1、SOLO 2和AD-1021比較DUPIXENT單藥治療與安慰劑治療至第16週時的安全性。CHRONOS比較DUPIXENT+TCS與安慰劑+TCS至第52週時的安全性。

AD-1225是一項多中心、開放性延伸(OLE)試驗，它評估了DUPIXENT重複給藥治療260週的長期安全性，研究對象是曾參加過DUPIXENT對照試驗或透過SOLO 1或SOLO 2篩選的中度至重度異位性皮膚炎成人患者。AD-1225的安全性資料反映了2677名受試者接觸DUPIXENT 200毫克QW、300毫克QW和300毫克Q2W的情況，其中2254名受試者接觸至少52週，1224名受試者接觸至少100週，561名受試者接觸至少148週，179名受試者接觸至少260週。

#### 第0至16週(SOLO 1、SOLO 2、CHRONOS和AD-1021)

在DUPIXENT單藥治療試驗(SOLO 1、SOLO 2和AD-1021)至第16週期間，DUPIXENT 300毫克Q2W組和安慰劑組因不良反應而中斷治療的受試者比例均為1.9%。表6總結了DUPIXENT 300毫克Q2W單藥治療組和DUPIXENT+TCS組中發生率至少為1%的不良反應，在治療的前16週，這些不良反應的發生率均高於各自的對照組。

表6: 異位性皮膚炎試驗至第16週時DUPIXENT單藥治療組或DUPIXENT+TCS組之發生率≥1%的不良反應

不良反應	DUPIXENT單藥治療 <sup>a</sup>		DUPIXENT+TCS <sup>b</sup>	
	DUPIXENT 300毫克Q2W <sup>c</sup>	安慰劑	DUPIXENT 300毫克Q2W+TCS	安慰劑+TCS
	人數=529名 (%)	人數=517名 (%)	人數=110名 (%)	人數=315名 (%)
注射部位反應	51 (10)	28 (5)	11 (10)	18 (6)
結膜炎 <sup>d</sup>	51 (10)	12 (2)	10 (9)	15 (5)
眼瞼炎	2 (<1)	2 (<1)	5 (5)	2 (1)
口腔皰疹	20 (4)	8 (2)	3 (3)	5 (2)
角膜炎 <sup>e</sup>	1 (<1)	0	4 (4)	0
眼部搔癢	3 (1)	1 (<1)	2 (2)	2 (1)
其他單純皰疹病毒感染 <sup>f</sup>	10 (2)	6 (1)	1 (1)	1 (<1)
乾眼症	1 (<1)	0	2 (2)	1 (<1)

<sup>a</sup> SOLO 1、SOLO 2和AD-1021的匯總分析。

<sup>b</sup> CHRONOS分析，受試者以TCS作為背景治療。

<sup>c</sup> 第0週給予DUPIXENT 600毫克，之後每兩週給予300毫克。

<sup>d</sup> 結膜炎統稱包括結膜炎、過敏性結膜炎、細菌性結膜炎、病毒性結膜炎、巨大乳頭結膜炎、眼部刺激和眼部發炎。

<sup>e</sup> 角膜炎統稱包括角膜炎、潰瘍性角膜炎、過敏性角膜炎、異位性角膜結膜炎和眼部單純皰疹。

<sup>f</sup> 其他單純皰疹病毒感染統稱包括單純皰疹、生殖器皰疹、單純皰疹外耳炎和皰疹病毒感染，但不包括皰疹性濕疹。

#### 至第52週的安全性(CHRONOS)

在DUPIXENT併用TCS的試驗(CHRONOS)中，至第52週時，DUPIXENT 300毫克Q2W+TCS組因不良事件中斷治療的受試者比例為1.8%，安慰劑+TCS組為7.6%。兩名受試者因不良反應而中斷了DUPIXENT的治療：異位性皮膚炎(1例)和剝脫性皮炎(1例)。

DUPIXENT+TCS治療至第52週時的安全性概況與第16週時觀察到的安全性概況基本一致。

#### 至第260週的安全性(AD-1225)

本試驗中觀察到的260週內的長期安全性概況與對照研究中觀察到的DUPIXENT的安全性概況基本一致。

#### 12至17歲患有異位性皮膚炎的兒童受試者

250名12至17歲患有中度至重度AD的兒童受試者參加了一項試驗(AD-1526)，以對DUPIXENT的安全性進行評估。這些受試者在接受DUPIXENT治療至第16週時的安全性概況與在成人異位性皮膚炎患者的安全性概況相似。

一項開放性延伸試驗評估了DUPIXENT的長期安全性，受試者為12至17歲的中度至重度兒童異位性皮膚炎患者(AD-1434)。在追蹤至第52週的受試者中，DUPIXENT的安全性概況與試驗AD-1526在第16週時所觀察到的安全性概況相似。在12至17歲的兒童受試者中所觀察到的DUPIXENT的長期安全性概況與在成人異位性皮膚炎患者中所觀察到的安全性概況一致。

#### 6至11歲患有異位性皮膚炎的兒童受試者

367名6至11歲患有中度至重度異位性皮膚炎的兒童受試者參加了一項試驗(AD-1652)，對DUPIXENT併用TCS的安全性進行評估。DUPIXENT安全性評估使用DUPIXENT+TCS治療至第16週時的安全性概況與試驗中患異位性皮膚炎的成人以及12至17歲兒童受試者的安全性概況相似。

一項開放性延伸試驗評估了DUPIXENT±TCS的長期安全性，受試者為368名6至11歲的兒童異位性皮膚炎患者(AD-1434)。在參加這項試驗的受試者中，110人(30%)在參加AD-1434時患有中度異位性皮膚炎，72人(20%)患有重度異位性皮膚炎。在追蹤至第52週的受試者中，DUPIXENT±TCS的安全性概況與試驗AD-1652在第16週時所觀察到的安全性概況相似。在6至11歲的兒童受試者中觀察到的DUPIXENT±TCS的長期安全性概況與患異位性皮膚炎的成人以及12至17歲的兒童受試者中觀察到的安全性概況一致[請參閱在特定族群的使用(8.4)]

#### 6個月至5歲患有異位性皮膚炎的兒童受試者

161名6個月至5歲患有中度至重度異位性皮膚炎的兒童受試者參加了一項試驗(AD-1539)，對DUPIXENT併用TCS的安全性進行了評估。至第16週時這些受試者使用DUPIXENT+TCS的安全性概況與多項試驗中患異位性皮膚炎的成人以及6至17歲兒童受試者的安全性概況相似。

一項開放性延伸試驗評估了DUPIXENT±TCS的長期安全性，受試者為180名6個月至5歲的兒童異位性皮膚炎患者(AD-1434)。大多數受試者接受了DUPIXENT 300毫克，每4週一次的治療。在追蹤至第52週的受試者中，DUPIXENT±TCS的安全性概況與試驗AD-1539在第16週時所觀察到的安全性概況相似。在6個月至5歲的兒童受試者中所觀察到的DUPIXENT±TCS的長期安全性概況與在患AD的成人以及6至17歲的兒童受試者中所觀察到的安全性概況一致。此外，接受DUPIXENT±TCS治療的兒童受試者9例(5%)出現了手足口病，4例(2%)出現了皮膚乳頭狀瘤。這些病例並未導致研究藥物的停用[請參閱在特定族群的使用(8.4)]

## 延伸至手部和/或足部的異位性皮膚炎

DUPIXENT的安全性在一項為期16週、多中心、隨機、雙盲、平行組、安慰劑對照試驗 (Liberty-AD-HAFT)中進行了評估,受試者為133名成人及12至17歲兒童,患有中度至重度延伸至手和/或足部的異位性皮膚炎[請參閱臨床研究(14)]。在這項試驗中,67名受試者接受DUPIXENT,66名受試者接受安慰劑。接受DUPIXENT治療受試者根據其年齡和體重接受建議劑量[請參閱劑量和用藥方法(2.3)]。截至第16週,這些受試者中使用DUPIXENT治療至第16週時的安全性與患有中度至重度異位性皮膚炎的成人以及6個月以上的兒童受試者研究的安全性一致。

## 氣喘

### 成人和12歲以上患有氣喘的兒童受試者

在3項為期24至52週的隨機、安慰劑對照、多中心試驗 (DRI12544、QUEST和VENTURE)中,共對2888名患有中度至重度氣喘(AS)的成人和12至17歲兒童受試者進行了評估。其中,2678人雖常規使用中劑量至高劑量的吸入性皮質類固醇且併用1種(含)以上額外控制藥物,但在納入試驗前一年內仍曾有過1次或以上氣喘嚴重惡化的病史(DRI12544和QUEST)。

共有210名口服皮質類固醇依賴的氣喘患者,接受高劑量吸入式皮質類固醇以及最多兩種額外的控制藥物,參與了(VENTURE)試驗。安全性族群(DRI12544和QUEST)的年齡範圍為12-87歲,其中63%為女性,82%為白人。DUPIXENT的起始劑量分別為400毫克或600毫克,之後每2週皮下注射一次200毫克或300毫克。

在DRI12544和QUEST中,因不良反應而中斷治療的受試者比例分別為:安慰劑組4%、DUPIXENT 200毫克Q2W組3%、DUPIXENT 300毫克Q2W組6%。

表7總結了DRI12544和QUEST中接受DUPIXENT治療的受試者中發生率至少為1%且高於相對應對照組的不良反應。

**表7: DRI12544和QUEST中DUPIXENT組發生率為≥1%且高於安慰劑組的不良反應 (綜合6個月的安全性資料)**

不良反應	DRI12544和QUEST		
	DUPIXENT 200毫克Q2W 人數=779名 (%)	DUPIXENT 300毫克Q2W 人數=788名 (%)	安慰劑 人數=792名 (%)
注射部位反應 <sup>a</sup>	111 (14%)	144 (18%)	50 (6%)
喉嚨痛	13 (2%)	19 (2%)	7 (1%)
嗜酸性白血球增多症 <sup>b</sup>	17 (2%)	16 (2%)	2 (<1%)

<sup>a</sup>注射部位反應統稱包括紅斑、水腫、瘙癢、疼痛和發熱。

<sup>b</sup>嗜酸性白血球增多症=血液中嗜酸性白血球≥3,000 cells/mcL,或被研究者視為不良事件。無個案達到嚴重嗜酸性白血球相關狀況的標準[請參閱警告和注意事項(5.3)]

注射部位反應最常見於預載(起始)劑量。

DUPIXENT治療至第52週的安全性概況與第24週所觀察到的安全性概況基本一致。

### 6至11歲患有氣喘的兒童受試者

405名6至11歲患有中度至重度氣喘的兒童受試者接受了對DUPIXENT的安全性評估(VOYAGE)。在這些受試者中,DUPIXENT治療至第52週的安全性概況與患有中度至重度氣喘併有蠕蟲感染的成人和12歲及以上的兒童受試者的安全性概況相似。蠕蟲感染的發生率於DUPIXENT組有2.2%(6名受試者),而安慰劑組則有0.7%(1名受試者)。大多數病例是蟻蟲感染,DUPIXENT組的發生率為1.8%(5名受試者),安慰劑組無人發病。DUPIXENT組有一例蛔蟲感染。所有蠕蟲感染病例均為輕度至中度,受試者在接受抗蠕蟲治療後痊癒,無需停止DUPIXENT治療。

## 慢性鼻竇炎合併鼻息肉

兩項為期24至52週的隨機、安慰劑對照、多中心試驗(SINUS-24和SINUS-52)共對722名患有慢性鼻竇炎合併鼻息肉(CRSwNP)的成人受試者進行了評估。安全性資料來自於這兩項研究的治療前24週的數據。

在安全性彙整資料中,因不良反應而中斷治療的受試者比例在安慰劑組為5%,在DUPIXENT 300毫克 Q2W組為2%。

表8總結了SINUS-24和SINUS-52中接受DUPIXENT治療的受試者中發生率至少為1%且高於相對應對照組的不良反應。

**表8: SINUS-24和SINUS-52中DUPIXENT組發生率≥1%且高於安慰劑組的不良反應 (綜合24個月的安全性資料)**

不良反應	SINUS-24和SINUS-52	
	DUPIXENT 300毫克Q2W 人數=440名 (%)	安慰劑 人數=282名 (%)
注射部位反應 <sup>a</sup>	28 (6%)	12 (4%)
結膜炎 <sup>b</sup>	7 (2%)	2 (1%)
關節痛	14 (3%)	5 (2%)
胃炎	7 (2%)	2 (1%)
失眠	6 (1%)	0 (<1%)
嗜酸性白血球增多症	5 (1%)	1 (<1%)
牙痛	5 (1%)	1 (<1%)

<sup>a</sup>注射部位反應統稱包括注射部位反應、疼痛、瘀青和腫脹。

<sup>b</sup>結膜炎統稱包括結膜炎、過敏性結膜炎、細菌性結膜炎、病毒性結膜炎、巨大乳頭結膜炎、眼部不適和眼部發炎。

DUPIXENT治療至第52週的安全性概況與第24週所觀察到的安全性概況基本一致。

## 嗜酸性食管炎

### 成人和12歲以上患有嗜酸性食管炎的兒童受試者

在一項隨機、雙盲、平行組、多中心、安慰劑對照試驗中,共對239名患嗜酸性食管炎的成人和12歲以上、體重最少40公斤的兒童受試者進行了評估,包括兩個為期24週的治療期(EoE-1研究試驗A部分和B部分),受試者接受DUPIXENT 300毫克QW或安慰劑治療[請參閱臨床研究(14.4)]

因不良反應而中斷治療的受試者比例在安慰劑組為2%,在DUPIXENT 300毫克 QW組為2%。

表9總結了A部分和B部分中接受DUPIXENT治療的受試者中發生率至少為2%且高於相對應對照組的不良反應。

**表9: 在安慰劑對照試驗中, ≥2%接受DUPIXENT治療的嗜酸性食管炎患者出現的不良反應 (EoE-1研究試驗A部分和B部分;綜合24週的安全性資料)**

不良反應	EoE-1研究試驗A部分和B部分	
	DUPIXENT 300毫克QW 人數=122名 人數(%)	安慰劑 人數=117名 人數(%)
注射部位反應 <sup>a</sup>	46 (38%)	39 (33%)
上呼吸道感染 <sup>b</sup>	22 (18%)	12 (10%)
關節痛	3 (2%)	1 (1%)
皰疹病毒感染 <sup>c</sup>	3 (2%)	1 (1%)

<sup>a</sup>注射部位反應由多個術語組成,包括但不限於注射部位腫脹、疼痛和瘀青。

<sup>b</sup>上呼吸道感染由多個術語組成,包括但不限於COVID-19、鼻竇炎和上呼吸道感染。

<sup>c</sup>皰疹病毒感染包括口腔皰疹和單純皰疹。

在72名12至17歲、體重最少40公斤的兒童和成人受試者中,DUPIXENT的安全性概況A部分和B部分相似。

### 1至11歲、體重最少15公斤,患有嗜酸性食管炎的兒童受試者

1至11歲、體重最少15公斤,患有嗜酸性食管炎的兒童受試者。在一項隨機、盲性、平行組、多中心試驗中,共有61名患有嗜酸性食管炎的1至11歲、體重最少15公斤的兒童受試者接受了評估,其中包括初始16週安慰劑對照治療期(EoE-2研究試驗A部分)和36週延長積極治療期(EoE-2研究試驗B部分)。A部分的受試者根據體重給予DUPIXENT或安慰劑的劑量[參見臨床研究(14.4)]。B部分的所有受試者完成A部分並於B部分中接受依據體重而定的DUPIXENT劑量積極治療(人數=47)。

至EoE-2研究試驗A部分第16週,DUPIXENT的安全性資料與患有嗜酸性食管炎的成人和12歲以上兒童受試者的安全性資料大致相似。在B部分中,一名接受DUPIXENT治療的受試者被通報有蠕蟲感染。

## 結節性癢疹

在兩項為期24週的隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心試驗(PRIME和PRIME2)中,共對309名患有結節性癢疹(PN)的成人受試者進行了評估。安全性資料來自兩項試驗中24週治療期和12週追蹤期的數據。

因不良反應而中斷治療的受試者比例在安慰劑組為3%,在DUPIXENT 300毫克 Q2W組為0%。

安全族群的平均年齡為49歲；65%的受試者為女性，56%為白人，34%為亞裔，6%為黑人或非裔美國人。在合併疾病方面，43%的受試者有異位性體質病史(定義為有異位性皮膚炎、過敏性鼻炎/鼻結膜炎、氣喘或食物過敏病史)，8%的受試者有甲狀腺功能低下病史；9%的受試者有第2型糖尿病病史。

表10總結了PRIME和PRIME2中接受DUPIXENT治療的受試者中發生率至少為2%且高於相對應對照組的不良反應。

表10: PRIME和PRIME2中DUPIXENT組發生率≥2%且高於安慰劑組的不良反應

不良反應	PRIME和PRIME2	
	DUPIXENT 300毫克Q2W 人數=152名 人數 (%)	安慰劑 人數=157名 人數 (%)
鼻咽炎 <sup>a</sup>	8 (5%)	3 (2%)
結膜炎 <sup>b</sup>	6 (4%)	2 (1%)
皰疹感染 <sup>c</sup>	5 (3%)	0%
頭暈 <sup>d</sup>	5 (3%)	2 (1%)
肌肉痛 <sup>e</sup>	5 (3%)	2 (1%)
腹瀉	5 (3%)	1 (1%)

<sup>a</sup> 鼻咽炎包括咽炎

<sup>b</sup> 結膜炎包括結膜炎和過敏性結膜炎

<sup>c</sup> 皰疹感染包括口腔皰疹、生殖器單純皰疹、帶狀皰疹和眼部帶狀皰疹

<sup>d</sup> 頭暈包括姿勢性頭暈、眩暈和姿勢性眩暈

<sup>e</sup> 肌肉痛包括肌肉骨骼疼痛和肌肉骨骼胸痛

## 特殊不良反應

### 結膜炎和角膜炎

在單藥治療試驗(SOLO 1、SOLO 2和AD-1021)的16週治療期間，患異位性皮膚炎的成人受試者中，300毫克Q2W劑量組的結膜炎發生率為10% (每100名受試者·年有34例)，安慰劑組為2% (每100名受試者·年有8例)。在為期52週的併用療法AD試驗(CHRONOS)期間，DUPIXENT 300毫克Q2W+TCS組中的結膜炎發生率為16% (每100名受試者·年有20例)，而安慰劑+TCS組中為9%的患者 (每100名受試者·年有10例)。在長期OLE試驗(AD-1225)至260週的資料顯示，DUPIXENT組的結膜炎發生率為21% (每100名受試者·年有12例)。

在至第16週的DUPIXENT AD單藥治療試驗(SOLO 1、SOLO 2和AD-1021)中，DUPIXENT組的角膜炎發生率為<1% (每100名受試者·年有1例)，安慰劑組則為0% (每100名受試者·年有0例)。在為期52週的DUPIXENT+局部皮質類固醇(TCS)AD試驗(CHRONOS)中，DUPIXENT+TCS組中的角膜炎發生率為4% (每100個受試者·年有4例)，而安慰劑+TCS組中為2% (每100名受試者·年有2例)。接受DUPIXENT治療的AD受試者發生結膜炎和角膜炎的頻率較高。結膜炎是最常通報的眼部疾病。在長期OLE試驗(AD-1225)至260週的資料顯示，DUPIXENT組的角膜炎發生率為3% (每100名受試者·年有1例)。大多數患有結膜炎或角膜炎的受試者在治療期間痊癒或逐漸康復。

在患氣喘的受試者中，DUPIXENT組和安慰劑組發生結膜炎和角膜炎的機率相似。

在患慢性鼻竇炎合併鼻息肉的受試者中，根據24週安全性彙整資料，DUPIXENT組的結膜炎發生率為2%，而安慰劑組為1%；這些受試者均已痊癒。

在為期52週的慢性鼻竇炎合併鼻息肉研究(SINUS-52)中，DUPIXENT受試者的結膜炎發生率為3%，安慰劑受試者為1%；所有這些受試者均已痊癒。在慢性鼻竇炎合併鼻息肉臨床研究中並沒有角膜炎病例的報告[請參閱警告和注意事項(5.2)]

在患嗜酸性食道炎的受試者中，安慰劑對照試驗中DUPIXENT組並沒有結膜炎和角膜炎的報告[請參閱警告和注意事項(5.2)]。在EoE-2研究試驗B部分的36週積極治療延長期內，有4%的接受DUPIXENT治療的嗜酸性食道炎兒童受試者被通報有結膜炎。

在患結節性癩疹的受試者中，DUPIXENT組的結膜炎發生率為4%，而安慰劑組為1%；所有這些受試者在DUPIXENT治療期間已經痊癒或逐漸康復。在結節性癩疹臨床研究中並沒有角膜炎病例的報告[請參閱警告和注意事項(5.2)]

### 皰疹性濕疹和帶狀皰疹

在AD試驗中，安慰劑組和DUPIXENT組的皰疹性濕疹發生率相似。在長期OLE試驗(AD-1225)中，此發生率在260週內保持穩定。

在為期16週的AD單藥治療試驗中，帶狀皰疹發生率於DUPIXENT組<1% (每100名受試者·年有1例)，安慰劑<1% (每100名受試者·年有1例)。在為期52週的DUPIXENT+TCS AD試驗中，帶狀皰疹發生率於DUPIXENT+TCS組為1% (每100名受試者·年有1例)和安慰劑+TCS組中為2% (每100名受試者·年有2例)。在為期260週的長期OLE試驗(AD-1225)中，接受DUPIXENT治療的受試者有2.0%出現了帶狀皰疹(追蹤的每100名受試者·年有0.94例)。在患氣喘的受試者中，DUPIXENT組和安慰劑組發生帶狀皰疹的頻率相似。在患有慢性鼻竇炎合併鼻息肉或嗜酸性食道炎的受試者中，並沒有帶狀皰疹或皰疹性濕疹的病例報告。

在患結節性癩疹的受試者中，帶狀皰疹和眼部帶狀皰疹在DUPIXENT組中的發生率為<1% (每100名受試者·年有1例)，安慰劑組則為0%。

## 過敏反應

接受DUPIXENT治療的受試者中通報過敏反應<1%。這些包括過敏反應、血清病或血清病樣反應、全身性蕁麻疹、皮疹、結節性紅斑和多形紅斑[請參閱禁忌症(4)、警告和注意事項(5.1)、以及臨床藥理學(12.6)]。

## 嗜酸性白血球

與使用安慰劑的受試者相比，使用DUPIXENT治療異位性皮膚炎、氣喘和慢性鼻竇炎合併鼻息肉的受試者在試驗初期血液中嗜酸性白血球計數相較於基線期增加的幅度更大。在患異位性皮膚炎的成人受試者(SOLO 1、SOLO 2和AD-1021)中，血液中嗜酸性白血球從基線期到第4週所增加的平均值和中位數分別為分別為100和0個細胞/mcL。在患異位性皮膚炎年齡<6歲的兒童受試者中，從基線期到第4週所增加的平均值和中位數分別為478和90個細胞/mcL。

在患有氣喘的成人和12歲以上的兒童受試者中(DRI12544和QUEST)，血液中嗜酸性白血球從基線期到第4週所增加的平均值和中位數分別為130和10個細胞/mcL。在6至11歲的氣喘受試者(VOYAGE)中，血液中嗜酸性白血球從基線期到第12週所增加的平均值和中位數分別為124和0個細胞/mcL。

在患有慢性鼻竇炎合併鼻息肉的成年受試者(SINUS-24和SINUS-52)中，血液中嗜酸性白血球從基線期到第16週所增加的平均值和中位數分別為150和50個細胞/mcL。

與安慰劑相比，使用DUPIXENT治療嗜酸性食道炎的成人和12歲以上兒童受試者，未觀察到血液中嗜酸性白血球計數較基線期增加(EoE-1研究試驗)。在1歲以上未滿11歲並患有嗜酸性食道炎的兒童受試者中(EoE-2研究試驗A部分)，血液嗜酸性白血球計數與EoE-1研究試驗中觀察到的結果基本一致。

在患結節性癩疹的受試者(PRIME和PRIME2)中，血液中嗜酸性白血球從基線期到第4週所增加的平均值和中位數分別為9和10個細胞/mcL。

綜合異位性皮膚炎、氣喘和慢性鼻竇炎合併鼻息肉適應症的試驗，在DUPIXENT組和安慰劑組治療中突發的嗜酸性白血球增多症(≥500個細胞/mcL)發生率相似。在針對結節性癩疹適應症的試驗中，DUPIXENT組在治療中突發的嗜酸性白血球增多症之發生率(≥500個細胞/mcL)低於安慰劑組。

在接受DUPIXENT治療的受試者中，有<3%的人於治療中突發嗜酸性白血球增多症(≥5,000個細胞/mcL)，在接受安慰劑治療的受試者中，此發生率為<0.5% (SOLO 1、SOLO 2和AD-1021；DRI12544、QUEST和VOYAGE；SINUS-24和SINUS-52；PRIME和PRIME2)血液中嗜酸性白血球的白血球計數在研究治療期間降至接近基準值或保持在基準值以下(PRIME和PRIME2)。在AD-1539研究試驗中，接受DUPIXENT治療的受試者有8%的人於治療中突發嗜酸性白血球增多症(≥5,000個細胞/mcL)，在接受安慰劑治療的受試者中，此發生率為0%[請參閱警告和注意事項(5.3)]

## 心血管

在對成人和12歲以上兒童患有氣喘的受試者進行為期1年的安慰劑對照試驗(QUEST)中，心血管血栓事件(心血管病死亡、非致死性心肌梗塞和非致死性中風)發生於DUPIXENT 200毫克Q2W組有1例(0.2%)、DUPIXENT 300毫克Q2W組有4例(0.6%)、安慰劑組有2例(0.3%)。

患異位性皮膚炎的受試者在為期1年的安慰劑對照試驗(CHRONOS)中，心血管血栓事件(心血管病死亡、非致死性心肌梗塞和非致死性中風)發生於DUPIXENT+TCS 300毫克Q2W組有1例(0.9%)、DUPIXENT+TCS 300毫克QW組有0例(0.0%)、安慰劑+TCS組有1例(0.3%)。

患慢性鼻竇炎合併鼻息肉的受試者在為期24週的安慰劑對照試驗(SINUS-24)中，心血管血栓事件(心血管病死亡、非致死性心肌梗塞和非致死性中風)發生於DUPIXENT組有1例(0.7%)，安慰劑組為0例(0.0%)。患慢性鼻竇炎合併鼻息肉的受試者在為期1年的安慰劑對照試驗(SINUS-52)中，任何治療組均未報告發生心血管血栓事件(心血管病死亡、非致死性心肌梗塞和非致死性中風)。

患嗜酸性食道炎的受試者在為期24週的安慰劑對照試驗(A部分和B部分)中，任何治療組均未報告發生心血管血栓事件(心血管病死亡、非致死性心肌梗塞和非致死性中風)。

## 6.2 上市後經驗

在DUPIXENT核准使用後發現以下不良反應。由於這些不良反應是從一個規模不確定的族群中自發性報告得知的，因此難以估計出可信的發生頻率或建立其與藥物暴露之間的因果關係。

免疫系統疾病：血管性水腫[請參閱警告和注意事項(5.1)]

皮膚和皮下組織疾病：面部皮膚反應，包括紅斑、皮疹、脫屑、水腫、丘疹、搔癢、灼熱感和疼痛

## 8 在特定族群使用

### 8.1 懷孕

#### 懷孕暴露登錄資料

懷孕暴露登錄可監測懷孕期間接觸DUPIXENT的婦女的妊娠結果。

醫療保健提供者和患者請撥1-877-311-8972或瀏覽<https://mothertobaby.org/ongoing-study/dupixent/>登錄或獲得登錄相關的資訊。

## 風險摘要

從孕婦使用DUPIXENT的病例報告和一連串個案中獲得的現有資料，尚未發現有重大出生缺陷、流產或對母體或胎兒造成不良影響的藥物相關風險。已知人類免疫球蛋白G (IgG) 抗體可穿過胎盤屏障；因此，DUPIXENT可能會透過母親傳遞給發育中的胎兒。妊娠期氣喘會對母體和胎兒產生不良影響（請參閱臨床考慮因素）。在一項進階型產前和產後發育研究中，懷孕的猴子在胚胎器官形成期至分娩期接受皮下注射抗白蛋白素-4α受體（IL-4Rα）之同源抗體，其劑量最高達人體最大建議劑量（MRHD）的10倍，其後代未觀察到不良發育影響（請參閱數據）。

對所述族群而言，重大出生缺陷和流產的背景風險尚不清楚。所有妊娠都有出生缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。在美國普通族群中，臨床公認懷孕的主要先天缺陷和流產的預估背景風險分別為2%至4%和15%至20%。

## 臨床考慮因素

### 母體和/或胎兒-胎兒的疾病相關風險

證據顯示，對於氣喘控制不佳或中度控制的婦女，母親患子癇前症和新生兒早產、出生體重低和胎兒小於胎齡的風險會增加。應密切監測孕婦的氣喘控制狀況，必要時應調整治療方法，以保持最佳控制效果。

## 數據

### 動物數據

在一項進階型產前和產後發育毒性研究中，懷孕的食蟹猴從胚胎器官形成期開始至分娩，每週皮下注射抗IL-4Rα的同源抗體，劑量最高可達MRHD的10倍（按100毫克/公斤/週計算）。幼猴從出生到6個月期間，未觀察到與治療有關的不良影響，包括對胎兒-胎兒毒性或畸形，也未觀察到對形態學、機能或免疫學發育方面的不良影響。

## 8.2 哺乳

### 風險摘要

目前尚未有dupilumab是否出現在人乳中、對母乳哺育嬰兒的影響或對乳汁分泌的影響等相關資料。已知母乳中存在母體IgG。局部胃腸道暴露和全身性有限的暴露對母乳哺育嬰兒的影響尚不清楚。在考慮母乳哺育對發育和健康的益處時，還應考慮母親對DUPIXENT的臨床需求，以及DUPIXENT或母體潛在病況對母乳哺育的嬰兒可能造成的任何不良影響。

## 8.4 兒童用藥

### 異位性皮膚炎

DUPIXENT的安全性和有效性已在6個月以上患有中度至重度異位性皮膚炎且對局部處方治療控制不佳或不適合使用該療法的兒童病患中確立（請參閱臨床研究（14.1））

以下臨床試驗的數據支持此年齡族群使用DUPIXENT：

- AD-1526納入251名12至17歲患有中度至重度異位性皮膚炎的兒童受試者。在251名受試者中，82名以DUPIXENT 200毫克Q2W (<60公斤) 或300毫克Q2W (≥60公斤) 治療，85名接受相對應的安慰劑治療
- AD-1652納入367名6至11歲患有嚴重異位性皮膚炎的兒童受試者。在367名受試者中，120名以DUPIXENT 300毫克Q4W+TCS (15公斤以上未滿30公斤) 或200毫克Q2W+TCS (大於30公斤) 治療，123名接受相對應安慰劑+TCS治療
- AD-1539包括161名6個月至5歲接受DUPIXENT+TCS治療之中度至重度異位性皮膚炎兒童受試者。在162名受試者中，83名受試者以DUPIXENT 200毫克Q4W+TCS (5公斤以上但未滿15公斤) 或300毫克Q4W+TCS (15公斤以上但未滿30公斤) 治療，79名受試者被分配接受相對應安慰劑+TCS治療
- AD-1434是一項開放性延伸試驗，包括275名接受DUPIXENT治療的12至17歲兒童受試者，368名接受DUPIXENT±TCS治療的6至11歲兒童受試者，以及180名接受DUPIXENT±TCS治療的6個月至5歲兒童受試者。
- Liberty-AD-HAFT納入27名12至17歲患中度至重度延伸至手部和/或足部異位性皮膚炎的兒童受試者，接受DUPIXENT(人數=14)或相對應安慰劑(人數=13)治療。

在兒童和成人患者中，安全性和有效性基本一致（請參閱不良反應（6.1）和臨床研究（14.1））。此外，AD-1434中接受DUPIXENT±TCS治療的兒童受試者有9例（5%）出現了手足口病，4例（2%）6個月至5歲的兒童受試者則出現了皮膚乳頭狀瘤。這些病例並未導致研究藥物的停用。（請參閱不良反應（6.1））

對未滿6個月異位性皮膚炎兒童患者的安全性和有效性尚未確定。

## 氣喘

在6歲以上的兒童患者中，DUPIXENT作為中度至重度嗜酸性白血球表現型氣喘或口服皮質類固醇依賴型氣喘（以白血球為特徵）附加維持治療藥物的安全性和有效性已經確立。以成人和6歲以上兒童患者為對象且控制完善的研究證據支持DUPIXENT用於此適應症（請參閱臨床研究（14.2））

## 12至17歲的兒童受試者

共有107名12至17歲患有中度至重度氣喘的兒童受試者參加了QUEST，並接受了200毫克（N=21）或300毫克（N=18）的DUPIXENT（或是200毫克[N=34]或300毫克[N=34]的相仿安慰劑）Q2W。對成人和12至17歲的兒童受試者進行了氣喘惡化和肺功能評估。對於200毫克和300毫克Q2W劑量，均觀察到FEV<sub>1</sub>（第12週時與基準其相比的LS平均值變化）有所改善（分別為0.36升和0.27升）。就200毫克Q2W劑量而言，受試者的嚴重病情惡化率下降，與成人的情況一致。12至17歲的兒童受試者在相同劑量下的Dupilumab暴露量高於成人，這主要是由於體重的差異造成（請參閱臨床藥理學（12.3））12至17歲兒童受試者的不良反應情況與成人大致相似（請參閱不良反應（6.1））

## 6至11歲的兒童受試者

VOYAGE試驗共包括408名6至11歲患有中度至重度氣喘的兒童受試者，給予100毫克Q2W或200毫克Q2W的劑量進行評估。結果顯示，氣喘惡化和肺功能均有所改善（請參閱臨床研究（14.2））。DUPIXENT 300毫克Q4W對體重滿15公斤但未滿30公斤的6至11歲受試者的療效是根據VOYAGE試驗中100毫克Q2W的有效性推斷出來的，族群藥物動力學分析顯示300毫克Q4W的藥物暴露程度更高（請參閱臨床藥理學（12.3））。完成VOYAGE研究治療期的受試者可參加開放性延伸試驗（LTS14424）。在這項研究中，365名受試者中有18名受試者（體重滿15公斤但未滿30公斤）接受300毫克Q4W治療，這18名受試者的安全性與VOYAGE試驗中的安全性一致。DUPIXENT 300毫克Q4W的額外安全性來自於兒童AD適應症的現有安全性資訊（請參閱不良反應（6.1）和臨床藥理學（12.3））。

對未滿6歲的氣喘兒童患者的安全性和有效性尚未確立。

## 慢性鼻竇炎合併鼻息肉

對未滿18歲的慢性鼻竇炎合併鼻息肉兒童患者的安全性和有效性尚未確立。

## 嗜酸性食道炎

DUPIXENT用於治療1歲以上、體重最少15公斤並患有嗜酸性食道炎兒童受試者的安全性和有效性已確立。在成人和72名12至17歲兒童受試者中進行且控制完善的研究（EoE-1研究試驗）、一項針對61名1至11歲兒科受試者的臨床研究（EoE-2研究試驗），以及成人和1至17歲兒童受試者的藥物動力學資料數據，皆支持在此族群中使用DUPIXENT。DUPIXENT對1至17歲兒童受試者的安全性與成人相似（請參閱不良反應（6.1）/臨床藥理學（12.3）和臨床研究（14.4））。

對未滿1歲或體重未滿15公斤的嗜酸性食道炎兒童病患的安全性和有效性尚未確立。

## 結節性癢疹

對未滿18歲的兒童結節性癢疹患者的安全性和有效性尚未確立。

## 8.5 老人用藥

在一項劑量範圍研究和多項安慰劑對照試驗中，1539名患異位性皮膚炎的受試者接受DUPIXENT治療，其中70名受試者年齡在65歲以上。DUPIXENT在異位性皮膚炎的臨床試驗中，未包括足夠數量的65歲及以上受試者，無法確定其是否與年輕受試者有不同反應。（請參閱臨床藥理學（12.3））

在1977名接受DUPIXENT的氣喘受試者中，共有240名受試者為65歲以上。此年齡族群的療效和安全性與整體研究族群相似。

在440名接受DUPIXENT治療慢性鼻竇炎合併鼻息肉的受試者中，共有79名受試者為65歲以上。此年齡族群的療效和安全性與整體研究族群相似。

DUPIXENT在嗜酸性食道炎的臨床研究中，未包括足夠數量的65歲及以上受試者，無法確定其是否與年輕成人受試者有不同反應。

在152名接受DUPIXENT治療結節性癢疹的受試者中，共有37名受試者為65歲以上，其中包括8名75歲以上的受試者。臨床試驗並未納入足夠人數的65歲以上受試者，因此無法確定他們的反應是否與較年輕的成年受試者不同。

## 10 用藥過量

對於DUPIXENT用藥過量，尚無具體的治療方法。如果用藥過量，請聯絡毒物控制中心（1-800-222-1222）以獲得最新建議，並監測患者是否有任何不良反應的跡象或症狀，以立即進行適當的症狀治療。

## 11 簡介

Dupilumab是一種白蛋白-4α受體拮抗劑，是IgG4亞群的人類單株抗體，可與IL-4Rα次單位結合，抑制IL-4和IL-13訊號傳導。Dupilumab的分子量約為147kDa。

Dupilumab是透過DNA重組技術在中國倉鼠卵巢細胞懸浮液中培養而得的。

DUPIXENT (dupilumab) 注射液為無菌、無防腐劑、澄清至淡乳白色、無色至淡黃色溶液，用於皮下注射。DUPIXENT是一種附針頭防護套的單劑量預充填注射器，或一種裝在矽化1型透明玻璃注射器中的單劑量預充填筆。針帽不使用天然膠乳。

每支300毫克預充填注射器或預充填筆，2毫升注射液內含300毫克dupilumab及L-精氨酸鹽（10.5毫克）、L-組氨酸（6.2毫克）、聚山梨醇酯80（4毫克）、醋酸鈉（2毫克）、蔗糖（100毫克）和pH值為5.9的注射用水。

每支200毫克預充填注射器或預充填筆，1.14毫升注射液內含200毫克dupilumab及L-精氨酸鹽（12毫克）、L-組氨酸（3.5毫克）、聚山梨醇酯80（2.3毫克）、醋酸鈉（1.2毫克）、蔗糖（57毫克）和pH值為5.9的注射用水。

## 12 臨床藥理學

### 12.1 藥物作用機制

Dupilumab是一種人類單克隆IgG4抗體，透過特異性結合IL-4和IL-13受體複合物所共有的IL-4Rα亞基，抑制白血球介素-4 (IL-4) 和白血球介素-13 (IL-13) 的訊號傳導。Dupilumab透過II型受體抑制IL-4訊號傳導，透過II型受體抑制IL-4和IL-13訊號傳導。IL-4和IL-13驅動的發炎反應是引起氣喘、AD、CRSwNP、EoE和PN發病的重要角色。許多細胞類型透過表現IL-4Rα (如肥大細胞、嗜酸性白血球、巨噬細胞、淋巴細胞、上皮細胞、杯狀細胞) 和發炎介質 (如組織胺、類二十烷酸、白三烯、細胞激素、趨化素) 參與發炎反應。用dupilumab阻斷IL-4Rα可抑制IL-4和IL-13細胞激素所誘發的發炎反應，包括釋放促發炎細胞激素、趨化素、一氧化氮和免疫球蛋白E。dupilumab的作用機制尚未確立。

### 12.2 藥效學

由於dupilumab可抑制IL-4和IL-13的訊號傳導，因此dupilumab治療可降低某些發炎的生物標記。與安慰劑相比，接受dupilumab治療更能降低氣喘受試者的呼氣一氧化氮濃度 (FeNO) 和血中循環的Eotaxin-3、總免疫球蛋白E、過敏原特異性IgE、胸腺及活化調控趨化素 (TARC) 和骨髓細胞特異因子的濃度。給藥劑量300毫克Q2W和200毫克Q2W時，降低這些生物標記濃度的效果相當。治療2週後，除IgE濃度下降較慢外，這些標記均接近最大抑制效果。這些效果在整個治療過程中持續存在。在第24週 (DRI12544) 和第52週 (QUEST) 時，dupilumab治療組相較於基準期的總IgE濃度降低的百分比中位數分別為52%和70%。就FeNO而言，DRI12544和QUEST從基準期至第2週時，FeNO濃度的平均下降百分比分別為35%和24%，在整體安全性族群中，FeNO的平均值降至20ppb。

### DUPIXENT治療期間對非活性疫苗的抗體反應

在一項臨床研究中，異位性皮膚炎成人受試者每週接受一次300毫克的DUPIXENT治療，持續16週 (為建議給藥頻率的兩倍)。用藥12週後，受試者接種一劑減量破傷風白喉非細胞性百日咳混合疫苗和一劑流行性腦脊髓膜炎多糖體疫苗。4週後評估對破傷風類毒素和血清群C腦脊髓膜炎雙球菌多糖體的抗體反應。DUPIXENT治療受試者和安慰劑治療受試者對破傷風類毒素和血清群C腦脊髓膜炎雙球菌多糖體的抗體反應相似。對兩種疫苗中其他活性成分的抗體反應未進行評估。對其他非活性疫苗的抗體反應也未進行評估。

### 12.3 藥物動力學

Dupilumab的藥物動力學在患有異位性皮膚炎、氣喘、慢性鼻竇炎合併鼻息肉、嗜酸性食道炎和結節性癢疹的患者中相似。

#### 吸收

皮下注射 (SC) dupilumab起始劑量600毫克、400毫克或300毫克 (Cmax) 在給藥後約1週達到最高平均血中濃度，分別為70.1±24.1微克/毫升、41.8±12.4微克/毫升或30.5±9.39微克/毫升。先給予dupilumab起始劑量600毫克，接著每週或Q2W給予300毫克；或給予起始劑量400毫克，接著Q2W給予200毫克；或不給予起始劑量，Q2W給予300毫克，到第16週時可達到穩定狀態濃度。在所有臨床試驗中，300毫克Q2W給藥的穩定狀態最低平均濃度±標準差 (SD) 範圍為60.3±35.1微克/毫升至80.2±35.3微克/毫升，300毫克每週給藥的穩定狀態最低平均濃度±標準差 (SD) 範圍為173±75.9微克/毫升，到第195±71.7微克/毫升，200毫克Q2W給藥的穩定狀態最低平均濃度±標準差 (SD) 範圍為29.2±18.7微克/毫升至36.5±22.2微克/毫升。

異位性皮膚炎、氣喘、慢性鼻竇炎合併鼻息肉、嗜酸性食道炎和結節性癢疹受試者接受dupilumab皮下注射一次劑量後，其生體可用率相似，介於61%和64%之間。

#### 分佈

估計總分佈體積約為4.8±1.3升。

#### 排除

dupilumab沒有特定的代謝途徑。作為IgG4人類單株抗體，dupilumab預計會以與內生性免疫球蛋白G (IgG) 相同的方式，透過分解代謝途徑降解為小肽和氨基酸。在成人和12至17歲的兒童受試者中，在dupilumab劑量300毫克QW、300毫克Q2W、200毫克Q2W、300毫克Q4W或200毫克Q4W達穩定狀態後，最後一次劑量到無法測出濃度 (<78 ng/mL) 的中位時間為9至13週。根據族群藥物動力學分析，在6至11歲的兒童受試者和6個月至5歲的兒童受試者中，最後一次劑量到無法測出濃度的中位時間分別約1.5倍 (最長19週) 和2.5倍 (最長32週)。

#### 劑量線性關係

當Dupilumab的曝藥量增加比例大於劑量比例時，其藥物動力學表現為非線性標靶向。當單次劑量增加8倍，從75毫克增至600毫克 (即建議劑量從0.25倍提高至2倍) 時，全身的曝藥量增加了30倍。

#### 體重

體重越重的受試者Dupilumab最低血中濃度越低。

#### 免疫原性

dupilumab抗體的產生與血清中dupilumab濃度的較低有關。有些具有高效價抗體的受試者血清中也檢測不到dupilumab濃度。

#### 特殊族群

#### 年齡

根據族群藥物動力學分析，年齡不會影響成人和6至17歲兒童受試者的dupilumab清除率。在6個月至5歲的兒童受試者中，清除率隨年齡增長而增加。

#### 老年患者

在65歲以上的受試者中，300毫克Q2W給藥和每週給藥的穩定狀態dupilumab最低平均血中濃度±標準差 (SD) 分別為69.4±31.4微克/毫升和166±62.3微克/毫升，200毫克Q2W給藥則為39.7±21.7微克/毫升。

#### 異位性皮膚炎

在EoE-1研究試驗中，研究人員對35名12至17歲、體重最少40公斤、患有嗜酸性食道炎並接受300毫克QW治療的兒童受試者進行了dupilumab藥物動力學研究。穩定狀態之dupilumab的最低平均血中濃度±標準差 (SD) 為227±95.3微克/毫升。

在EoE-2研究試驗A部分中，研究人員對20名1至11歲患有嗜酸性食道炎的兒童受試者進行了dupilumab藥物動力學研究；受試者接受了以下依據體重的給藥劑量：15至未滿30公斤 (200毫克Q2W) 和30公斤以上未滿40公斤 (300毫克Q2W)。第16週時，穩定狀態之dupilumab的平均血中濃度±標準差 (SD) 為174±66.2微克/毫升。

接受300毫克QW的1至11歲體重大於40公斤兒童受試者的全身暴露量預期與成人和12歲以上、體重大於40公斤的兒童受試者相當。體重未滿40公斤的12至17歲兒科受試者接受300毫克Q2W的全身暴露量預計與6至11歲兒科受試者相當。

#### 氣喘

QUEST共包括107名12至17歲患有氣喘的兒童受試者。Q2W給藥300毫克或200毫克時，穩定狀態之dupilumab最低平均血中濃度±標準差 (SD) 分別為107±51.6微克/毫升和46.7±26.9微克/毫升。

在VOYAGE試驗中，研究人員對270名患中度至重度氣喘的受試者皮下注射100毫克Q2W (91名兒童受試者，體重<30公斤) 或200毫克Q2W (179名兒童受試者，體重≥30公斤) 以研究dupilumab的藥物動力學。其穩定狀態之最低平均血中濃度±標準差 (SD) 分別為58.4±28.0微克/毫升和85.1±44.9微克/毫升。在體重為≥15至<30公斤的6至11歲兒童受試者中模擬300毫克Q4W皮下注射給藥，結果預測的穩定狀態之最低血中濃度 (98.7±41.0微克/升) 和平均濃度高於給予劑量100毫克 Q2W (<30公斤) 所觀察到的最低濃度及平均濃度。

#### 嗜酸性食道炎

在EoE-1研究試驗中，研究人員對35名12至17歲、體重最少40公斤、患有嗜酸性食道炎並接受300毫克QW治療的兒童受試者進行了dupilumab藥物動力學研究。穩定狀態之dupilumab的最低平均血中濃度±標準差 (SD) 為227±95.3微克/毫升。

在EoE-2研究試驗A部分中，研究人員對20名1至11歲患有嗜酸性食道炎的兒童受試者進行了dupilumab藥物動力學研究；受試者接受了以下依據體重的給藥劑量：15至未滿30公斤 (200毫克Q2W) 和30公斤以上未滿40公斤 (300毫克Q2W)。第16週時，穩定狀態之dupilumab的平均血中濃度±標準差 (SD) 為174±66.2微克/毫升。接受300毫克QW的1至11歲體重大於40公斤兒童受試者的全身暴露量預期與成人和12歲以上、體重大於40公斤的兒童受試者相當。體重未滿40公斤的12至17歲兒科受試者接受300毫克Q2W的全身暴露量預計與6至11歲兒科受試者相當。

#### 藥物交互作用研究

預期dupilumab不會對併用藥物的PK產生影響。根據族群分析，在患中度至重度氣喘的受試者中，常見的併用藥物對DUPIXENT藥物動力學沒有影響。

#### 細胞色素P450基質

在一項針對12-13例可評估、患異位性皮膚炎的受試者的研究中，評估dupilumab對midazolam (透過CYP3A4代謝)、warfarin (透過CYP2C9代謝)、omeprazole (透過CYP2C19代謝)、metoprolol (透過CYP2D6代謝) 和咖啡因 (透過CYP1A2代謝) 藥物動力學的影響 (600毫克 SC負荷劑量，隨後每週300毫克 SC，持續六週)。未觀察到AUC有臨床意義的變化。對metoprolol (CYP2D6) 的影響最大，其AUC增加了29%。

### 12.6 免疫誘發性

觀察到的抗藥抗體的發生率高度依賴於檢測的敏感度和特異性。檢測方法的差異排除了下列研究中抗藥物抗體發生率與其他研究 (包括DUPIXENT或其他dupilumab產品的研究) 中抗藥物抗體發生率的有意義的比較。

#### 異位性皮膚炎

在接受DUPIXENT 300毫克Q2W治療52週的異位性皮膚炎受試者中，約6%產生了DUPIXENT抗體；約2%表現出持續的抗藥物抗體 (ADA) 反應，約1%產生了中和抗體。在接受DUPIXENT 200毫克Q2W、200毫克Q4W或300毫克Q4W治療的6個月至11歲的患異位性皮膚炎的兒童受試者中也觀察到了類似的結果。

在接受DUPIXENT 300毫克或200毫克Q2W治療16週的12至17歲AD兒童受試者中，約16%產生了DUPIXENT抗體；約3%表現出持續的ADA反應，約5%產生了中和抗體。

#### 氣喘

在接受DUPIXENT 300毫克Q2W治療52週的氣喘受試者中，約5%產生了DUPIXENT抗體；約2%表現出持續的ADA反應，約2%產生了中和抗體。在接受DUPIXENT 100毫克Q2W或200毫克Q2W治療最多52週的6至11歲氣喘兒童受試者中也觀察到了類似的結果。



在接受DUPIXENT 200毫克Q2W治療52週的氣喘受試者中，約9%產生了DUPIXENT抗體；約4%表現出持續的ADA反應，約4%產生了中和抗體。

#### 慢性鼻竇炎合併鼻息肉

在接受DUPIXENT 300毫克Q2W治療52週的慢性鼻竇炎合併鼻息肉受試者中，約5%產生了DUPIXENT抗體；約2%表現出持續的抗藥物抗體 (ADA) 反應，約3%產生了中和抗體。

#### 嗜酸性食道炎

接受DUPIXENT 300毫克QW持續52週的嗜酸性食道炎受試者中約1%產生了DUPIXENT抗體；沒有受試者表現出持續的ADA反應或具有中和抗體。在對1至11歲患有嗜酸性食道炎的兒童受試者給予DUPIXENT 200毫克Q2W或300毫克Q2W最多52週後，也觀察到了類似的結果。

#### 結節性癢疹

在接受DUPIXENT 300毫克Q2W治療24週的結節性癢疹受試者中，約8%產生了DUPIXENT抗體；約1%表現出持續的ADA反應，約3%產生了中和抗體。

在接受DUPIXENT治療的受試者中所檢測到的抗體效價大多較低。在接受DUPIXENT治療的受試者中，DUPIXENT高效價抗體的產生與較低的血清dupilumab濃度有關[請參閱臨床藥理學(12.3)]。

兩名患異位性皮膚炎的成人受試者在DUPIXENT治療期間出現了高效價抗體反應，並出現了血清疾病或類血清疾病反應[請參閱警告和注意事項(5.1)]。

### 13 非臨床毒理學

#### 13.1 致癌性、致突變性、生殖能力損害

尚未進行動物研究來評估dupilumab的致癌性或致突變性。

對性成熟小鼠皮下注射抗IL-4Ra的同源抗體，劑量高達200毫克/公斤/週，未觀察到對生殖器官、月經週期長度或精子分析等生育力參數的影響。

### 14 臨床研究

#### 14.1 異位性皮膚炎

##### 異位性皮膚炎成人患者

三項隨機、雙盲、安慰劑對照試驗 (SOLO 1 (NCT02277743)、SOLO 2 (NCT02277769) 和CHRONOS (NCT02260986)) 共包括2119名患中度至重度異位性皮膚炎成人受試者，這些患者年齡均在18歲以上，局部用藥無法充分控制病情。疾病嚴重程度的定義是：研究人員對異位性皮膚炎病變進行整體評估，在嚴重度量表0-4分中，整體評估 (IGA) 分數為≥3；濕疹面積和嚴重程度指數 (EASI) 分數≥16 (嚴重度量表為0至72分)；體表面積最小涉及範圍≥10%。基準期時，59%的受試者為男性，67%為白人，52%的受試者基準期IGA分數為3分 (中度異位性皮膚炎)，48%的受試者基準期IGA分數為4分 (重度異位性皮膚炎)。基準期平均EASI分數為33分，基準期每週最大搔癢程度的數字等級量表 (NRS) 平均分數為7分 (量表為0-10分)。

在所有三項試驗中，DUPIXENT組受試者在第0週皮下注射DUPIXENT 600毫克，之後每隔一週 (Q2W) 注射300毫克。在單藥治療試驗 (SOLO 1和SOLO 2) 中，受試者接受DUPIXENT或安慰劑治療，為期16週。

在併用治療試驗 (CHRONOS) 中，受試者在接受DUPIXENT或安慰劑治療的同時，再加上局部皮質類固醇 (TCS) 治療，並根據需要使用局部鈣調神經磷酸酶抑制劑，但只能用於有問題的部位，如臉部、頸部、腹股溝和會陰部，為期52週。

所有三項試驗都評估了主要療效指標，即從基準期到第16週，IGA為0 (無) 或1 (幾乎無) 且至少改善2分的受試者比例的變化。其他指標包括：從基準期到第16週，達到EASI-75 (與基準期相比，EASI評分至少改善75%) 的受試者比例，以及搔癢減緩情況，即最大搔癢NRS至少改善4分。

##### 第16週的臨床反應 (SOLO 1、SOLO 2和CHRONOS)

表11列出DUPIXENT單藥治療試驗 (SOLO 1和SOLO 2) 和DUPIXENT併用TCS治療試驗 (CHRONOS) 的結果。

表11: DUPIXENT對18歲以上患中度至重度異位性皮膚炎的成人受試者併用或不併用TCS治療在第16週時的療效結果 (完整分析群體, FAS)

	SOLO 1		SOLO 2		CHRONOS	
	DUPIXENT 300毫克 Q2W	安慰劑	DUPIXENT 300毫克 Q2W	安慰劑	DUPIXENT 300毫克 Q2W + TCS	安慰劑 +TCS
隨機受試者人數 (FAS) <sup>a</sup>	224	224	233	236	106	315
IGA 0或1 <sup>b,c</sup>	38%	10%	36%	9%	39%	12%
EASI-75 <sup>c</sup>	51%	15%	44%	12%	69%	23%
EASI-90 <sup>c</sup>	36%	8%	30%	7%	40%	11%

表11: DUPIXENT對18歲以上患中度至重度異位性皮膚炎的成人受試者併用或不併

### 用TCS治療在第16週時的療效結果 (完整分析群體, FAS)

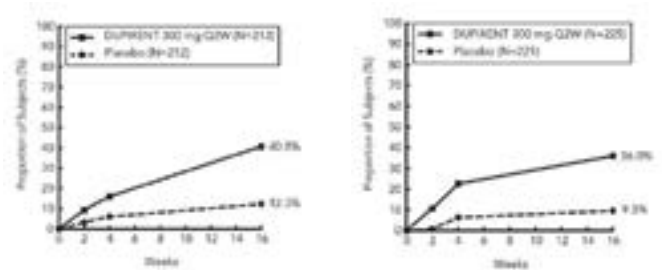
	SOLO 1		SOLO 2		CHRONOS	
	DUPIXENT 300毫克 Q2W	安慰劑	DUPIXENT 300毫克 Q2W	安慰劑	DUPIXENT 300毫克 Q2W + TCS	安慰劑 +TCS
基準搔癢最大搔癢程度NRS分數≥4的受試者人數	213	212	225	221	102	229
最大搔癢程度NRS (改善≥4分) <sup>c</sup>	41%	12%	36%	10%	59%	20%

<sup>a</sup> 完整分析群體 (FAS) 包含所有隨機分組的受試者。

<sup>b</sup> 有反應者的定義是IGA為0或1 (「無」或「幾乎無」)，且IGA的0-4分量表應降低≥2分。

<sup>c</sup> 接受救援治療或資料缺失的受試者被視為無反應者。

圖1: 在≥SOLO 1<sup>a</sup>和SOLO 2<sup>a</sup>研究 (FAS)<sup>b</sup>中，18歲以上患中度至重度異位性皮膚炎的成人受試者最大搔癢NRS改善≥4分的受試者比例



<sup>a</sup> 在療效指標的主要分析中，接受救援治療或資料缺失的受試者被視為無反應者。

<sup>b</sup> 完整分析群體 (FAS) 包含所有隨機分組的受試者。

在CHRONOS的421名受試者中，有353名在數據分析時已接受了52週的研究。在這353名受試者中，在第52週有反應者包括：從第16週開始已見並維持療效的受試者 (例如，DUPIXENT治療組在第16週時反應為IGA 0或1的受試者中有53%在第52週時仍保有反應) 和在第16週時無反應但後來對治療產生反應的受試者 (例如，DUPIXENT治療組在第16週未達到IGA 0或1的受試者中有24%在第52週時可達到反應)。表12列出了DUPIXENT併用TCS治療試驗 (CHRONOS) 中353名受試者的支持性分析結果。

表12: DUPIXENT併用TCS治療在第16週和第52週對18歲以上患有中度至重度異位性皮膚炎的成人受試者的療效結果 (IGA 0或1)。

	DUPIXENT 300毫克 Q2W + TCS	安慰劑 + TCS
受試者人數 <sup>a</sup>	89	264
第16週和第52週皆有反應者 <sup>b,c</sup>	22%	7%
第16週有反應，但第52週無反應者	20%	7%
第16週無反應，但第52週有反應者	13%	6%
第16週和第52週均無反應者	44%	80%
第52週時的所有反應者比率 <sup>b,c</sup>	36%	13%

<sup>a</sup> 在CHRONOS的421名接受隨機治療的受試者中，有68名受試者 (16%) 在數據分析時尚未完成52週的治療。

<sup>b</sup> 有反應者的定義是IGA為0或1 (「無」或「幾乎無」)，且IGA的0-4分量表應降低≥2分。

<sup>c</sup> 接受救援治療或資料缺失的受試者被視為無反應者。

在SOLO 1、SOLO 2和CHRONOS中，各族群 (體重、年齡、性別、種族和之前接受的治療，包括免疫抑制劑) 的治療效果與整體研究族群的結果基本一致。

在SOLO 1、SOLO 2和CHRONOS中，第三個隨機治療組為給予DUPIXENT 300毫克QW，但並未顯示出比DUPIXENT 300毫克Q2W有更多的治療效益。

SOLO 1和SOLO 2中IGA為0或1且降低≥2分的受試者被重新隨機納入SOLO CONTINUE (NCT02395133)。SOLO CONTINUE評估了用以維持治療反應的多種DUPIXENT單藥治療劑量方案。研究對象被隨機分配至繼續使用DUPIXENT 300毫克Q2W (62名受試者)或改用安慰劑 (31名受試者)，為期36週。第36週達到IGA 0或1的反應情況如下：Q2W組33名 (53%)，安慰劑組3名 (10%)。

### 12至17歲患有異位性皮膚炎的兒童受試者

一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗 (AD-1526; NCT03054428) 評估DUPIXENT單藥治療於12至17歲兒童患者的療效；共包括251名12至17歲患中度至重度異位性皮膚炎的兒童受試者且這些受試者符合：IGA分數≥3 (嚴重度量表為0至4分)，EASI得分≥16 (嚴重度量表為0至72分)，最小BSA涉及範圍≥10%。參與試驗的受試者之前對局部藥物治療反應不佳。

基準期體重為<60公斤的DUPIXENT組受試者在第0週接受400毫克的初始劑量，接著在16週內每2週接受一次200毫克的劑量。基準期體重為≥60的受試者在第0週接受600毫克的起始劑量，接著在16週內每2週接受一次300毫克的劑量。研究人員可斟酌允許受試者接受救援治療。接受救援治療的受試者被視為無反應者。

在AD-1526中，受試者的平均年齡為14.5歲，體重中位數為59.4公斤，女性占41%，白人占63%，亞裔占15%，黑人占12%。基準期時，46%的受試者IGA分數為3分 (中度AD)，54%的受試者IGA分數為4分 (重度AD)，平均BSA涉及範圍為57%，42%的受試者之前曾接受過全身性免疫抑制劑治療。此外，基準期時的EASI平均分數為36分，每週平均最大搔癢程度NRS為8分 (0-10分)。整體而言，92%的受試者至少患一種合併過敏性疾病；66%患有過敏性鼻炎，54%患有氣喘，61%患有食物過敏。

主要療效指標是從基準期到第16週，IGA為0 (無) 或1 (幾乎無) 且至少改善2分的受試者比例。其他評估結果包括達到EASI-75或EASI-90的受試者比例 (EASI與基準期相比分別至少改善75%或90%)，以及透過最大搔癢程度NRS測定的搔癢減緩情況 (改善≥4分)。

表13列出了AD-1526於第16週的療效結果。

**表13: DUPIXENT在AD-1526第16週 (FAS)<sup>a</sup>時對12歲至17歲患中度至重度異位性皮膚炎兒童受試者的療效結果**

	DUPIXENT <sup>d</sup> 200毫克 (<60公斤) 或300毫克 (≥60公斤) Q2W 人數=82 <sup>a</sup>	安慰劑 人數=85 <sup>a</sup>
IGA為0或1 <sup>b,c</sup>	24%	2%
EASI-75 <sup>c</sup>	42%	8%
EASI-90 <sup>c</sup>	23%	2%
最大搔癢程度NRS (改善≥4分) <sup>c</sup>	37%	5%

<sup>a</sup>完整分析群體 (FAS) 包含所有隨機分組的受試者。

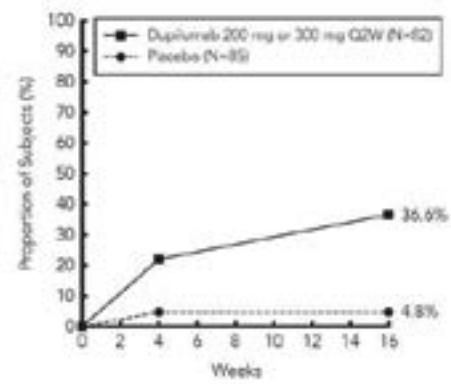
<sup>b</sup>有反應者的定義是IGA為0或1 (「無」或「幾乎無」)，且IGA的0-4分量表應降低≥2分。

<sup>c</sup>接受救援治療或資料缺失的受試者被視為無反應者 (安慰劑組和DUPIXENT組分別為59%和21%)。

<sup>d</sup>在第0週，受試者接受DUPIXENT 400毫克 (基準期體重為<60公斤) 或600毫克 (基準期體重為≥60公斤)。

與安慰劑相比，更多隨機接受DUPIXENT治療的受試者的最大搔癢程度NRS得到改善 (定義為第4週時改善≥4分)。見圖2。

**圖2: 在AD-1526<sup>a</sup>中，12至17歲患中度至重度異位性皮膚炎的兒童受試者最大搔癢程度NRS改善≥4分的人數比例 (完整分析群體, FAS)<sup>b</sup>**



<sup>a</sup>在療效指標的主要分析中，接受救援治療或資料缺失的受試者被視為無反應者。

<sup>b</sup>完整分析群體 (FAS) 包含所有隨機分組的受試者。

### 6至11歲患有異位性皮膚炎的兒童受試者

在一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗 (AD-1652; NCT03345914) 中，對367名6至11歲的受試者進行了DUPIXENT併用TCS的療效及安全性評估，這些受試者的AD定義為：IGA分數為4分 (量表為0至4分)，EASI分數為≥21分 (量表為0至72分)，最小BSA涉及範圍為≥15%。符合參與試驗條件的受試者之前對局部藥物治療反應不佳。根據基準期體重 (<30公斤; ≥30公斤) 進行分層。

DUPIXENT Q4W+TCS組的受試者，不論其體重多寡，在第1天接受600毫克的起始劑量，接著從第4週到第12週接受300毫克的Q4W的劑量。基準期體重為<30公斤的DUPIXENT Q2W+TCS組受試者在第1天接受200毫克的起始劑量，接著從第2週到第14週接受100毫克Q2W；而基準期體重為≥30公斤的受試者在第1天接受400毫克的起始劑量，接著從第2週到第14週接受200毫克Q2W。研究人員可斟酌允許受試者接受救援治療。接受救援治療的受試者被視為無反應者。

在AD-1652中，受試者的平均年齡為8.5歲，體重中位數為29.8公斤，50%的受試者為女性，69%為白人，17%為黑人，8%為亞裔。基準期時，平均BSA涉及範圍為58%，17%的受試者之前曾接受過全身性非類固醇免疫抑制劑治療。此外，基準期時EASI平均得分為37.9分，每日最大搔癢程度分數的每週平均值為7.8分 (量表為0-10分)。整體而言，92%的受試者至少患一種合併過敏性疾病；64%的受試者對食物過敏，63%的受試者有其他過敏症狀，60%的受試者患有過敏性鼻炎，47%的受試者患有氣喘。

主要療效指標是第16週時IGA為0 (無) 或1 (幾乎無) 的受試者比例。其他評估結果包括EASI-75或EASI-90 (EASI與基準期相比分別至少改善75%或90%) 的受試者比例，以及透過最大搔癢程度NRS測定的搔癢減緩情況 (改善≥4分)。

表14列出了按基準期體重分層給予已核准劑量治療方案的結果。

**表14: AD-1652中DUPIXENT併用TCS對於6至11歲患有AD的兒童受試者在第16週時的療效結果 (完整分析群體, FAS)<sup>a</sup>**

	DUPIXENT 300毫克 Q4W <sup>d</sup> + TCS (人數=61)	安慰劑 + TCS (人數=61)	DUPIXENT 200毫克 Q2W <sup>e</sup> + TCS (人數=59)	安慰劑 + TCS (人數=62)
	<30公斤	<30公斤	≥30公斤	≥30公斤
IGA 0或1 <sup>b,c</sup>	30%	13%	39%	10%
EASI-75 <sup>c</sup>	75%	28%	75%	26%
EASI-90 <sup>c</sup>	46%	7%	36%	8%
最大搔癢程度NRS (改善≥4分) <sup>c</sup>	54%	12%	61%	13%

<sup>a</sup>完整分析群體 (FAS) 包含所有隨機分組的受試者。

<sup>b</sup>有反應者的定義是IGA為0或1 (「無」或「幾乎無」)。

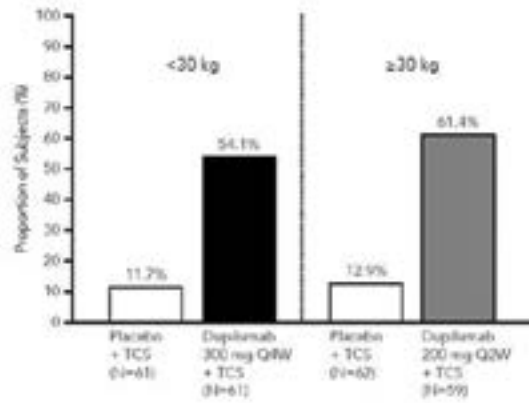
<sup>c</sup>接受救援治療或資料缺失的受試者被視為無反應者。

<sup>d</sup>第1天時，受試者接受600毫克DUPIXENT。

<sup>e</sup>在第1天時，受試者接受DUPIXENT 200毫克 (基準期體重為<30公斤) 或400毫克 (基準期體重為≥30公斤)。

與安慰劑+TCS相比，更多隨機接受DUPIXENT+TCS治療的受試者的最大搔癢程度NRS得到改善 (定義為第16週時改善≥4分)。見圖3。

圖3: 在AD-1652<sup>a</sup>中, 6至11歲患AD的兒童受試者在第16週最大搔癢程度NRS改善≥4分的人數比例 (完整分析群體, FAS)<sup>b</sup>



<sup>a</sup> 在療效指標的主要分析中, 接受救援治療或資料缺失的受試者被視為無反應者。

<sup>b</sup> 完整分析群體 (FAS) 包含所有隨機分組的受試者。

### 6個月至5歲患有異位性皮膚炎的兒童受試者

在一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗 (AD-1539; NCT03346434) 中, 對162名6個月至5歲患中度至重度異位性皮膚炎的受試者進行了DUPIXENT併用TCS的療效及安全性評估, 這些受試者的AD定義為: IGA得分為≥3分 (量表為0至4分), EASI評得分為量表為16分 (量表為0至72分), 最小BSA涉及範圍為≥10%。符合參與試驗條件的受試者之前對局部藥物治療反應不佳。根據基準期體重 (≥5至<15公斤和≥15至<30公斤) 進行分層。

基準期體重為≥5至<15公斤的DUPIXENT Q4W+TCS組受試者, 在第1天接受200毫克的起始劑量, 接著從第4週到第12週接受200毫克Q4W; 而基準期體重為≥15至<30公斤的受試者, 在第1天接受300毫克的起始劑量, 接著從第4週到第12週接受300毫克Q4W。研究人員可斟酌允許受試者接受救援治療。接受救援治療的受試者被視為無反應者。

在AD-1539中, 受試者的平均年齡為3.8歲, 體重中位數為16.5公斤, 39%的受試者為女性, 69%為白人, 19%為黑人, 6%為亞裔。基準期時, 平均BSA涉及範圍為58%, 29%的受試者之前曾接受過全身性免疫抑制劑治療。此外, 基準期時EASI平均分數為34.1分, 每日最大搔癢程度分數的每週平均值為7.6分 (量表為0-10分)。整體而言, 81.4%的受試者至少患一種合併過敏性疾病; 68.3%的受試者對食物過敏, 52.8%的受試者有其他過敏症狀, 44.1%的受試者患有過敏性鼻炎, 25.5%的受試者患有氣喘。

主要療效指標是第16週時IGA為0 (無) 或1 (幾乎無) 的受試者比例。其他評估結果包括EASI-75或EASI-90 (EASI與基準期相比分別至少改善75%或90%) 的受試者比例, 以及透過最大搔癢程度NRS測定的搔癢減輕情況 (改善≥4分)。

表15列出了AD-1539第16週的療效結果。

表15: AD-1539中DUPIXENT併用TCS對於6個月至5歲患有中度至重度異位性皮膚炎的兒童受試者在第16週時的療效結果 (完整分析群體, FAS)<sup>a</sup>

	DUPIXENT + TCS 200毫克 (滿5但未滿15公斤) 或 300毫克 (滿15但未滿30公斤) Q4W <sup>d</sup> (人數=83) <sup>a</sup>	安慰劑 + TCS (人數=79) <sup>a</sup>	與安慰劑組的差異 (95% CI)
IGA 0或1 <sup>b,c</sup>	28%	4%	24% (13%, 34%)
EASI-75 <sup>c</sup>	53%	11%	42% (29%, 55%)
EASI-90 <sup>c</sup>	25%	3%	23% (12%, 33%)
最大搔癢程度NRS (改善≥4分) <sup>c</sup>	48%	9%	39% (26%, 52%)

CI=信賴區間

<sup>a</sup> 完整分析群體 (FAS) 包含所有隨機分組的受試者。

<sup>b</sup> 有反應者的定義是IGA為0或1 (「無」或「幾乎無」)。

<sup>c</sup> 接受救援治療 (安慰劑組和DUPIXENT組分別為63%和19%) 或資料缺失的受試者被視為無反應者。

<sup>d</sup> 在第1天時, 受試者接受DUPIXENT 200毫克 (5至15公斤) 或300毫克 (15至30公斤)。

### 延伸至手部和/或足部的異位性皮膚炎

DUPIXENT的療效和安全性在一項為期16週、多中心、隨機、雙盲、平行組、安慰劑對照試驗 (Liberty-AD-HAFT; NCT04417894) 中進行了評估, 受試者為133名成人和12至17歲的兒童受試者, 患延伸至手部和/或足部的中度至重度異位性皮膚炎, 定義為異位性皮膚炎的明確診斷, 透過病史和適當的貼布測試以及IGA (手和足) 篩檢以排除刺激性及過敏性接觸性皮炎, 評分≥3 (嚴重度量表為0至4分), 手足最大搔癢程度的數字等級量表 (NRS) 最大搔癢程度評分≥4 (嚴重度量表為0至10分)。

百分之五十三 (53) (N=70/133) 的受試者在手或腳以外也患有中度至重度AD (IGA總分≥3)。符合條件的受試者先前對局部AD藥物治療手和/或足皮膚炎反應不佳或不耐受。在這項試驗中, 67名受試者接受DUPIXENT, 66名受試者接受安慰劑。接受DUPIXENT治療的受試者根據其年齡和體重接受建議劑量 [參閱劑量和用藥方法 (2.2)]。試驗期間, 不允許受試者在手和腳上同時使用AD局部治療, 但允許在身體其他部位使用AD局部治療, 但有一定限制。

在Liberty-AD-HAFT中, 38%的受試者是男性, 80%是白人, 13%是亞洲人, 5%是黑人或非裔美國人。就種族而言, 4%的人被認為是西班牙裔或拉丁裔, 96%的人被認為是非西班牙裔或拉丁裔。72% (N=96/133) 的受試者基準期IGA (手和足) 評分為3 (異位性皮膚炎, 延伸至中度手和/或足部), 28% (人數=37/133) 的受試者的基準期IGA (手和足) 評分為4 (異位性皮膚炎, 嚴重的手和/或腳侵犯)。基準期每週平均手足最大搔癢程度NRS評分為7.1。

主要療效指標是第16週時IGA手足評分為0 (無) 或1 (幾乎無) 的受試者比例。關鍵的次要療效指標是透過手足最大搔癢程度NRS測量的搔癢減輕 (改善≥4分)。

Liberty-AD-HAFT在第16週的療效結果列於表16。

表16: DUPIXENT在Liberty-AD-HAFT中第16週 (FAS) <sup>a</sup>對患有延伸至手和/或足部, 中度至重度異位性皮膚炎的成人和12至17歲兒童受試者的療效結果

	DUPIXENT 200/300毫克 Q2W <sup>d</sup> (人數=67) <sup>a</sup>	安慰劑 (人數=66) <sup>a</sup>	與安慰劑組的差異 (95% CI)
IGA (手和腳) 0或1 <sup>b,c</sup>	40%	17%	24% (9%, 38%)
每週平均手足最大搔癢程度NRS≥4 <sup>c</sup> 改善 (減少)	52%	14%	39% (24%, 53%)

CI=信賴區間

<sup>a</sup> 完整分析群體 (FAS) 包括所有隨機分組的受試者。

<sup>b</sup> 有反應者被定義為IGA為0或1 (「無」或「幾乎無」) 的受試者。

<sup>c</sup> 接受搶救治療 (安慰劑組和DUPIXENT組分別為21%和3%) 或資料缺失的受試者被視為無反應者。

<sup>d</sup> 成人接受DUPIXENT 600毫克負荷劑量SC, 隨後接受300毫克SC Q2W。12至17歲兒童受試者接受DUPIXENT負荷劑量600毫克SC, 隨後接受300毫克SC Q2W (對於體重大於60公斤) 或DUPIXENT負荷劑量400毫克SC, 隨後接受200毫克SC Q2W (對於體重未滿60公斤)。

### 14.2 氣喘

針對12歲以上患者的氣喘臨床研究, 包括三項隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組、多中心試驗 (DRI12544 (NCT01854047)、QUEST (NCT02414854) 和VENTURE (NCT02528214)) , 療程為期24至52週, 共有2888名受試者。DRI12544和QUEST的受試者必須在參加

試驗前一年內有過1次或1次以上需要使用全身皮質類固醇進行治療的氣喘惡化病史, 或曾因氣喘到急診室就醫或住院治療。納入VENTURE的受試者除了每日需要依賴口服皮質類固醇以外, 還需固定使用高劑量吸入性皮質類固醇和一種以上額外的控制藥物。在所有3項試驗中, 受試者都無需達到最低基準期血中嗜酸性白血球計數之要求。在QUEST和VENTURE試驗中, 篩檢血中嗜酸性白血球值為>1500個細胞/微升 (<1.3%) 的受試者被排除在外。DUPIXENT為氣喘背景治療的附加治療藥物。受試者在整個研究期間持續接受氣喘背景治療, 但在VENTURE試驗中除外, 其OCS的劑量按下文所述逐漸減少。

#### DRI12544

DRI12544是一項為期24週的劑量範圍研究, 包含776名成人受試者 (18歲或以上)。針對使用中劑量或高劑量吸入性皮質類固醇和一種長效乙型交感神經興奮劑治療的中度至重度氣喘的成人受試者, 評估DUPIXENT相較於安慰劑的差異。受試者被隨機分配每隔一週 (Q2W) 接受一次200毫克 (150名) 或300毫克 (157名) DUPIXENT; 或每4週接受一次200毫克 (154名) 或300毫克 (157名) DUPIXENT, 且起始劑量分別為400毫克、600毫克或安慰劑 (158名)。主要療效指標是基準期血中嗜酸性白血球計數≥300個細胞/微升的受試者其FEV<sub>1</sub> (L) 從基準期到第12週的變化平均值。其他療效指標包括24週安慰劑對照治療期間FEV<sub>1</sub> 與嚴重氣喘惡化事件的年發生率相較於基準期的百分比變化。依基準期血中嗜酸性白血球計數 (≥300個細胞/微升和<300個細胞/微升) 評估整體族群和次族群的結果。其他次要療效指標包括患者所回報的氣喘控制調查問卷 (ACQ-5) 和氣喘生活品質調查問卷標準版 (AQLQ (S)) 評分的反應率。

## QUEST

QUEST是一項為期52週的研究，包含1902名成人和兒童受試者（12歲及以上）。針對中至重度氣喘、使用中劑量或高劑量吸入性皮質類固醇（ICS）和至少一種、最多兩種額外控制藥物的107名12至17歲兒童受試者和1795名成人受試者，評估DUPIXENT相較於安慰劑的差異。受試者隨機分組接受起始劑量DUPIXENT 400毫克、600毫克或安慰劑後，再分別接受200毫克（631名）或300毫克（633名）Q2W（或相對應200毫克[317名]或300毫克[321名]安慰劑Q2W）。主要療效指標是整體族群（不受最低基準期血中嗜酸性白血球計數限制）在52週安慰劑對照期內嚴重惡化事件的年發生率，以及在第12週時支氣管擴張劑使用前FEV<sub>1</sub>與基準期相比的變化。其他次要療效指標包括在不同的血中嗜酸性白血球基準值的受試者，其年化嚴重惡化率和FEV<sub>1</sub>以及ACQ-5和AQLQ (S) 評分的反應率。

## VENTURE

VENTURE是一項為期24週的口服皮質類固醇減量研究，研究對象為210名成人和15歲及以上的兒童氣喘受試者，他們除了需要每日口服皮質類固醇以外，還需要固定使用高劑量吸入性皮質類固醇和一種以上額外的控制藥物。受試者在篩檢期間最佳化OCS的劑量後，接受DUPIXENT起始劑量600毫克或安慰劑，之後再給予300毫克（103名）或安慰劑（107名）治療，Q2W一次，持續24週。研究期間，受試者持續接受原有的氣喘藥物；但在OCS減量階段（第4-20週），只要氣喘控制得以維持，受試者的OCS劑量則每4週減少一次。主要療效指標是整體族群（不受最低基準期血中嗜酸性白血球計數的限制）在維持氣喘控制的情況下，第20週至第24週的口服皮質類固醇劑量與基準期劑量相比所減少的百分比。其他次要療效指標包括治療期間嚴重惡化事件的年發生率以及ACQ-5和AQLQ (S) 評分的反應率。

這三項試驗的人口統計和基準期特性見下表17。

表17: 氣喘試驗的人口統計和基準期特性

參數	DRI12544 (人數=776)	QUEST (人數=1902)	VENTURE (人數=210)
平均年齡(歲數)(SD)	49(13)	48(15)	51(13)
女性百分比	63	63	61
白人百分比	78	83	94
患氣喘時間(年), 平均值(±標準差)	22(15)	21(15)	20(14)
不曾吸煙(百分比)	77	81	81
過去一年病情惡化平均次數 (±標準差)	2.2(2.1)	2.1(2.2)	2.1(2.2)
使用高劑量ICS(百分比)	50	52	89
基準期給藥前的FEV <sub>1</sub> (L) (±標準差)	1.84(0.54)	1.78(0.60)	1.58(0.57)
基準期預測FEV <sub>1</sub> 平均百分比 (百分比)(±標準差)	61(11)	58(14)	52(15)
可逆性百分比(±標準差)	27(15)	26(22)	19(23)
異位性病史佔整體百分比 (AD%, NP%, AR%)	73 (8, 11, 62)	78 (10, 13, 69)	72 (8, 21, 56)
FeNO ppb平均值(±標準差)	39(35)	35(33)	38(31)
總IgE IU/mL平均值(±標準差)	435(754)	432(747)	431(776)
基準期血中嗜酸性白血球計數 平均值(±標準差)細胞/微升	350(430)	360(370)	350(310)

ICS=吸入性皮質類固醇; FEV<sub>1</sub>=用力呼氣第一秒量; AD=異位性皮膚炎; NP=鼻息肉; AR=過敏性鼻炎; FeNO=呼氣一氧化氮的濃度

## 病情惡化

DRI12544和QUEST評估嚴重氣喘惡化的頻率，嚴重氣喘惡化是指因氣喘惡化需要使用全身性皮質類固醇至少3天，或因氣喘住院或至急診室就醫且需要使用全身性皮質類固醇。在主要分析族群（DRI12544中基準期血中嗜酸性白血球計數為≥300個細胞/微升的受試者和QUEST中的整體族群）中，與安慰劑相比，接受DUPIXENT 200毫克或300毫克Q2W治療的受試者其氣喘惡化率顯著降低。在QUEST的整體族群中，DUPIXENT 200毫克Q2W和300毫克Q2W組的嚴重惡化率分別為0.46和0.52，而相對應安慰劑組的嚴重惡化率分別為0.87和0.97。與安慰劑相比，DUPIXENT 200毫克Q2W和300毫克Q2W組的嚴重惡化率分別為0.52(95% CI: 0.41-0.66)和0.54(95% CI: 0.43-0.68)。在DRI12544和QUEST中，基準期血中嗜酸性白血球計數為≥300個細胞/微升的受試者的結果見表18。

圖4和圖5分別顯示在QUEST試驗中，整體族群的基準期血中嗜酸性白血球和基準期FeNO的反應率。在臨床數據支持下，FeNO升高可作為嗜酸性白血球表現型氣喘的指標。DRI12544和QUEST的事前次族群分析顯示，大幅降低了基準期血中嗜酸性白血球值(≥150個細胞/微升)或FeNO(≥25ppb)較高的受試者之嚴重惡化。在QUEST試驗中，基準期血中嗜酸性白血球為≥150個細胞/微升的次族群受試者，其病情惡化顯著降低。在基準期血中嗜酸性白血球計數為<150個細胞/微升和FeNO為<25 ppb的受試者中，DUPIXENT和安慰劑的嚴重惡化率相似。

在QUEST試驗中，DUPIXENT 200毫克或300毫克Q2W組與安慰劑組相比，因病情惡化導致住院和/或至急診室就醫的估計率分別為0.53(95% CI: 0.28-1.03)和0.74(95% CI: 0.32-1.70)。

表18: DRI12544和QUEST的嚴重惡化率

試驗	治療方法	基準期血中EOS≥300個細胞/微升 (主要分析族群, DRI12544)		
		人數	比率 (95% CI)	發生率 (95% CI)
DRI12544	DUPIXENT 200毫克Q2W	65	0.30 (0.13, 0.68)	0.29 (0.11, 0.76)
	DUPIXENT 300毫克Q2W	64	0.20 (0.08, 0.52)	0.19 (0.07, 0.56)
	安慰劑	68	1.04 (0.57, 1.90)	
QUEST	DUPIXENT 200毫克Q2W	264	0.37 (0.29, 0.48)	0.34 (0.24, 0.48)
	安慰劑	148	1.08 (0.85, 1.38)	
	DUPIXENT 300毫克Q2W	277	0.40 (0.32, 0.51)	0.33 (0.23, 0.45)
	安慰劑	142	1.24 (0.97, 1.57)	

圖4: 中至重度氣喘受試者中不同基準期血中嗜酸性白血球計數(細胞/微升)的嚴重惡化事件年發生率的相對風險(QUEST)

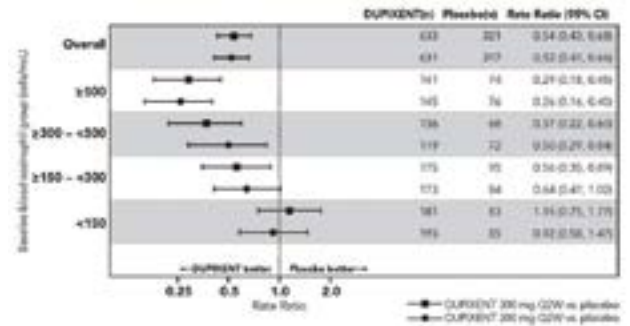
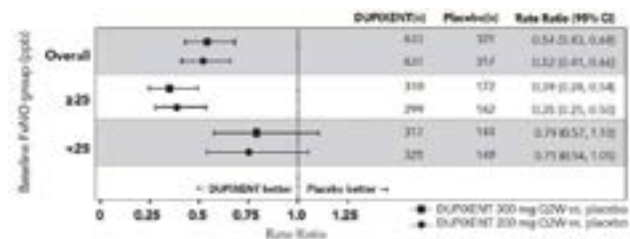
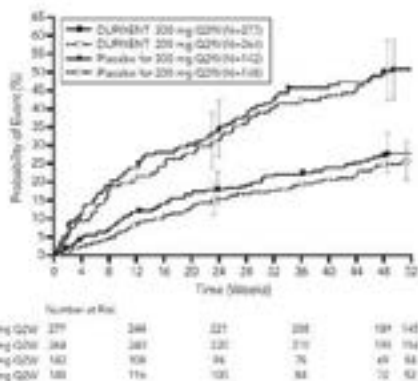


圖5: 中至重度氣喘受試者於不同基準期FeNO組(ppb)嚴重惡化事件年發生率的相對風險(QUEST)



在QUEST試驗中，接受DUPIXENT治療的受試者首次病情惡化的時間比安慰劑更長(見圖6)。

圖6: 基準期血中嗜酸性白血球 $\geq 300$ 個細胞/微升<sup>a</sup>的中度至重度氣喘受試者首次嚴重惡化時間的Kaplan Meier發生率曲線 (QUEST)



<sup>a</sup>當資料庫鎖定時，並非所有受試者都已完成第 52 週治療

肺功能

DRI12544和QUEST的主要分析族群 (DRI12544試驗中基準期血中嗜酸性白血球計數為 $\geq 300$ 個細胞/微升的受試者和QUEST試驗中的整體族群)，在第12週時觀察到支氣管擴張劑使用前FEV<sub>1</sub>顯著增加。在QUEST試驗的整體族群中，DUPIXENT 200毫克Q2W和300毫克Q2W的FEV<sub>1</sub>最小平方平均值與基準期相比的變化分別為0.32升(21%)和0.34升(23%)，而相較於對應安慰劑組的平均值分別為0.18升(12%)和0.21升(14%)。DUPIXENT 200毫克Q2W和300毫克Q2W相較於安慰劑的平均治療差異分別為0.14升(95% CI: 0.08-0.19)和0.13升(95% CI: 0.08-0.18)。基準期血中嗜酸性白血球計數為 $\geq 300$ 個細胞/毫微升的DRI12544和QUEST受試者的結果見表19。

圖7和圖8分別顯示的是按基準期血中嗜酸性白血球和基準期FeNO在QUEST試驗方面FEV<sub>1</sub>的改善。DRI12544和QUEST的次族群分析顯示，基準期血中嗜酸性白血球( $\geq 150$ 個細胞/微升)或FeNO( $\geq 25$  ppb)較高的受試者的病情改善程度較大。在基準期血中嗜酸性白血球計數為 $< 150$ 個細胞/微升和FeNO $< 25$  ppb的受試者中，觀察到FEV<sub>1</sub>在DUPIXENT和安慰劑間存在相似的差異。

QUEST整個試驗期間FEV<sub>1</sub>的平均值變化見圖19。

表19: 中度至重度氣喘受試者在第12週時支氣管擴張劑使用前FEV<sub>1</sub>相較於基準期的平均值變化與安慰劑的差異 (DRI12544和QUEST)

試驗	治療方法	基準期血中EOS $\geq 300$ 個細胞/微升 (主要分析族群, DRI12544)		
		人數	LS平均值與基準值的變化 (%)	LS平均值與安慰劑的差異 (95% CI)
DRI12544	DUPIXENT 200毫克Q2W	65	0.43(25.9)	0.26 (0.11, 0.40)
	DUPIXENT 300毫克Q2W	64	0.39(25.8)	0.21 (0.06, 0.36)
	安慰劑	68	0.18 (10.2)	
QUEST	DUPIXENT 200毫克Q2W	264	0.43 (29.0)	0.21 (0.13, 0.29)
	安慰劑	148	0.21 (15.6)	
	DUPIXENT 300毫克Q2W	277	0.47 (32.5)	0.24 (0.16, 0.32)
	安慰劑	142	0.22 (14.4)	

圖7: 不同基準期血中嗜酸性白血球計數(細胞/微升)之中度至重度氣喘受試者在第12週時支氣管擴張劑使用前FEV<sub>1</sub>相較於基準期之變化和與安慰劑相比的最小平均差異 (QUEST)

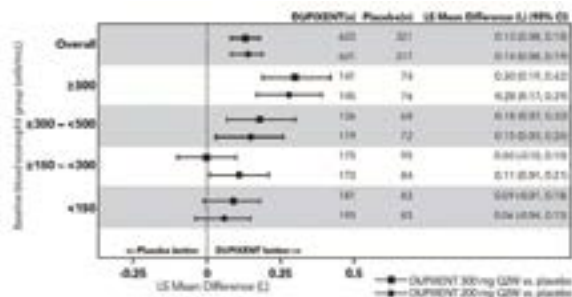


圖8: 中度至重度氣喘受試者其基準期FeNO (ppb) 各組別在第12週支氣管擴張劑使用前FEV<sub>1</sub>相較於基準期之變化和與安慰劑相比的最小平均差異 (QUEST)

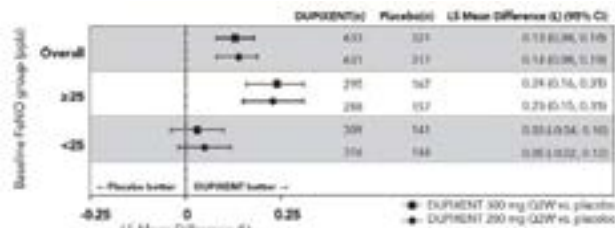
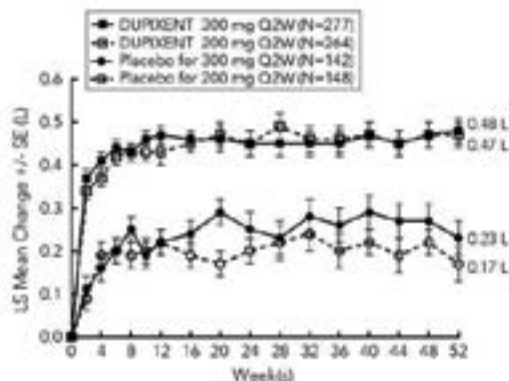


圖9: 基準期血中嗜酸性白血球為 $\geq 300$ 個細胞/微升 (QUEST) 的中度至重度氣喘受試者支氣管擴張劑使用前FEV<sub>1</sub> (L) 從基準期開始於整個試驗期間的平均值變化



其他次要療效指標

ACQ-5和AQLQ (S) 在52週的QUEST試驗中進行評估。反應率定義為分數改善0.5分或以上 (ACQ-5量表範圍為0-6分; AQLQ (S) 量表範圍為1-7分)。

- 在整體族群中，DUPIXENT 200毫克和300毫克Q2W組以ACQ-5評估，反應率分別為69%對比安慰劑組的62% (勝算比1.37; 95% CI: 1.01-1.86) 和69%對比安慰劑組的63% (勝算比1.28; 95% CI: 0.94-1.73); 以AQLQ (S) 評估，反應率分別為62%對比安慰劑組的54% (勝算比1.61; 95% CI: 1.17-2.21) 和62% 對比安慰劑組的57% (勝算比1.33; 95% CI: 0.98-1.81)。
- 基準期血中嗜酸性白血球為 $\geq 300$ 個細胞/微升且接受DUPIXENT 200毫克和300毫克Q2W的受試者，以ACQ-5評估，反應率分別為75%對比安慰劑組的67% (勝算比: 1.46; 95% CI: 0.90-2.35) 以及71%對比安慰劑組的64% (勝算比: 1.39; 95% CI: 0.88-2.19); 而以AQLQ (S) 評估，反應率分別為71%對比安慰劑組的55% (勝算比: 2.02; 95% CI: 1.24-3.32) 以及65%對比安慰劑組的55% (勝算比: 1.79; 95% CI: 1.13-2.85)。

降低口服皮質類固醇劑量 (VENTURE)

VENTURE評估DUPIXENT對降低維持性口服皮質類固醇劑量的效果。安慰劑組在基準期的平均口服皮質類固醇劑量為12毫克，接受DUPIXENT治療組則為11毫克。主要療效指標是在維持氣喘控制的同時，第24週的最終口服皮質類固醇劑量相比基準期劑量所減少的百分比。

與安慰劑相比，接受DUPIXENT治療的受試者在維持氣喘控制的同時，口服皮質類固醇每日維持劑量的減少幅度更大。OCS每日劑量對比基準期的平均減少百分比於接受DUPIXENT受試者的為70% (中位數為100%) (95% CI: 60%-80%)，而接受安慰劑治療的受試者則為42% (中位數為50%) (95% CI: 33%-51%)。接受DUPIXENT的受試者中有82人 (80%) 的OCS劑量減少了50%以上，對比接受安慰劑的受試者則有57人 (53%)。在第24週，平均最終劑量低於5毫克的受試者比例於DUPIXENT組為72%，於安慰劑組為37% (勝算比4.48 95% CI: 2.39-8.39)。OCS劑量減少達100%的受試者，於接受DUPIXENT組為54名 (52%)，於安慰劑組為31名 (29%)。

在這項為期24週的試驗中，接受DUPIXENT的受試者與接受安慰劑的受試者相比，發生氣喘惡化 (定義為口服皮質類固醇劑量暫時增加至少3天) 的情況較少 (DUPIXENT組和安慰劑組的年發生率分別為0.65和1.60; 發生率比為0.41[95% CI: 0.26-0.63])，且接受DUPIXENT的受試者與接受安慰劑的受試者相比，第24週的支氣管擴張劑使用前FEV<sub>1</sub>相較於基準期的改善程度更大 (DUPIXENT與安慰劑相比的最小平均值差異為0.22 L [95% CI: 0.09至0.34升])。無論基準期血中嗜酸性白血球數值如何，對肺功能、口服類固醇和病情惡化減少的影响都是相似的。在VENTURE試驗中也使用ACQ-5和AQLQ (S) 進行評估，結果顯示其改善程度與QUEST相似。

6至11歲患有氣喘的兒童受試者

一項為期52週的多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究 (VOYAGE; NCT02948959) 評估DUPIXENT對兒童受試者的療效和安全性，該研究的受試者為408名6至11歲的中度至重度氣喘患者，並正在使用一種中劑量或高劑量吸入型類固醇 (ICS) 和第一種控制藥物，或單獨使用高劑量ICS。受試者必須在參加試驗前一年內有過1次或1次以上需要使用全身性皮質類固醇治療的氣喘惡化病史，或曾因氣喘至急診室就醫或住院治療。受試者根據體重 $< 30$ 公斤 (100毫克Q2W) 或 $\geq 30$ 公斤 (200毫克Q2W)，每隔一週隨機接受

DUPIXENT (273名) 或相對應安慰劑 (135名)。DUPIXENT 300毫克Q4W的有效性是根據VOYAGE試驗中100毫克Q2W的有效性進行推斷,並得到群體藥物動力學的支持,分析顯示300毫克Q4W的藥物暴露量更高[請參閱兒童用藥 (8.4) 和藥物動力學 (12.3)]。主要療效指標是在52週安慰劑對照期內嚴重氣喘惡化事件的年發生率。嚴重氣喘惡化的定義為因氣喘惡化需要使用全身性皮質類固醇至少3天,或因氣喘住院或至急診室就醫。關鍵次要療效指標是第12週時支氣管擴張劑使用前FEV<sub>1</sub>預測百分比與基準期相比的變化。其他次要療效指標包括ACQ-7-IA(氣喘控制調查問卷-7面談者處理)和PAQLQ(S)-IA(兒童氣喘生活品質調查問卷面談者處理標準版)評分與基準期相比的平均值變化和反應率。

VOYAGE的人口統計和基準期特性見下表20。

表20:VOYAGE的人口統計和基準期特性

參數	VOYAGE (人數=408)
平均年齡(歲數)(標準差)	9 (2)
女性百分比	36
白人百分比	88
平均體重(公斤)	36
過去一年病情惡化平均值(±標準差)	2.4 (2.2)
使用高劑量ICS (%)	44
基準期給藥前的FEV <sub>1</sub> (L) (±標準差)	1.48 (0.41)
預測FEV <sub>1</sub> 平均百分比 (%) (±標準差)	78 (15)
平均可逆性百分比(±標準差)	20 (21)
異位性病史佔整體百分比 (AD %, AR %)	92 (36, 82)
FeNO ppb平均值(±標準差)	28 (24)
符合FeNO ppb ≥ 20的受試者百分比	50
總IgE IU/mL中位數(±標準差)	792 (1093)
基準期嗜酸性白血球計數平均值(±標準差)細胞/微升	502 (395)

ICS=吸入性皮質類固醇;FEV<sub>1</sub>=用力呼氣第1秒量;AD=異位性皮膚炎;AR=過敏性鼻炎;FeNO=呼氣一氧化氮濃度

在52週治療期間,DUPIXENT與安慰劑相比能顯著降低嗜酸性白血球現型族群(如血液中嗜酸性白血球增加)和/或FeNO升高族群的嚴重氣喘惡化事件年發生率。根據基準期嗜酸性白血球數值或基準期FeNO數值對DUPIXENT治療結果進行次族群分析,兒童(12至17歲)和成人試驗的分析結果類似,成人和兒童(12至17歲)氣喘族群的描述如上。在基準期中嗜酸性白血球計數為 <150個細胞/微升和FeNO為<20 ppb的受試者中,DUPIXENT和安慰劑的嚴重氣喘惡化率相似。

第12週觀察到的支氣管擴張劑使用前FEV<sub>1</sub>預測百分比有顯著改善。在VOYAGE試驗中,早在第2週就觀察到預測FEV<sub>1</sub>預測百分比顯著改善,並持續至第52週(圖10)。

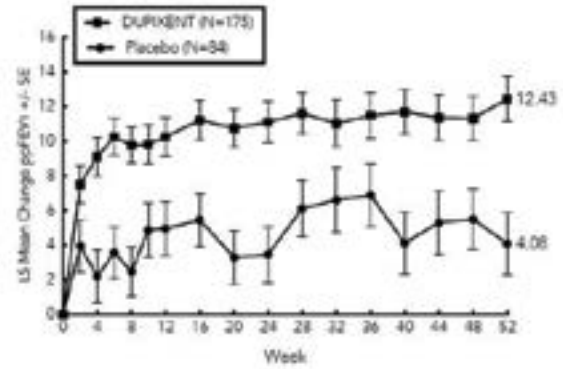
表21列出了VOYAGE的療效結果。

表21:DUPIXENT在VOYAGE試驗中的療效結果

治療方法	嗜酸性白血球 ≥ 300個細胞/微升 <sup>a</sup>		
	人數	比率 (95% CI)	發生率 (95% CI)
<b>52週內的年化嚴重惡化率</b>			
DUPIXENT 100毫克Q2W (<30公斤) / 200毫克Q2W (≥30公斤)	175	0.24 (0.16, 0.35)	0.35 (0.22, 0.56)
安慰劑	84	0.67 (0.47, 0.95)	
<b>第12週時FEV<sub>1</sub>預測百分比相較於基準期的平均值變化</b>			
	人數	LS均值與基準期的差異	LS均值與安慰劑的差異 (95% CI)
DUPIXENT 100毫克Q2W (<30公斤) / 200毫克Q2W (≥30公斤)	168	10.15	5.32 (1.76, 8.88)
安慰劑	80	4.83	

<sup>a</sup>此反映在美國VOYAGE試驗中預先確定的主要分析族群。

圖10:VOYAGE試驗中6至11歲的兒童受試者在整個試驗期間,支氣管擴張劑使用前FEV<sub>1</sub> (L) 預測百分比相較於基準期的平均值變化(基準期中嗜酸性白血球為 ≥ 300個細胞/微升)



在第24週也觀察到ACQ-7-IA和PAQLQ(S)-IA獲得了改善,並持續至第52週。與安慰劑相比,ACQ-7-IA和PAQLQ(S)-IA在第24週的反應率更高。反應率的定義是得分改善0.5或以上(ACQ-7-IA量表為0-6分,PAQLQ(S)-IA量表為1-7分)。在第24週時,基準期中嗜酸性白血球計數為 ≥ 300個細胞/微升的受試者次族群中,DUPIXENT使更高比例的受試者對ACQ-7-IA有反應(80.6%對比安慰劑的64.3%),勝算比為2.79(95% CI: 1.43-5.44),而對PAQLQ(S)-IA則是(72.8%對比安慰劑的63.0%),勝算比為1.84(95% CI: 0.92-3.65)。

### 14.3 慢性鼻竇炎合併鼻息肉

慢性鼻竇炎合併鼻息肉(CRSwNP)臨床研究包括兩項隨機、雙盲、平行組、多中心、安慰劑對照研究SINUS-24(NCT02912468)和SINUS-52(NCT02898454),包含724名18歲及以上接受皮質類固醇鼻內給藥(INCS)的背景療法成人受試者。這些研究的CRSwNP受試者包括在過去2年內曾接受過鼻竇手術或全身性皮質類固醇治療,或不符合接受或不能耐受全身性皮質類固醇治療的患者。未患鼻息肉的慢性鼻竇炎受試者不包含在這些試驗中。研究期間,研究員可斟酌是否使用全身性皮質類固醇或手術進行救援治療。在SINUS-24試驗中,共有276名受試者被隨機分配接受300毫克DUPIXENT (143名)或安慰劑(133名)治療,每隔一週一次,為期24週。在SINUS-52試驗中,448名受試者被隨機分配接受300毫克DUPIXENT (150名),每隔一週一次,為期52週,或接受300毫克DUPIXENT (145名),每隔一週一次,為期24週,接著接受300毫克DUPIXENT,每隔4週一次,直至第52週,或接受安慰劑(153名)治療。所有受試者均在Lund Mackay(LMK)鼻竇電腦斷層掃描中發現鼻竇混濁的證據,73%至90%的受試者皆出現鼻竇混濁。根據受試者之前的手術史和合併氣喘/非類固醇抗發炎藥加重性呼吸道疾病(NSAID-ERD)的病史對其進行分層。63%的受試者稱曾接受過鼻竇手術,平均手術次數為2.0次;74%的受試者在過去兩年中使用過全身性皮質類固醇且平均數為1.6個療程;59%的受試者合併患有氣喘;28%的受試者患有非類固醇抗發炎藥加重性呼吸道疾病。

共同主要療效指標是由中心進行盲性判讀,評估從基準期到第24週雙側內視鏡鼻息肉分數(NPS;量表為0-8分)從基準期到第24週的變化,以及透過受試者每日日誌所得的鼻塞/阻塞分數(NC;量表為0-3分),評估其從基準期到第24週28天平均分數的變化。就NPS而言,鼻腔每側的息肉按分類量表分級(0=無息肉;1=中鼻道內未到達中鼻甲下緣以下的小息肉;2=到達中鼻甲下緣以下的息肉;3=到達中鼻甲下緣的大息肉或內向至中鼻甲的息肉;4=大息肉導致下鼻腔完全阻塞)。總分是左右兩側得分的總和。受試者每天按0到3分的嚴重程度量表對鼻塞進行評分(0=無症狀;1=輕度症狀;2=中度症狀;3=嚴重症狀)。

在這兩項研究中,第24週的關鍵次要療效指標包括以下指標與基準期相比的變化:LMK鼻竇斷層掃描評分、每日嗅覺喪失和22項鼻竇鼻腔評估量表(SNOT-22)。LMK鼻竇斷層掃描評分採用0-2分量表(0=正常;1=部分混濁;2=完全混濁)評估每個鼻竇的混濁情況,每側最高分為12分,總分最高為24分(分數越高表示混濁情況越嚴重)。嗅覺喪失由受試者每天早上按0-3量表評分(0=無症狀;1=輕微症狀;2=中度症狀;3=嚴重症狀)進行反思性評分。SNOT-22包括22個項目,用以評估慢性鼻竇炎合併鼻息肉相關症狀與造成的影響,每個項目的評分範圍為0分(無問題)至5分(問題最嚴重),總分範圍為0分至110分。SNOT-22的回顧期為2週。在匯總療效結果時,評估了減少使用全身性皮質類固醇和/或鼻竇手術作為救援治療的受試者比例(至第52週)。

這2項試驗的人口統計和基準期特性見下表22。

表22: 慢性鼻竇炎合併鼻息肉試驗的人口統計和基準期特性

參數	SINUS-24 (人數=276)	SINUS-52 (人數=448)
平均年齡(歲數)(SD)	50(13)	52(12)
男性百分比	57	62
平均患慢性鼻竇炎合併鼻息肉時間(年數)(SD)	11(9)	11(10)
之前接受≥1次手術的受試者(%)	72	58
過去2年內曾使用全身性皮質類固醇的受試者(%)	65	80
雙側內視鏡NPSa平均值(SD), 範圍0-8分	5.8(1.3)	6.1(1.2)
鼻塞(NC)平均分數a(SD), 範圍0-3分	2.4(0.6)	2.4(0.6)
LMK鼻竇斷層總分平均值a(SD), 範圍0-24	19(4.4)	18(3.8)
嗅覺喪失平均分數a(AM)(SD), 範圍0-3	2.7(0.5)	2.8(0.5)
SNOT-22總分平均值a(SD), 範圍0-110	49.4(20.2)	51.9(20.9)

表22: 慢性鼻竇炎合併鼻息肉試驗的人口統計和基準期特性(續)

參數	SINUS-24 (人數=276)	SINUS-52 (人數=448)
平均血中嗜酸性白血球數(細胞/毫微升)(SD)	440(330)	430(350)
總IgE平均值國際單位/毫升(SD)	212(276)	240(342)
異位性病史佔整體百分比	75	82
氣喘(%)	58	60
NSAID-ERD(%)	30	27

\*分數越高代表疾病的越嚴重

SD=標準差;AM=早上;NPS=鼻息肉評分;SNOT-22=22項鼻竇-鼻腔結果測試;NSAID-ERD=氣喘/非類固醇抗發炎藥加重性呼吸系統疾病

臨床反應(SINUS-24和SINUS-52)

表23列出慢性鼻竇炎合併鼻息肉研究的主要療效指標結果。

表23: 慢性鼻竇炎合併鼻息肉試驗主要療效指標結果

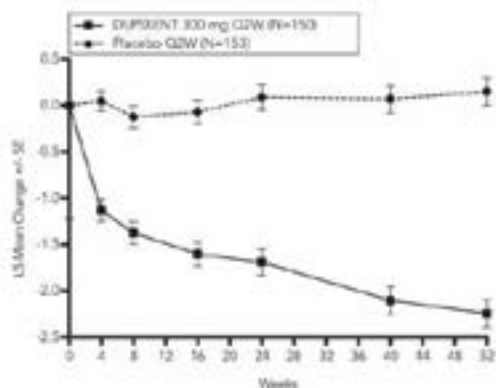
	SINUS-24					SINUS-52				
	安慰劑 (人數=133)	DUPIXENT 300毫克Q2W (人數=143)	相較於安慰劑的 LS平均值差異 (95% CI)			安慰劑 (人數=153)	DUPIXENT 300毫克Q2W (人數=295)	相較於安慰劑的 LS平均值差異 (95% CI)		
<b>第24週時的主要療效指標</b>										
評分	基準期 平均值	LS平均 值變化	基準期 平均值	LS平均 值變化		基準期 平均值	LS平均 值變化	基準期 平均值	LS平均 值變化	
NPS	5.86	0.17	5.64	-1.89	-2.06 (-2.43, -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)

得分降低表示病情有所改善。

NPS=鼻息肉評分;NC=鼻塞/阻塞

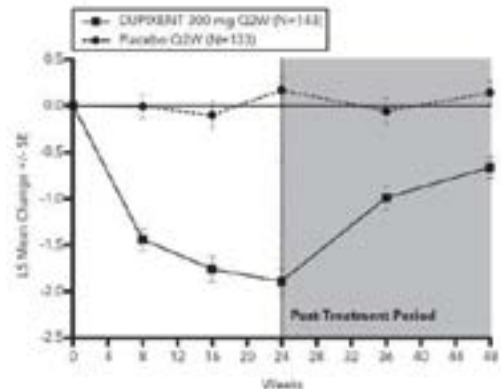
在第24週和第52週,SINUS-52試驗觀察到雙側內視鏡NPS分數獲得改善,療效具有統計學意義(見圖11)。

圖11: 18歲以上慢性鼻竇炎合併鼻息肉受試者雙側鼻息肉評分(NPS),從基準期到第52週的LS平均值變化(SINUS-52-意向治療[ITT]族群)



SINUS-24試驗在第24週時也出現了類似的結果。在受試者停用DUPIXENT後的治療期間,治療效果隨著時間的推移而遞減(見圖12)。

圖12: 18歲以上慢性鼻竇炎合併鼻息肉受試者雙側鼻息肉評分(NPS),從基準期到第48週的LS平均值變化(SINUS-24-意向治療[ITT]族群)



第52週時,DUPIXENT組與安慰劑相比,鼻塞的LS平均值差異為-0.98(95%CI:-1.17~-0.79)。在這兩項研究中,早在第4週的首次評估中就觀察到鼻塞顯著改善。在第4週時,SINUS-24試驗中DUPIXENT組相較於安慰劑的鼻塞LS平均值差異為-0.41(95%CI:-0.52~-0.30),在SINUS-52試驗中為-0.37(95%CI:-0.46~-0.27)。

LMK鼻竇斷層掃描分數顯著下降。在第24週時,SINUS-24試驗中DUPIXENT組相較於安慰劑的LMK鼻竇斷層掃描評分LS平均差值為-7.44(95%CI:-8.35~-6.53),在SINUS-52試驗中為-5.13(95%CI:-5.80~-4.46)。在SINUS-52中,第52週時DUPIXENT組相較於安慰劑組的LMK鼻竇斷層掃描評分LS平均差值為-6.94(95%CI:-7.87~-6.01)。

與安慰劑相比,Dupilumab明顯改善嗅覺喪失。在SINUS-24和SINUS-52試驗中,第24週時DUPIXENT組與安慰劑相比,嗅覺喪失的LS平均值差異分別為-1.12(95%CI:-1.31~-0.93)和-0.98(95%CI:-1.15~-0.81)。第52週時,DUPIXENT組與安慰劑相比,嗅覺喪失的LS平均值差異為-1.10(95%CI:-1.31~-0.89)。在這兩項研究中,早在第4週的首次評估中就觀察到每日嗅覺喪失的嚴重程度有明顯改善。

經由SNOT-22測量，Dupilumab相較於安慰劑明顯減輕鼻竇症狀。在第24週時，SINUS-24試驗中DUPIXENT組相較於安慰劑的SNOT-22LS平均值差異為-21.12 (95% CI: -25.17~-17.06)，在SINUS-52試驗中為-17.36 (95% CI: -20.87~-13.85)。第52週時DUPIXENT組與安慰劑組的LS平均值差異為-20.96 (95% CI: -25.03~-16.89)。

在兩項研究事前指定的多重校正分析中，與安慰劑相比，DUPIXENT治療可顯著減少全身性皮質類固醇的使用和鼻竇-鼻腔手術的需求(HR為0.24; 95% CI: 0.17~0.35)(見圖13)。需要使用全身性皮質類固醇的受試者比例減少74% (HR為0.26; 95% CI: 0.18~0.38)。每年使用全身性皮質類固醇療程的總次數減少了75% (相對風險[RR]為0.25; 95% CI: 0.17~0.37)。需要手術的受試者比例減少了83% (HR為0.17; 95% CI: 0.07~0.46)。

圖13: 18歲以上患慢性鼻竇炎合併鼻息肉的受試者在治療期間首次接受全身性皮質類固醇和/或鼻竇-鼻腔手術的時間之Kaplan Meier曲線 (彙整SINUS-24和SINUS-52-ITT族群)

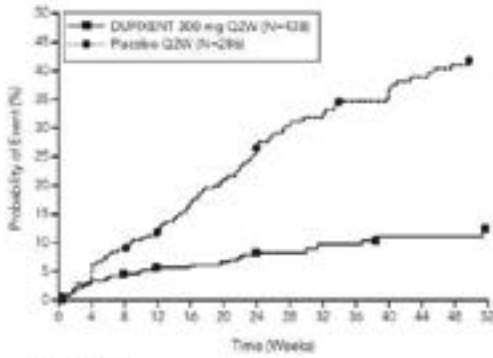


表24: DUPIXENT在第24週時對患有嗜酸性食道炎的成人和12歲以上兒童受試者的療效結果 (研究試驗EoE-1 A和B部分)

	EoE-1研究A部分			EoE-1研究B部分		
	DUPIXENT 300毫克QW <sup>b</sup> 人數=42	安慰劑 <sup>b</sup> 人數=39	與安慰劑的差異 (95% CI) <sup>b</sup>	DUPIXENT 300毫克QW <sup>b</sup> 人數=80	安慰劑 <sup>b</sup> 人數=79	與安慰劑的差異 (95% CI) <sup>b</sup>
<b>共同主要療效指標</b>						
達到組織緩解的受試者比例 (食道上皮內嗜酸性白血球計數尖峰為≤6 eos/hpf) <sup>a</sup> , 人數 (%)	25 (59.5)	2 (5.1)	57.0 (40.9, 73.1)	47 (58.8)	5 (6.3)	53.5 (41.2, 65.8)
DSQ評分與基準期相比的絕對變化 (量表為0-84分) <sup>a</sup> , LS平均值 (標準誤差)	-21.9 (2.5)	-9.6 (2.8)	-12.3 (-19.1, -5.5)	-23.8 (1.9)	-13.9 (1.9)	-9.9 (-14.8, -5.0)

<sup>a</sup> 雙週DSQ總分從0到84分不等; 分數越高代表吞嚥困難的頻率和嚴重程度越高

<sup>b</sup> 對於組織緩解, 百分比差異採用Cochran Mantel Haenszel方法估算, 並根據隨機分層因素進行調整。對於DSQ分數的絕對變化, 採用ANCOVA模型估算LS平均值變化、標準誤差和差值, 並將治療組、隨機分層因素和基準期測量值作為共變數。

在A部分和B部分試驗中, 與安慰劑相比, 更多隨機接受DUPIXENT治療的受試者達到了組織緩解 (食道上皮內嗜酸性白血球計數尖峰為≤6 eos/hpf)。在第24週時, 與安慰劑相比, DUPIXENT治療還顯著改善了DSQ分數的LS平均變化值。納入受試者觀點-基於錨點的分析結果顯示, 從A部分和B部分觀察到的吞嚥困難改善代表了受試者內部具有臨床上顯著的改善。

### 1至11歲、體重最少15公斤、患有嗜酸性食道炎的兒童受試者

在一項隨機、盲性、平行組、多中心試驗 (研究試驗EoE-2A和B部分; NCT04394351) 中, 評估DUPIXENT使用於1至11歲、體重最少15公斤的嗜酸性食道炎兒童受試者的療效和安全性。符合條件的受試者儘管在篩選之前或篩選期間接受了氫離子幫浦抑制劑 (PPI) 治療, 每個高倍視野內仍有≥15個上皮內嗜酸性白血球數 (eos/hpf), 並且有嗜酸性食道炎徵兆和症狀史。A部分評估了61名受試者在16週治療期間根據體重給予DUPIXENT治療劑量的方案, 分別為200毫克Q2W (15公斤以上未滿30公斤) 和300毫克Q2W (30公斤以上未滿60公斤) 或安慰劑。

體重大於40公斤的1至11歲兒童受試者的建議劑量300毫克QW, 是依據藥物動力學數據模型, 提供與成人及體重大於40公斤的12歲以上嗜酸性食道炎兒童受試者300毫克QW劑量可相比的暴露量 (請參閱劑量和用藥方法 (2.6) 和藥物動力學 (12.3))<sup>a</sup>。完成A部分的47名受試者在36週的延長積極治療期內接受了評估 (研究試驗EoE-2B部分)。B部分的所有受試者均以A部分中所述的依體重給予DUPIXENT劑量方案進行治療。

A部分評估的所有受試者中, 平均年齡為8歲, 體重中位數為28公斤, 75%為男性。7%被認為是西班牙裔或拉丁裔; 85%被認為是白人, 12%被認為是黑人, 2%被認為是亞洲人, 2%被認為是另一個種族。

A部分的主要療效指標是達到組織緩解的受試者比例, 定義為第16週食道上皮內嗜酸性白血球計數尖峰≤6 eos/hpf<sup>a</sup>。A部分的療效結果列於表25。

DUPIXENT對NPS和鼻塞的主要療效指標以及LMK鼻竇斷層掃描評分的關鍵次要療效指標的影響, 在之前曾接受過手術和未接受過手術的受試者中是一致的。

在患合併氣喘的受試者中, 支氣管擴張劑使用前FEV<sub>1</sub>的改善情況與氣喘試驗中的受試者相似。

### 14.4 嗜酸性食道炎

#### 成人和12歲以上患有嗜酸性食道炎的兒童受試者

一項隨機、雙盲、平行組、多中心、安慰劑對照試驗, 包括兩個24週的治療期 (研究試驗EoE-1 A和B部分), 在患嗜酸性食道炎的成人和12歲以上、體重最少40公斤的兒童受試者中進行 (NCT03633617)。在這兩部分中, 受試者被隨機分配每週接受300毫克DUPIXENT或安慰劑。符合條件的受試者須在篩檢前或篩檢期間經歷氫離子幫浦抑制劑 (PPI) 療程後, 上皮內嗜酸性白血球數為每個高倍視野內有≥15個上皮內嗜酸性白血球 (eos/hpf), 並有經吞嚥困難症狀調查問卷 (DSQ) 測得的吞嚥困難症狀。基準期時, 43%的A部分受試者和37%的B部分受試者曾有食道擴張記錄。

A部分和B部分的人口統計和基準期特徵相似。A部分納入81名受試者 (61名成人受試者和20名兒童受試者), B部分納入159名受試者 (107名成人受試者和52名兒童受試者)。A部分受試者的平均年齡為32歲 (13到62歲不等), B部分受試者的平均年齡為28歲 (12到66歲不等)。大多數受試者為男性 (A部分為60%, B部分為68%) 和白人 (A部分為96%, B部分為90%)。A部分的平均基準期DSQ得分 (標準差) 為33.6 (12.4) 分, B部分為37.2 (10.7) 分。

A部分和B部分的共同主要療效指標為: (1) 達到組織緩解的受試者比例, 即第24週時食道上皮內嗜酸性白血球計數尖峰為≤6 eos/hpf; (2) 受試者報告的DSQ評分從基準期到第24週的絕對變化。

表24列出了A部分和B部分的療效結果。

表25: DUPIXENT在第16週對1至11歲體重最少15公斤的嗜酸性食道炎受試者的療效結果 (研究試驗EoE-2A部分)

	DUPIXENT <sup>a</sup> 人數=32	安慰劑 人數=29	與安慰劑的差異 (95% 信賴區間)
達到組織學緩解的受試者比例 (食道上皮內嗜酸性白血球計數尖峰≤6 eos/hpf), n (%) <sup>b</sup>	21 (65.6)	1 (3.4)	62.0 (44.00, 79.95)

<sup>a</sup> 對DUPIXENT進行依體重分層的劑量方案進行評估: 大於15公斤未滿30公斤 (200毫克Q2W) 和大於30公斤未滿60公斤 (300毫克Q2W)。300毫克Q2W劑量方案低於DUPIXENT在大於40公斤受試者的建議劑量 (請參閱劑量和用藥方法 (2.6))<sup>a</sup>。

<sup>b</sup> 使用Mantel-Haenszel方法估計百分比差異, 調整基準期體重組 (大於15公斤未滿30公斤和大於30公斤未滿60公斤)。

在B部分中, 在A部分和B部分中使用DUPIXENT治療的17/32受試者, 以及在A部分中使用安慰劑和B部分中用DUPIXENT治療的8/15受試者, 在第52週達到組織學緩解。在研究試驗EoE-2 A部分中, 觀察者報告的結果, 即兒童嗜酸性食道炎徵兆/症狀問卷照顧者 (PESQ-C), 用於測定嗜酸性食道炎徵兆。治療16週後, 與安慰劑相比, 使用DUPIXENT治療的受試者被觀察到出現1種或多種嗜酸性食道炎徵兆 (依據PESQ-C) 的天數比例大幅減少。

### 14.5 結節性癢疹

結節性癢疹 (PN) 臨床研究包括兩項為期24週的隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心、平行組試驗 (PRIME (NCT04183335) 和 PRIME 2 (NCT04202679)), 受試者為311名18歲以



上、患有搔癢症(最癢數字評定量表[WI-NRS]≥7, 量表為0至10分)且結節病灶大於或等於20個的成年受試者。PRIME和PRIME 2評估DUPIXENT改善搔癢的效果以及對PN病灶的影響。

在這兩項試驗中,受試者在第1天皮下注射600毫克DUPIXENT (300毫克注射兩劑),接著每隔一週(Q2W)注射一次300毫克,為期24週,或是給予相對應的安慰劑。

表23和圖14、15、16列出了PRIME和PRIME2的療效結果。

在這兩項試驗中,受試者在第1天皮下注射600毫克DUPIXENT (300毫克注射兩劑),接著每隔一週(Q2W)注射一次300毫克,為期24週,或是給予相對應的安慰劑。

在這些試驗中,受試者的平均年齡為49.5歲,體重中位數為71公斤,65%為女性,57%為白人,6%為黑人,34%為亞裔。基準期時,最癢數字評定量表(WI-NRS)的平均值為

8.5,66%的受試者有20至100個結節(中度),34%的受試者有超過100個結節(重度)。11%的受試者在基準期時服用穩定劑量的抗憂鬱藥物,並被要求在試驗期間繼續服用這些藥物。43%的受試者有異位性體質病史(指有異位性皮膚炎、過敏性鼻炎/鼻結膜炎、氣喘或食物過敏病史)。

WI-NRS由一個項目組成,評分範圍從0分(不癢)到10分(所能想像的最癢程度)。研究員要求受試者使用該量表對過去24小時內最嚴重的搔癢程度進行評分。研究員對結節性癢疹階段的整體評估(IGAPN-S)是一種量表,使用從0分(無)到4分(嚴重的)5級量表來衡量大概的結節數量。

療效評估包括:WI-NRS改善(減少)≥4分的受試者的比例、IGA PN-S為0分或1分(相當於0至5個結節)的受試者的比例,以及根據上述標準在WI-NRS和IGA PN-S上均達到反應的受試者的比例。

表26和圖16、17、18列出了PRIME和PRIME2的療效結果。

表26: DUPIXENT在PRIME和PRIME2中的療效結果

	PRIME			PRIME2		
	安慰劑 (人數=76)	DUPIXENT 300毫克Q2W (人數=75)	DUPIXENT 相較於安慰劑的 差異(95% CI)	安慰劑 (人數=82)	DUPIXENT 300毫克Q2W (人數=78)	DUPIXENT 相較於安慰劑的 差異(95% CI)
WI-NRS從基準期到第24週改善(減少)≥4分且IGA PN-S在第24週為0分或1分的受試者比例 <sup>a</sup>	9.2%	38.7%	29.6% (16.4, 42.8)	8.5%	32.1%	25.5% (13.1, 37.9)
WI-NRS從基準期到第24週改善(減少)≥4分的受試者比例 <sup>b</sup>	18.4%	60.0%	42.7% (27.8, 57.7)	19.5%	57.7%	42.6% (29.1, 56.1)
IGA PN-S在第24週為0分或1分的受試者比例 <sup>b</sup>	18.4%	48.0%	28.3% (13.4, 43.2)	15.9%	44.9%	30.8% (16.4, 45.2)
WI-NRS從基準期到第12週改善(減少)≥4分的受試者比例 <sup>b</sup>	15.8% <sup>a</sup>	44.0% <sup>a</sup>	29.2% (14.5, 43.8) <sup>a</sup>	22.0%	37.2%	16.8% (2.3, 31.2)

<sup>a</sup>未對PRIME進行多重調整。

<sup>b</sup>提早接受救援治療或資料缺失的受試者被視為無反應者。

圖16: 在PRIME和PRIME2中,具有結節性癢疹的成年受試者中,隨著時間變化,WI-NRS改善≥4分且IGA PN-S達到0或1的比例

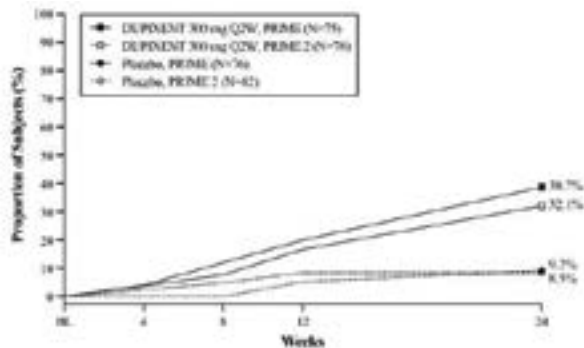


圖17: PRIME和PRIME2中,隨時間的變化,WI-NRS改善≥4分的結節性癢疹成人受試者的比例

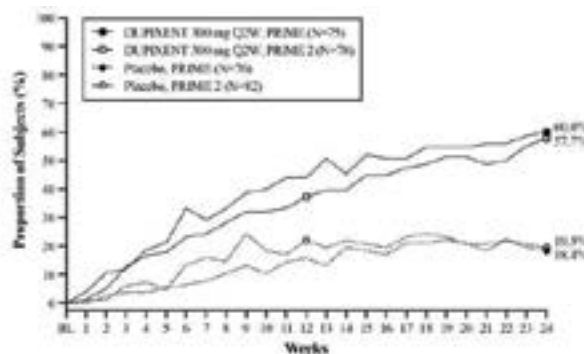
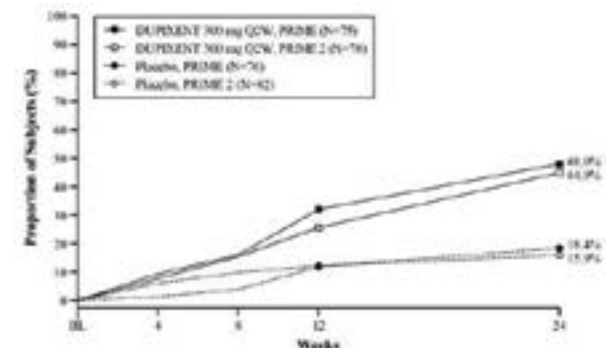


圖18: PRIME和PRIME2中,隨時間的變化,IGA PN-S為0分或1分的結節性癢疹成人受試者的比例



療效數據未顯示在人口統計次族群中存在治療效果的差異。

## 16 如何供應/儲存與處理

### 包裝方式

DUPIXENT (dupilumab) 注射液為澄清至淡乳白色、無色至淡黃色的溶液,以附針頭防護套的單劑量預充填注射器或預充填筆形式供應。

附針頭防護套的預充填注射器用以提供

- 300毫克DUPIXENT, 含2毫升溶液 (NDC 0024-5914-00)

- 200毫克DUPIXENT, 含1.14毫升溶液 (NDC 0024-5918-00)

預充填筆用以提供

- 300毫克DUPIXENT, 含2毫升溶液 (NDC 0024-5915-00)

- 200毫克DUPIXENT, 含1.14毫升溶液 (NDC 0024-5919-00)

DUPIXENT採用紙盒包裝,內含2支附針頭防護套的預充填注射器或2支預充填筆。

包裝尺寸	300毫克/2毫升附針頭防護套的預充填注射器	200毫克/1.14毫升附針頭防護套的預充填注射器
2支注射器一盒	NDC 0024-5914-01	NDC 0024-5918-01

包裝尺寸	300毫克/2毫升預充填筆	200毫克/1.14毫升預充填筆
2支預充填筆一盒	NDC 0024-5915-02	NDC 0024-5919-02

## 儲存與處理

DUPIXENT經無菌處理，不含防腐劑。丟棄未使用的部分。

置於原紙盒中於2°C至8°C (36°F至46°F) 冷藏儲存，避免光照。

如有必要，DUPIXENT可在最高25°C (77°F) 的室溫下儲存最多14天。儲存溫度請勿超過25°C (77°F)。從冰箱中取出後，DUPIXENT必須在14天內使用，否則應丟棄。

請勿將DUPIXENT暴露在高溫或陽光直射下。

請勿冷凍。請勿搖晃。

## 17 患者諮詢資訊

建議患者閱讀FDA核准的患者標籤(患者資訊和使用說明)。

### 懷孕暴露登錄

懷孕暴露登錄可監測懷孕期間接觸DUPIXENT婦女的妊娠結果。鼓勵患者參與，並告知患者如何註冊登錄[請參閱在特定族群的使用 (8.1)]

### 給藥說明

在使用DUPIXENT前，對患者和/或照護者進行正確的皮下注射技術(包括無菌技術)以及DUPIXENT的準備和給藥訓練。建議患者遵循廢棄尖銳物處理建議[請參閱劑量和用藥方法 (2.1) 和使用說明]

### 過敏反應

建議患者停用DUPIXENT，如果出現任何全身性過敏反應症狀，應立即就醫[請參閱警告和注意事項 (5.1)]

### 結膜炎和角膜炎

如果出現新的眼部症狀或症狀惡化，建議患者諮詢醫療保健提供者[請參閱警告和注意事項 (5.2)]

### 嗜酸性白血球相關狀況

如果患者出現嗜酸性白血球肺炎或與嗜酸性白血球肉芽腫多發性血管炎一致的血管炎臨床特徵，建議患者通知醫療保健提供者[請參閱警告和注意事項 (5.3)]

### 不適用於急性氣喘症狀或氣喘惡化

請告知患者DUPIXENT不適用於治療急性氣喘症狀或急性病情惡化。請告知患者在開始使用DUPIXENT治療後，若氣喘仍未得到控制或惡化，應尋求醫療建議[請參閱警告和注意事項 (5.4)]

### 減少皮質類固醇劑量

請告知患者，除非在醫療保健提供者的直接監督下，否則請勿停止使用全身性或吸入性皮質類固醇。請告知患者，皮質類固醇劑量的減少可能會導致全身性戒斷症狀且/或使先前已被全身性皮質類固醇治療抑制的病況再度出現[請參閱警告和注意事項 (5.5)]

### 合併氣喘患者

建議合併氣喘患者在未與醫療保健提供者討論的情況下請勿調整或停止氣喘治療[請參閱警告和注意事項 (5.6)]

### 關節痛

建議患者向醫療保健提供者報告新出現或惡化的關節症狀[請參閱警告和注意事項 (5.7)]

### 寄生蟲(蠕蟲)感染

如果患者出現與蠕蟲感染相符的臨床特徵時，建議其通知醫療保健提供者[請參閱警告和注意事項 (5.8)]

### 疫苗接種

建議患者在接受DUPIXENT治療之前和治療期間避免接種活性疫苗。提醒患者若可能接種疫苗，應在接種前告知醫療保健提供者正在使用DUPIXENT[請參閱警告和注意事項 (5.9)]

### 生產商：

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Tarrytown, NY 10591

美國許可證號1760

### 經銷商：

sanofi-aventis U.S. LLC (Bridgewater, NJ 08807) 和

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Tarrytown, NY 10591)

專利資訊請瀏覽：[www.dupixent-patents.com](http://www.dupixent-patents.com)

DUPIXENT®是Sanofi Biotechnology的註冊商標

©2024 Regeneron Pharmaceuticals, Inc./sanofi-aventis U.S. LLC. 保留所有權利。

**患者資訊**  
**DUPIXENT®(DU-pix-ent)**  
**(dupilumab)**  
**注射劑，用於皮下注射**

**DUPIXENT是什麼？**

DUPIXENT是一種處方藥，用於：

- 治療中至重度濕疹(異位性皮膚炎或AD)的成人和6個月以上的兒童，這些濕疹使用皮膚(局部)處方治療仍無法得到很好地控制，或不能使用局部治療。DUPIXENT可以單獨使用或與局部類固醇藥物一同使用。
  - 與其他氣喘藥物一起使用，用於中度至重度氣喘的維持治療，適用於氣喘不能被現有氣喘藥物控制的成人和6歲以上兒童。DUPIXENT有助於預防嚴重的氣喘發作(惡化)，並能改善您的呼吸狀況。在預防嚴重氣喘發作和改善呼吸的同時，DUPIXENT還可以幫助減少您所需的口服皮質類固醇的用量。DUPIXENT不可用於治療突發的呼吸問題。
  - 與其他藥物一起，用於成人患有慢性鼻竇炎合併鼻息肉(CRSwNP)而未得到控制的維持治療。
  - 用於治療患有嗜酸性食道炎(EoE)的成人和1歲以上、體重最少33磅(15公斤)的兒童。
  - 用於治療患有結節性癢疹(PN)的成人。
- DUPIXENT透過阻斷兩種蛋白質發揮效用，這兩種蛋白質對特定類型的發炎有幫助，此類發炎在異位性皮膚炎、氣喘、慢性鼻竇炎合併鼻息肉、嗜酸性食道炎和結節性癢疹中扮演著要角色。
  - 尚不清楚DUPIXENT對未滿6個月患有異位性皮膚炎的兒童是否安全有效。
  - 尚不清楚DUPIXENT對未滿6歲患有氣喘的兒童是否安全有效。
  - 尚不清楚DUPIXENT對未滿18歲患有慢性鼻竇炎合併鼻息肉的兒童是否安全有效。
  - 目前尚不清楚DUPIXENT對於未滿1歲或體重未滿33磅(15公斤)並患有嗜酸性食道炎的兒童是否安全有效。
  - 尚不清楚DUPIXENT對未滿18歲患有結節性癢疹的兒童是否安全有效。

**如果您對dupilumab或DUPIXENT中的任何成分過敏，請勿使用DUPIXENT。** 欲了解DUPIXENT完整成分清單，請參見本病患資訊頁末。

**在使用DUPIXENT之前，請告訴醫療保健提供者您所有醫療狀況，包括您是否：**

- 有眼部問題。
- 有寄生蟲(蠕蟲)感染。
- 計劃接種任何疫苗。在使用DUPIXENT治療前和治療期間，請勿接種「活性疫苗」。
- 懷孕或計劃懷孕。目前尚不清楚DUPIXENT是否會對胎兒造成傷害。  
**懷孕曝錄登錄。** 為在懷孕期間使用DUPIXENT的婦女設立懷孕曝錄登錄。設立該登錄的目的是收集有關您和胎兒的健康資訊。您的醫療保健提供者可為您註冊登錄。您也可以致電1-877-311-8972或瀏覽<https://mothertobaby.org/ongoing-study/dupilumab/>自行註冊或獲得有關登錄的更多資訊。
- 正在哺乳或計劃哺乳。尚不清楚DUPIXENT是否會進入母乳。

請告知您的醫療保健提供者您的所有用藥情況，包括處方藥和非處方藥、維生素和草本保健品。

**特別是如果您有以下情況，請告知您的醫療保健提供者：**

- 正在使用口服、局部或吸入性皮質類固醇藥物
- 患有氣喘並正在使用氣喘藥
- 患有異位性皮膚炎、慢性鼻竇炎合併鼻息肉、嗜酸性食道炎或結節性癢疹，同時患有氣喘

**請勿**在未與您的醫療保健提供者溝通的情況下更換或停用皮質類固醇藥物或其他氣喘藥物。這可能會導致由皮質類固醇藥物或其他氣喘藥物控制的其他症狀復發。

**我該如何使用DUPIXENT？**

- 請參閱DUPIXENT隨附的詳細「使用說明」，了解如何準備和注射DUPIXENT，以及如何正確儲存和丟棄(處理)用過的DUPIXENT預充填注射器和預充填筆。
- 請嚴格按照醫療保健提供者的處方使用DUPIXENT。
- 您的醫療保健提供者會告訴您注射多少 DUPIXENT以及注射頻率。
- DUPIXENT以附針頭防護套的單劑量預充填注射器或預充填筆的形式提供。
  - DUPIXENT預充填筆僅適用於成人和2歲以上的兒童。
  - DUPIXENT預充填注射器適用於成人和6個月以上兒童。
- DUPIXENT以注射在皮膚下(皮下注射)的方式給藥。如果您的醫療保健提供者決定您或您的照護者可以注射DUPIXENT，您或您的照護者應接受正確準備和注射DUPIXENT訓練。在您的醫療保健提供者告訴您正確的方法之前，**請勿**嘗試注射DUPIXENT。對於12歲以上的兒童，建議由成人施打或在成人的監督下施打DUPIXENT。對於6個月但未滿12歲的兒童，應由照護者施打DUPIXENT。
- **如果您的用藥計劃是每週一次，而您錯過了一次DUPIXENT用藥：**請儘快注射DUPIXENT，請從您記起注射DUPIXENT時起，開始新的每週用藥計劃。
- **如果您的用藥計劃是每隔一週一次，而您錯過了一次DUPIXENT用藥：**請在錯過後7天內注射DUPIXENT，然後繼續原來的計劃。如果未在7天內施打錯過的劑量，請等到下一次計劃注射時再進行DUPIXENT注射。
- **如果您的用藥計劃是每4週一次，而您錯過了一次DUPIXENT用藥：**請在錯過後7天內注射DUPIXENT，然後繼續原來的計劃。如果未在7天內施打錯過的劑量，請從您記起注射DUPIXENT時起，開始新的每4週一次的用藥計劃。
- 如果您注射了過量的DUPIXENT，請致電您的醫療保健提供者中毒協助專線1-800-222-1222或立即前往最近的醫院急診室。
- 您的醫療保健提供者可能會開立其他藥物與DUPIXENT一起使用。請依照您的醫療保健提供者的醫囑使用其他處方藥物。

## DUPIXENT可能產生的副作用為？

### DUPIXENT可能導致嚴重的副作用，包括：

- **過敏反應。**使用DUPIXENT可能引起過敏反應，有時可能非常嚴重。如果您出現以下跡象或症狀，請停用DUPIXENT，並告知您的醫療保健提供者或立即尋求急診幫助：

- 呼吸困難或喘鳴
- 脈搏加快
- 發燒
- 全身不適
- 淋巴結腫大
- 臉部、嘴唇、口腔、舌頭或喉嚨腫脹
- 蕁麻疹
- 搔癢
- 噁心或嘔吐
- 暈厥、暈眩、感覺頭重腳輕
- 關節疼痛
- 皮疹
- 胃部痙攣

- **眼部問題。**如果您有任何新出現的眼部問題或眼部問題惡化，包括眼痛或視力改變，如視線模糊，請告知您的醫療保健提供者。必要時，醫療保健提供者可能會建議您就醫眼科醫生，進行眼部檢查。

- **血管發炎。**在使用DUPIXENT的氣喘患者中，極少數情況下會出現此種症狀。這種情況可能發生在同時口服固醇藥物且正在停用這種藥物或減少劑量的患者。目前尚不清楚此症狀是否由DUPIXENT導致。如果您出現以下情況，請立即告知您的醫療保健提供者：

- 皮疹
- 呼吸急促惡化
- 持續發燒
- 胸痛
- 手腳針刺感或麻木感

- **關節疼痛。**使用DUPIXENT的患者可能會出現關節疼痛症狀。有些患者由於關節症狀而行走或移動困難，在某些情況下需要住院治療。如果出現任何新的關節症狀或症狀惡化，請告知您的醫療保健提供者。如果您出現關節症狀，您的醫療保健提供者可能會停用DUPIXENT。

### DUPIXENT最常見的副作用包括：

- 注射部位反應
- 上呼吸道感染
- 眼部或眼瞼發炎，包括發紅、腫脹和搔癢，有時伴隨模糊視力
- 疱疹病毒感染
- 常見感冒症狀（鼻咽炎）
- 口腔或嘴唇上出現口腔疱疹
- 特定白血球計數過高（嗜酸性白血球增多症）
- 暈眩
- 肌肉疼痛
- 乾眼
- 喉嚨疼痛（口咽疼痛）
- 胃炎
- 關節疼痛（關節痛）
- 睡眠困難（失眠）
- 牙痛
- 寄生蟲（蠕蟲）感染

根據通報，DUPIXENT還有以下副作用：

- 面部皮疹或發紅

如果您有任何關於副作用的疑問或副作用持續存在，請告知您的醫療保健提供者。

這些並不是DUPIXENT可能產生的所有副作用。

關於副作用，請致電醫生尋求醫療建議。您可以透過1-800-FDA-1088向FDA通報副作用。

## 我該如何儲存DUPIXENT？

- 請將DUPIXENT冷藏儲存在36°F至46°F (2°C至8°C) 之間。
- 請將DUPIXENT儲存在原紙盒中，以防止光照。
- DUPIXENT可在最高77°F (25°C) 的室溫下儲存最多14天。請扔掉（丟棄）在室溫下放置超過14天的任何DUPIXENT。
- 請勿加熱DUPIXENT或將其暴露在陽光直射下。
- 請勿冷凍。請勿搖晃。

請將DUPIXENT和所有藥物放在兒童無法接觸之處。

## 關於安全有效使用DUPIXENT的一般資訊。

藥品有時會被使用於患者資訊手冊中所列之外的醫療用途。請勿將DUPIXENT用於處方所述外的疾病。請勿將DUPIXENT給其他人使用，即使他們與您有相同的症狀。這可能會傷害他們。您可以向您的藥師或醫療保健提供者詢問有關DUPIXENT的資訊，這些資訊是為醫療專業人員所編寫。

## DUPIXENT的成分有哪些？

**活性成分：**dupilumab

**非活性成分：**L-精胺酸鹽酸鹽、L-組胺酸、聚山梨醇酯80、醋酸鈉、蔗糖和注射用水。

**REGENERON** **sanofi**

生產商：Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Tarrytown, NY 10591。美國許可證號1760

經銷商：sanofi-aventis U.S. LLC (Bridgewater, NJ 08807) 及Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Tarrytown, NY 10591)

DUPIXENT®是Sanofi Biotechnology的註冊商標/©2024 Regeneron Pharmaceuticals, Inc./sanofi-aventis U.S. LLC. 保留所有權利。

欲了解更多有關DUPIXENT的資訊，請瀏覽[www.DUPIXENT.com](http://www.DUPIXENT.com)或撥打1-844-DUPIXENT (1-844-387-4936)。

本患者資訊已獲美國食品和藥物管理局核准。

修訂日期：2024年3月

US.DUP.24.01.0101