

杜避炎注射劑 300 毫克

杜避炎注射劑 200 毫克

DUPIXENT solution for injection 300mg

DUPIXENT solution for injection 200mg

衛部菌疫輸字第001082號、衛部菌疫輸字第001133號

本藥限由醫師使用

1 適應症及使用

1.1 異位性皮膚炎

可用於治療 12 歲(含)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病人。可併用或不併用局部皮質類固醇治療。

1.2 氣喘

可作為 12 歲(含)以上患有嗜酸性白血球表現型或口服皮質類固醇依賴型之重度氣喘病人的附加維持治療(add-on maintenance therapy)。

使用限制

不適用於緩解急性支氣管痙攣或重積性氣喘(status asthmaticus)

2 劑量及給藥方式

DUPIXENT 以皮下注射給藥。

2.1 異位性皮膚炎

成人劑量

DUPIXENT 於成人病人的建議劑量為一劑起始劑量 600 毫克 (300 毫克注射兩劑)，接著以 300 毫克隔週(every other week)注射一次。

青少年劑量

DUPIXENT 於 12-17 歲病人的建議劑量詳見表 1。

表 1：青少年病人皮下注射 DUPIXENT 之劑量

體重	起始劑量	後續劑量 (隔週給藥)
<60 公斤	400 毫克(200 毫克注射兩劑)	200 毫克
≥60 公斤	600 毫克 (300 毫克注射兩劑)	300 毫克

併用局部治療

DUPIXENT 可併用或不併用局部皮質類固醇治療。亦可併用局部鈣調神經磷酸酶抑制劑 (topical calcineurin inhibitors)，但應限用於臉部、頸部、腹股溝及會陰部等特殊患部。

2.2 氣喘

DUPIXENT 於成人及青少年(12 歲及以上)病人的建議劑量為:

- 口服皮質類固醇依賴型之氣喘病人，或重度氣喘合併中度至重度異位性皮膚炎病人，建議 DUPIXENT 的起始劑量為 600 毫克，接著以 300 毫克隔周注射一次
- 其他病人建議起始劑量為 400 毫克，接著以 200 毫克隔周注射一次。

2.3 重要的注射說明

DUPIXENT 應在醫療人員的指導下使用。病人在接受皮下注射技巧的訓練後，可使用 DUPIXENT 預填注射器自行注射。應依據使用說明書於使用前提供病人及/或其照護者關於 DUPIXENT 之準備及給藥的適當訓練。

若 DUPIXENT 起始劑量為 600 毫克，應於不同部位注射兩劑 300 毫克。

若 DUPIXENT 起始劑量為 400 毫克，應於不同部位注射兩劑 200 毫克。

應皮下注射於大腿或腹部，但不得注射於肚臍周圍 2 吋 (5 公分) 以內的範圍。若由照護者為病人注射，亦可注射於上臂。

每次注射都應更換注射部位。DUPIXENT 不可注射於皮膚有壓痛、受傷、瘀青或結疤處。

若漏打一次劑量，應指示病人在漏打劑量後的 7 天內補行注射，之後則按照原有時程給藥。若漏打的劑量沒有在 7 天內注射，則病人應依照原有時程等到下次劑量再給藥。

DUPIXENT 有兩種規格 (意即，附有或不附有針頭防護套的預填注射器)。DUPIXENT “使用說明書”中都有關於 DUPIXENT 之準備及注射的更多詳細說明[見使用說明書]。

2.4 附有針頭防護套的 DUPIXENT 預填注射器之使用前準備

注射前，先將 DUPIXENT 預填注射器從冰箱取出，不要拔除針蓋使之回溫至室溫 (300mg/2 mL 的預填注射器需 45 分鐘，200mg/1.14 mL 的預填注射器需 30 分鐘)。

DUPIXENT 注射前，應以肉眼檢查是否出現顆粒及變色。DUPIXENT 應為澄清至淡乳白色，無色至淡黃色的溶液。若液體內有肉眼可見之顆粒、變色或呈現混濁 (非為澄清至淡乳白色，無色至淡黃色的溶液) 則不得使用。DUPIXENT 不含防腐劑，因此預填注射器內任何未使用的剩餘藥品都應丟棄。

3 劑型及單位劑量

DUPIXENT 為澄清至淡乳白色，無色至淡黃色的溶液，規格如下：

- 注射劑：300 mg/2 mL 附有針頭防護套之單劑量預填注射器
- 注射劑：200 mg/1.14 mL 附有針頭防護套之單劑量預填注射器

4 禁忌

DUPIXENT 禁用於已知對 dupilumab 或其任何賦形劑過敏的病人 [見警語及注意事項 (5.1)]。

5 警語及注意事項

5.1 過敏反應

臨床試驗中接受 DUPIXENT 治療之受試者的過敏反應發生率低於 1%，這些過敏反應包括全身性蕁麻疹、皮疹、結節性紅斑及血清疾病(serum sickness)或類血清疾病反應(serum sickness-like reaction)。異位性皮膚炎臨床試驗研發過程中有 2 名受試者出現血清疾病或類血清疾病反應被認為與高效價之 dupilumab 抗體有關[見不良反應 (6.2)]。若出現臨床上重大過敏反應，DUPIXENT 應停藥並給予適當治療 [見不良反應 (6.1、6.2)]。

5.2 結膜炎和角膜炎

接受 DUPIXENT 治療的異位性皮膚炎受試者有較高的結膜炎和角膜炎發生率。結膜炎為最常被通報的眼睛疾患。大多數出現結膜炎的受試者其結膜炎在治療期間痊癒或逐漸康復。氣喘受試者接受 DUPIXENT 和安慰劑治療之結膜炎發生率相當 [見不良反應 (6.1)]。

在為期 16 週的異位性皮膚炎單藥治療試驗中，DUPIXENT 治療組的角膜炎發生率<1% (每 100 受試者-年有 1 名)而安慰劑組為 0% (每 100 受試者-年有 0 名)。在一項為期 52 週給予 DUPIXENT+ 局部皮質類固醇(TCS)治療的異位性皮膚炎試驗中，角膜炎發生率於 DUPIXENT+ TCS 治療組為 4% (每 100 受試者-年有 12 名)，安慰劑+ TCS 治療組為 0% (每 100 受試者-年有 0 名)。大多數出現角膜炎的受試者其角膜炎在治療期間痊癒或逐漸康復。氣喘受試者接受 DUPIXENT 和安慰劑治療之角膜炎發生率相當[見不良反應 (6.1)]。

請告知病人，當眼睛出現新的症狀或原有症狀惡化時，應告訴醫護人員。

5.3 嗜酸性白血球相關狀況

接受氣喘治療的病人可能有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類似嗜酸性韋格納肉芽腫(granulomatosis with polyangiitis)之血管炎的臨床表徵，這種病況通常會給予全身性皮質類固醇治療。這些事件可能與口服皮質類固醇劑量降低有關。醫師應對嗜酸性白血球增多症病人的血管炎性皮疹、肺部症狀惡化、心臟併發症及/或神經病變保持警覺。在氣喘臨床研究中接受 DUPIXENT 治療的成人病人曾有出現嗜酸性白血球肺炎個案及類似嗜酸性韋格納肉芽腫(granulomatosis with polyangiitis)之血管炎的個案報告。DUPIXENT 治療與這些病況之因果關係尚未建立。

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。DUPIXENT 不可用於治療急性支氣管痙攣或重積性氣喘。若在 DUPIXENT 開始治療後氣喘未能獲得控制或惡化，則病人應尋求醫療建議。

5.5 降低皮質類固醇劑量

DUPIXENT 開始治療後，不可突然停用全身性、局部性或吸入性皮質類固醇。如果可行，皮質類固醇的劑量應逐漸降低並在醫師的直接監督下執行。降低皮質類固醇劑量有可能引起全身性戒斷症狀及/或使得先前被全身性皮質類固醇壓抑的病況再度出現。

5.6 併有氣喘的異位性皮膚炎病人

應告知併有氣喘的異位性皮膚炎病人，在尚未諮詢醫師前，不得擅自調整或停止氣喘治療。

5.7 寄生蟲 (蠕蟲) 感染

在 DUPIXENT 的臨床試驗中排除已知有蠕蟲感染的病人，因此 DUPIXENT 是否會影響對抗蠕蟲感染的免疫反應尚不清楚。

病人應先治療蠕蟲感染，才能開始接受 DUPIXENT 治療。若病人在 DUPIXENT 治療期間感染蠕蟲且對抗蠕蟲治療無反應，則應停用 DUPIXENT 直到感染解除為止。

6 不良反應

以下的不良反應在其他章節有更詳細的討論：

- 過敏反應 [見警語及注意事項 (5.1)]
- 結膜炎和角膜炎 [見警語及注意事項 (5.2)]

6.1 臨床試驗經驗

因為臨床試驗執行的條件差異極大，因此一種藥物在臨床試驗中所觀察到的不良反應率無法直接和另一種藥物在臨床試驗中的不良反應率作比較，且可能無法反應出實際發生率。

成人之異位性皮膚炎

DUPIXENT 治療中度至重度異位性皮膚炎受試者的安全性已經在三項隨機、雙盲、安慰劑對照的多中心試驗 (試驗 1、2 及 3) 及一項劑量範圍試驗 (試驗 4) 進行評估。安全性族群的平均年齡為 38 歲，41% 為女性、67% 為白人、24% 為亞洲人及 6% 為黑人；關於病人之併存病症，48% 受試者有氣喘、49% 有過敏性鼻炎、37% 有食物過敏以及 27% 有過敏性結膜炎。這四項試驗中接受 DUPIXENT 皮下注射治療的受試者 (有或沒有併用局部皮質類固醇 (TCS)) 共有 1472 名。

針對中度至重度異位性皮膚炎的發展計畫中，總共有 739 名受試者接受 DUPIXENT 至少 1 年之治療。

試驗 1、2 及 4 在比較 DUPIXENT 單藥治療相對於安慰劑至試驗第 16 週時的安全性。試驗 3 則是比較 DUPIXENT+TCS 相較於安慰劑+TCS 至試驗第 52 週時的安全性。

第 0-16 週 (試驗 1-4)：

DUPIXENT 單藥治療試驗 (試驗 1、2 及 4)至第 16 週時，因不良事件而停藥的受試者比例於 DUPIXENT 300 mg 每 2 週一次(Q2W)治療組和安慰劑組皆為 1.9%。

表 2 匯整最初 16 週治療期間於 DUPIXENT 300 mg Q2W 單藥治療組，以及 DUPIXENT+TCS 治療組之發生率 \geq 1%且高於相對應安慰劑組的不良反應。

表 2： 異位性皮膚炎試驗至第 16 週時，DUPIXENT 單藥治療組或 DUPIXENT+TCS 治療組之發生率 \geq 1%的不良反應

不良反應	DUPIXENT 單藥治療 ^a		DUPIXENT + TCS ^b	
	DUPIXENT 300 mg Q2W ^c 529 名 人數(%)	安慰劑 517 名 人數(%)	DUPIXENT 300 mg Q2W ^c +TCS 110 名 人數(%)	安慰劑+TCS 315 名 人數(%)
注射部位反應	51 (10)	28 (5)	11 (10)	18 (6)
結膜炎 ^d	51 (10)	12 (2)	10 (9)	15 (5)
眼瞼炎	2 (<1)	1 (<1)	5 (5)	2(1)
口腔疱疹	20 (4)	8 (2)	3 (3)	5 (2)
角膜炎 ^e	1 (<1)	0	4 (4)	0
眼睛癢	3 (1)	1 (<1)	2 (2)	2 (1)
其他單純疱疹病毒感染 ^f	10 (2)	6 (1)	1 (1)	1 (<1)
乾眼症	1 (<1)	0	2 (2)	1 (<1)

^a 試驗 1、2 及 4 之綜合分析

^b 試驗 3 之分析，受試者以局部皮質類固醇作為背景治療。

^c 第 0 週給予 DUPIXENT 600 mg，接著每 2 週給予 300 mg。

^d 結膜炎之統稱包括結膜炎、過敏性結膜炎、細菌性結膜炎、病毒性結膜炎、巨乳突結膜炎、眼睛刺激及眼睛發炎。

^e 角膜炎之統稱包括角膜炎、潰瘍性角膜炎、過敏性角膜炎、異位性角膜結膜炎、眼睛單純疱疹。

^f 其他單純疱疹病毒感染的統稱包括單純疱疹、生殖器疱疹、單純疱疹外耳炎，以及疱疹病毒感染，但不包括疱疹性濕疹。

至第 52 週之安全性 (試驗 3)：

DUPIXENT 併用局部皮質類固醇(TCS) (試驗 3)至第 52 週時，因不良事件而停藥的受試者比例於 DUPIXENT 300 mg Q2W +TCS 治療組為 1.8%，安慰劑+TCS 治療組為 7.6%。造成 2 名受試者停用 DUPIXENT 之不良反應為異位性皮膚炎(1 名)及剝落性皮膚炎(1 名)。

DUPIXENT 併用局部皮質類固醇(TCS)治療至第 52 週時的安全性與第 16 週時的安全性相當。

青少年之異位性皮膚炎

DUPIXENT 的安全性已在一項試驗(試驗 6)中，針對 250 名 12-17 歲中度至重度異位性皮膚炎受試者中進行評估。這些受試者接受 DUPIXENT 治療至第 16 週的安全性與成人異位性皮膚炎受試者在多項試驗中的安全性相當。

DUPIXENT 長期使用之安全性已在一項開放性延伸試驗(試驗 7)中，針對 12-17 歲中度至重度異位性皮膚炎受試者進行評估。這些受試者接受 DUPIXENT 治療至第 52 週的安全性與試驗 6 於第 16 週時所觀察到的安全性相當。青少年長期使用 DUPIXENT 治療異位性皮膚炎的安全性與患有異位性皮膚炎之成人相當。

氣喘

總共 2888 名患有中度至重度氣喘(AS)的成人及青少年受試者在三項為期 24-52 週的隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心試驗 (AS 試驗 1、2 及 3) 中進行評估。這些受試者中有 2678 名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 種額外控制藥物，但在納入試驗前 1 年內仍曾有過一次或一次以上的氣喘嚴重惡化 (AS 試驗 1 及試驗 2)。總共納入 210 名接受高劑量吸入型皮質類固醇且併用至多 2 種額外控制藥物的口服皮質類固醇依賴型氣喘病人 (AS 試驗 3)。安全性族群(AS 試驗 1 及試驗 2)的年齡為 12-87 歲，63%為女性，82%為白人。DUPIXENT 為先給予一劑 400 mg 或 600 mg 起始劑量，再分別給予 200 mg 或 300 mg Q2W 皮下注射。

AS 試驗 1 及試驗 2 中，因不良事件停藥的受試者比例於安慰劑組為 4%，DUPIXENT 200 mg Q2W 治療組為 3%，及 DUPIXENT 300 mg Q2W 治療組為 6%。

表 3 匯整氣喘試驗 1 及試驗 2 中 DUPIXENT 治療組之發生率≥1%且高於相對應對照組的不良反應。

表 3： 氣喘試驗 1 及試驗 2 中 DUPIXENT 治療組之發生率≥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	AS 試驗 1 及試驗 2		
	DUPIXENT 200 mg Q2W 779 名 人數(%)	DUPIXENT 300 mg Q2W 788 名 人數(%)	安慰劑 792 名 人數(%)
注射部位反應 ^a	111 (14%)	144 (18%)	50 (6%)

口咽疼痛	13 (2%)	19 (2%)	7 (1%)
嗜酸性白血球增多症 ^b	17 (2%)	16 (2%)	2 (<1%)

^a 注射部位反應之統稱包括紅斑、水腫、搔癢、疼痛及發炎

^b 嗜酸性白血球增多症=血中嗜酸性白血球 $\geq 3,000$ cells/mcL，或由試驗醫師確認為不良事件。無符合嚴重嗜酸性白血球增多症標準之個案[見警語及注意事項 (5.3)]。

注射部位反應最常見於預載(起始)劑量給藥時。

DUPIXENT 治療至第 52 週的安全性與第 24 週時所觀察到的安全性大致相當。

特定不良反應：

結膜炎

異位性皮膚炎併用療法試驗(試驗 3)之 52 週治療期間，DUPIXENT 300 mg Q2W +TCS 治療組的結膜炎發生率為 16% (每 100 受試者-年有 20 名)，安慰劑+TCS 治療組為 9% (每 100 受試者-年有 10 名)。至於氣喘受試者，DUPIXENT 治療組和安慰劑組的結膜炎發生率相當[見警語及注意事項 (5.2)]。

疱疹性濕疹(Eczema Herpeticum)和帶狀疱疹

在異位性皮膚炎試驗中，安慰劑組和 DUPIXENT 治療組的疱疹性濕疹發生率相當。

在 16 週異位性皮膚炎單藥治療試驗中，帶狀疱疹發生率於 DUPIXENT 治療組 $<0.1\%$ (每 100 受試者-年 <1 名)，安慰劑組 $<1\%$ (每 100 受試者-年有 1 名)。52 週的 DUPIXENT +TCS 異位性皮膚炎試驗中，帶狀疱疹發生率於 DUPIXENT+TCS 治療組為 1% (每 100 受試者-年有 1 名)，安慰劑+TCS 治療組為 2% (每 100 受試者-年有 2 名)。至於氣喘受試者，DUPIXENT 治療組和安慰劑組的帶狀疱疹發生率相當。

過敏反應

接受 DUPIXENT 治療之受試者的過敏反應發生率 $<1\%$ 。這包括血清疾病反應(serum sickness reaction)、類血清疾病反應(serum sickness-like reaction)及全身性蕁麻疹、皮疹、結節性紅斑及過敏性休克 [見禁忌(4)、警語及注意事項 (5.1)及不良反應 (6.2)]。

嗜酸性白血球

DUPIXENT 治療組受試者在試驗初期血中嗜酸性白血球計數相較於基期的增加值大於安慰劑組。關於異位性皮膚炎受試者，從基期至第 4 週的血中嗜酸性白血球計數增加平均值和中位數分別為 100 和 0 細胞/mcL。至於氣喘受試者，從基期至第 4 週的血中嗜酸性白血球計數增加平均值和中位數分別為 130 和 10 細胞/mcL。綜合不同適應症的臨床試驗，因治療引起的嗜酸性白血球增多症 (≥ 500 細胞/mcL)於 DUPIXENT 治療組和安慰劑組之發生率相當。因治療引起的嗜酸性白血球增多症 ($\geq 5,000$ 細胞/mcL)於 DUPIXENT 治療組之發生率 $<2\%$ ，安慰劑組 $<0.5\%$ 。血中嗜酸性白血球計數於試驗治療期間會降回接近基期值[見警語及注意事項 (5.3)]。

心血管事件

氣喘受試者在一個為期 1 年的安慰劑對照試驗中(AS 試驗 2)，心血管血栓栓塞事件(心血管病因死亡、非致死性心肌梗塞及非致死性中風)發生於 DUPIXENT 200 mg Q2W 治療組有 1 名(0.2%)，DUPIXENT 300 mg Q2W 治療組有 4 名(0.6%)及安慰劑組有 2 名(0.3%)。

異位性皮膚炎受試者在一個為期 1 年的安慰劑對照試驗中(試驗 3)，心血管血栓栓塞事件(心血管病因死亡、非致死性心肌梗塞及非致死性中風)發生於 DUPIXENT + TCS 300 mg Q2W 治療組有 1 名(0.9%)，DUPIXENT + TCS 300 mg QW 治療組有 0 名(0.0%)，及安慰劑+TCS 治療組有 1 名(0.3%)。

6.2 免疫原性

如同所有的治療性蛋白質一樣，dupilumab 可能有免疫原性。抗體形成之偵測會高度依賴檢測方法的敏感度和專一性。此外，檢測抗體(包括中和性抗體)陽性之發生率可能被許多因素所影響，包括檢測的方法、檢體的處理、檢體採樣的時間、併用的藥物及潛在疾病。基於這些理由，若要將以下試驗之 dupilumab 抗體發生率與其他試驗或其他藥物之抗體發生率作比較，有可能造成誤導。

接受 DUPIXENT 300 mg Q2W 治療 52 週的異位性皮膚炎或氣喘受試者大約有 6% 出現 dupilumab 抗體；大約 2% 受試者持續有抗藥物抗體(ADA)反應，以及大約 2% 受試者有中和性抗體。

接受 DUPIXENT 200 mg Q2W 治療 52 週的氣喘受試者大約有 9% 出現 dupilumab 抗體；大約 4% 受試者持續有 ADA 反應，以及大約 4% 受試者有中和性抗體。

在為期 52 週的試驗中，安慰劑組有大約 5% 受試者對 DUPIXENT 呈現抗體陽性反應；大約 2% 受試者持續有 ADA 反應，以及大約 1% 受試者有中和性抗體。

接受 DUPIXENT 300 mg 或 200 mg Q2W 治療 16 週的異位性皮膚炎青少年受試者大約有 16% 出現 dupilumab 抗體；大約 3% 受試者持續有 ADA 反應，以及大約 5% 受試者有中和性抗體。

安慰劑組的異位性皮膚炎青少年受試者大約 4% 對 DUPIXENT 呈現抗體陽性反應；大約 1% 受試者持續有 ADA 反應，以及大約 1% 受試者有中和性抗體。

DUPIXENT 治療組和安慰劑組受試者的抗體效價大多不高。接受 DUPIXENT 治療之受試者出現 dupilumab 較高效價抗體被認為與 dupilumab 血清濃度較低有關 [見臨床藥理學 (12.3)]。

DUPIXENT 治療期間，2 名有較高效價抗體反應的受試者出現血清疾病反應(serum sickness reaction)或類血清疾病反應(serum sickness-like reaction) [見警語及注意事項 (5.1)]。

7 藥物交互作用

7.1 活性疫苗

接受 DUPIXENT 治療的病人應避免接種活菌疫苗。

7.2 非活性疫苗

有一項試驗為針對異位性皮膚炎受試者，在接受dupilumab 300 mg每週一次(為建議給藥頻率的2倍)共治療16週的情況下，給予疫苗接種並進行免疫反應評估。受試者在接受DUPIXENT治療12週後，接種減量破傷風白喉非細胞性百日咳混合疫苗 (Tdap) (Adacel[®])及流行性腦脊髓膜炎疫苗(多醣體型) (Menomune[®])。4週後對破傷風類毒素及血清群C腦脊髓膜炎雙球菌多糖體進行抗體反應評估。Dupilumab治療組及安慰劑組受試者對破傷風疫苗及流行性腦脊髓膜炎疫苗(多醣體型)的抗體反應類似。至於對Adacel[®]及Menomune[®]疫苗之其他活性成分的免疫反應則未做過評估。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

根據 DUPIXENT 使用於懷孕婦女的個案報告及一連串個案之現有資料，並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)會通過胎盤障壁；因此 DUPIXENT 有可能會從母體傳遞至發育中的胎兒。懷孕期氣喘會對母體和胎兒造成不良影響 (見臨床考量)。在一項進階型週產期前後之幼胎發育研究中，懷孕母猴在胚胎器官形成期至分娩期間接受抗介白素-4 α 受體(IL-4R α)之同源抗體 (homologous antibody)至多達 10 倍人類最大建議劑量 (MRHD)之皮下注射，未見對幼猴的發育造成不良影響(見數據)。特定族群之重大出生缺陷及流產的預估背景風險並不清楚。所有的懷孕都有出生缺陷、流產或其他不良結果之背景風險。以美國一般族群來說，臨床上確認之懷孕發生重大出生缺陷及流產的預估背景風險分別為 2-4%及 15-20%。

臨床考量

母體及/或胚胎-胎兒的疾病相關風險

氣喘控制差或中度控制的婦女，有證據顯示會增加母體子癲前症及新生兒早產、低出生體重和胎兒小於妊娠年齡的風險。應嚴密監測懷孕婦女的氣喘控制狀況，且必要時應調整治療以維持最適控制。

數據

動物數據

在一項進階型週產期前後之幼胎發育毒性研究中，懷孕食蟹猴(cynomolgus monkeys) 於胚胎器官形成初期至分娩期間，每週以皮下注射方式投予至多達 10 倍人類最大建議劑量 (MRHD) (以 mg/kg 為計算基礎，其劑量為 100 mg/kg/week)的抗介白素-4 α 受體(IL-4R α) 之同源抗體 (homologous antibody)，仔猴從出生起至 6 個月大皆未觀察到此治療所造成的不良影響，包括胚胎-胎兒毒性或畸形，亦未見此治療對仔猴於型態、功能或免疫學上之發育造成不良影響。

8.2 授乳

風險摘要

Dupilumab 是否會分泌至人體乳汁、對吸吮母乳之嬰兒的影響，或對母乳生成的影響，目前尚無相關資料。已知母體免疫球蛋白 G (IgG) 會進入人體乳汁。吸吮母乳之嬰兒，其胃腸道局部暴露和全身性有限暴露於 dupilumab 所造成的影響，目前不得而知。當考量哺乳對嬰兒發育及健康的益處時，應同時考慮母親對 DUPIXENT 之臨床需求，以及 DUPIXENT 或母親的潛在病況對吸吮母乳的幼兒可能造成的任何不良影響。

8.4 兒童之使用

異位性皮膚炎

DUPIXENT 用於治療 12 歲(含)以上中度至重度異位性皮膚炎青少年病人的安全性及療效已建立。試驗 6 共納入 251 名 12-17 歲中度至重度異位性皮膚炎青少年病人。本品使用於青少年和成人的安全性及療效大致相當 [見不良反應 (6.1) 及臨床試驗 (14.1)]。本品使用於異位性皮膚炎兒童病人 (<12 歲) 的安全性及療效尚未建立。

氣喘

AS 試驗 2 共納入 107 名年齡介於 12-17 歲的中度至重度氣喘青少年並給予 DUPIXENT 200 mg (34 名) 或 300 mg (34 名) (或相對應安慰劑 200 mg (21 名) 或 300 mg (18 名)) Q2W 治療。青少年和成人皆進行氣喘惡化和肺功能評估。不論 200 mg 或 300 mg Q2W 劑量，用力呼氣第一秒量 (FEV₁) (從基期至第 12 週變化的最小平方平均值) 皆獲得改善 (分別為 0.36 L 及 0.27 L)。當給予 200 mg Q2W 時，受試者的氣喘嚴重惡化比例會下降，此與成人的情況一致。兒童氣喘病人 (<12 歲) 使用本品的安全性和療效尚未建立。當給予相同劑量時，青少年病人的 dupilumab 曝藥量會高於成人，這主要為體重差異所致 [見臨床藥理學 (12.3)]。青少年所出現的不良事件與成人大致相似 [見不良反應 (6.1)]。

8.5 老年人之使用

在一項劑量範圍試驗和多項安慰劑對照試驗中共有 1472 名異位性皮膚炎受試者接受 DUPIXENT 治療，其中年齡 ≥65 歲者有 67 人。雖然根據觀察結果，DUPIXENT 在年長病人及年輕病人的安全性或療效並無明顯差異，但因為年齡 ≥65 歲的受試者人數較少，故無法確認其反應是否真的與年輕病人無異 [見臨床藥理學 (12.3)]。

1977 名接受 DUPIXENT 治療的氣喘受試者中，年齡 ≥65 歲者有 240 人。此年齡族群使用 DUPIXENT 的療效及安全性與整體試驗族群相當。

8.6 肝功能或腎功能不全

肝功能或腎功能不全對 dupilumab 藥動學的影響尚無正式研究。

10 過量

DUPIXENT 過量無特定的療法。當過量發生時，應監測病人是否出現任何不良反應的徵兆或症狀，並立刻給予適當的症狀性治療。

11 描述

Dupilumab 是一種介白素-4 α 受體(IL-4R α)拮抗劑，屬於 IgG4 亞群之人類單株抗體，它會與 IL-4R α 次單位結合而能抑制介白素-4 (IL-4)及介白素-13 (IL-13)的訊號傳遞。Dupilumab 的分子量大約為 147 kDa。

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

DUPIXENT (dupilumab)注射劑是一種無菌、不含防腐劑、澄清至淡乳白色、無色至淡黃色的皮下注射溶液。DUPIXENT 以附有針頭防護套的單劑量預填注射器供應，注射器材質為第 1 類透明矽化玻璃。針蓋材質不含天然橡膠乳膠。

每支 300 mg 預填注射器，2 mL 注射液內含 dupilumab 300 mg 以及 L-arginine hydrochloride (10.5 mg)、L-histidine (6.2 mg)、polysorbate 80 (4 mg)、sodium acetate (2 mg)、sucrose (100 mg)及注射用水，pH 值 5.9。

每支 200 mg 預填注射器，1.14 mL 注射液內含 dupilumab 200 mg 以及 L-arginine hydrochloride (12 mg)、L-histidine (3.5 mg)、polysorbate 80 (2.3 mg)、sodium acetate (1.2 mg)、sucrose (57 mg)及注射用水，pH 值 5.9。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Dupilumab 是一種 IgG4 人類單株抗體，它能專一性地結合於介白素-4 (IL-4)及介白素-13 (IL-13)受體複合體上的 IL-4R α 次單位，進而抑制介白素-4 (IL-4)及介白素-13 (IL-13)的訊息傳遞。Dupilumab 可藉由與第 I 類受體結合而抑制 IL-4 訊息傳遞，以及藉由與第 II 類受體結合而同時抑制 IL-4 及 IL-13 之訊息傳遞。

發炎是氣喘和異位性皮膚炎的重要病理成因。表現 IL-4R α 的多種細胞 (例如，肥大細胞、嗜酸性白血球、巨噬細胞、淋巴球、表皮細胞、杯狀細胞)和發炎介質(例如，組織胺、類二十碳酸、白三烯素、細胞激素、趨化素)皆與發炎有關。

Dupilumab 阻斷介白素-4 α 受體(IL-4R α)可抑制 IL-4 及 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 (proinflammatory cytokines)、趨化素 (chemokines)、一氧化氮及免疫球蛋白 E (IgE)；然而，dupilumab 對氣喘的作用機轉尚未確立。

12.2 藥效學

因 dupilumab 能抑制介白素-4 (IL-4)及介白素-13 (IL-13)的訊息傳遞，故 dupilumab 治療比安慰劑更能顯著降低氣喘受試者的呼氣一氧化氮濃度(FeNO)及 eotaxin-3、總免疫球蛋白 E

(total IgE)、過敏原特異性 IgE、胸線及活化調控趨化素(TARC)及骨細胞特異性因子(periostin)的血中循環濃度。給藥劑量 300 mg Q2W 及 200 mg Q2W 降低生物標記濃度的效果相當。這些生物標記在治療 2 週後幾乎可達最大抑制效果，除了 IgE 濃度下降較為緩慢之外。這些效果能持續整個治療期間。Dupilumab 治療組相較於基期的總 IgE 濃度降低百分比中位數至第 24 週(AS 試驗 1)為 52%及至第 52 週(AS 試驗 2)為 70%。關於呼氣一氧化氮濃度(FeNO)，從基期至第 2 週的平均下降百分比於 AS 試驗 1 和 AS 試驗 2 分別為 35% 及 24%，且整體安全性族群的 FeNO 平均濃度下降至 20 ppb。

12.3 藥動學

異位性皮膚炎受試者和氣喘受試者的 dupilumab 藥動學相似。

吸收

給予 dupilumab 600 mg 或 400 mg 皮下注射 (SC)起始劑量後大約 1 週會達到最高平均血中濃度 (C_{max})±標準差(SD)分別為 70.1±24.1 mcg/mL 或 41.8±12.4 mcg/mL。

Dupilumab 先投予起始劑量 600 mg，接著給予 300 mg 每週一次(建議給藥頻率的 2 倍)或每 2 週一次(Q2W)，或起始劑量 400 mg 及 200 mg Q2W，其穩定狀態濃度會在第 16 週前達到。綜合臨床試驗結果，300 mg Q2W 的穩定狀態最低平均濃度±標準差(SD)之範圍為 60.3 ±35.1 mcg/mL~79.9±41.4 mcg/mL，300 mg 每週給藥一次的穩定狀態最低平均濃度±標準差(SD) 之範圍為 173 ± 75.9 mcg/mL~193 ± 77.0 mcg/mL，200 mg Q2W 為 29.2±18.7 mcg/mL~36.5±22.2mcg/mL。

Dupilumab 皮下注射一次劑量的生體可用率於異位性皮膚炎(AD)受試者和氣喘受試者之間相近，其範圍介於 61%-64%。

分布

預估的總分布體積大約為 4.8 ±1.3L。

排除

Dupilumab 沒有特定的代謝路徑。因為 dupilumab 是一種 IgG4 人類單株抗體，因此預期它會經由分解代謝途徑裂解為小肽及氨基酸，其過程與內生性免疫球蛋白 G (IgG)相同。於穩定狀態下給予 dupilumab 300 mg Q2W、300 mg QW 或 200 mg Q2W 之最後一次劑量後至無法測出濃度 (<78 ng/mL)的中位時間分別為 10-12 週、13 週及 9 週。

劑量線性

當 dupilumab 的曝藥量增加比例大於劑量比例時，將會以非線性藥動學作為主要調節方式。當 dupilumab 的單一劑量增加為 8 倍，從 75 mg 增加至 600 mg (意即，建議劑量從 0.25 倍提高至 2 倍)時，其全身曝藥量增加了 30 倍。

體重

體重較重者之 dupilumab 最低血中濃度較低。

年齡

根據族群藥動學的分析，年齡不會影響 dupilumab 之廓清率。

免疫原性

Dupilumab 抗體的形成與 dupilumab 較低血清濃度有關。有些受試者有高效價抗體但偵測不到 dupilumab 血清濃度。

特殊族群

老年病人

年齡 65 歲(含)以上的受試者給予 dupilumab 300 mg Q2W 及每週一次，其穩定狀態之 dupilumab 最低平均血中濃度±標準差 (SD) 分別為 69.4±31.4 mcg/mL 及 166±62.3 mcg/mL，以及給予 200 mg Q2W 之最低平均血中濃度±標準差 (SD) 為 39.7±21.7 mcg/mL。

兒童病人

異位性皮膚炎

患有異位性皮膚炎的 12-17 歲青少年其 dupilumab 劑量為 200 mg (<60 kg) 或 300 mg (≥60 kg) 隔週給藥一次 (Q2W)，dupilumab 於穩定狀態下的最低平均血中濃度±標準差 (SD) 為 54.5±27.0 mcg/mL。

氣喘

AS 試驗 2 共納入 107 名 12-17 歲的氣喘青少年。當給予 dupilumab 300 mg 或 200 mg Q2W 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 mcg/mL 及 46.7±26.9 mcg/mL。

肝功能或腎功能不全

肝功能或腎功能不全對 dupilumab 藥動學的影響尚無正式研究。

藥物交互作用試驗

Dupilumab 預期不會影響併用藥物之藥動學 (PK)。根據所做的族群分析顯示，中度至重度氣喘病人的常見併用藥物不會對 DUPIXENT 之藥動學造成影響。

細胞色素 P450 受質

Dupilumab 對 midazolam (經由 CYP3A4 代謝)、warfarin (經由 CYP2C9 代謝)、omeprazole (經由 CYP2C19 代謝)、metoprolol (經由 CYP2D6 代謝) 及 caffeine (經由 CYP1A2 代謝) 藥動學所造成的影響，已在一項納入 12-13 位可評估之異位性皮膚炎受試者的試驗中進行評估 (皮下注射起始劑量 600 毫克，接續每週 300 毫克，共六週)。AUC 無臨床顯著改變。最大的影響是 metoprolol (CYP2D6)，增加 29% 的 AUC。

13 非臨床毒性

13.1 致癌性、致突變性、生育能力受損

未曾以動物試驗評估 dupilumab 的潛在致癌性或致突變性。

於性成熟的小鼠以皮下注射投予至多達 200 mg/kg/week 之抗介白素-4 α 受體(IL-4R α)之同源抗體 (homologous antibody)，並未觀察到生育能力參數 (例如，生殖器官、月經週期時間，或精子分析)受到影響。

14 臨床試驗

14.1 異位性皮膚炎

成人之異位性皮膚炎

有三項隨機、雙盲、安慰劑對照試驗 (試驗 1、2 及 3；意即分別為試驗 NCT02277743、試驗 NCT02277769 及試驗 NCT02260986)共收納 2119 名 18 歲(含)以上患有中度至重度異位性皮膚炎(AD)且以局部藥物治療未能獲得適當控制的病人。疾病嚴重度的定義為對異位性皮膚炎(AD)病灶所做的整體評估在嚴重度量表 0-4 分中研究者總體評估(Investigator's Global Assesment, IGA)分數 ≥ 3 分、濕疹面積與嚴重度指數 (Eczema Area and Severity Index, EASI) ≥ 16 分(量表為 0-72 分)，以及體表面積(BSA) 最小涉及範圍 $\geq 10\%$ 。基期時 59%受試者為男性、67%為白種人、基期 IGA 分數 3 分(中度 AD)的受試者比例為 52%以及基期 IGA 分數 4 分(重度 AD)的受試者比例為 48%。基期的 EASI 平均分數為 33 分，而基期每週最大搔癢程度的數字等級量表(Numerical Rating Scale, NRS)平均分數為 7 分 (量表為 0-10 分)。

所有三項試驗的受試者皆在第 0 週接受 DUPIXENT 600 mg 皮下注射，接著隔週(Q2W)給予 300 mg。在單藥治療試驗 (試驗 1 及試驗 2)中，受試者共接受 16 週的 DUPIXENT 或安慰劑治療。

在併用治療試驗 (試驗 3)中，受試者接受 DUPIXENT 或安慰劑再加上局部皮質類固醇(TCS)治療，必要時可使用局部鈣調神經磷酸酶抑制劑(topical calcineurin inhibitors)，但只能用於特殊患部，例如臉部、頸部、腹股溝及會陰部，共治療 52 週。

所有三項試驗的主要療效指標為從基期至第 16 週達到研究者總體評估(IGA) 0 分(清除)或 1 分(幾乎清除)且 IGA 至少改善 2 分的病人比例。其他指標包括從基期至第 16 週的濕疹面積與嚴重度指數(EASI)達到 EASI-75 (相較於基期至少改善 75%)的病人比例，以及最大搔癢程度之數字等級量表(NRS)之搔癢減輕至少達到 4 分改善。

第 16 週時的臨床反應 (試驗 1、2 及 3)

DUPIXENT 單藥治療試驗 (試驗 1 及 2) 和 DUPIXENT 與局部皮質類固醇(TCS)併用治療試驗 (試驗 3)的結果列於表 4。

表 4：DUPIXENT 併用或不併用 TCS 在第 16 週時的療效結果 (完整分析群體, FAS)

	試驗 1		試驗 2		試驗 3	
	DUPIXENT 300 mg Q2W	安慰劑	DUPIXENT 300 mg Q2W	安慰劑	DUPIXENT 300 mg Q2W+TCS	安慰劑 +TCS

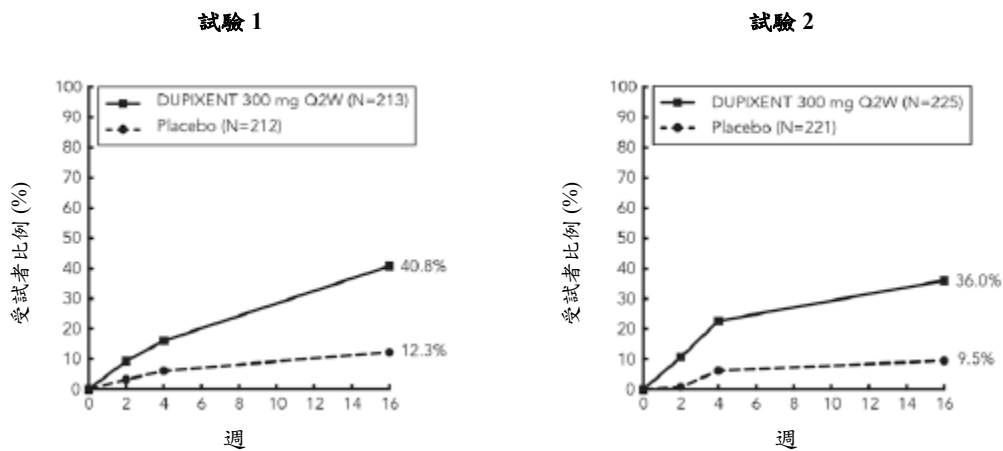
隨機分配的受試者人數 (FAS) ^a	224	224	233	236	106	315
IGA 0 分或 1 分 ^{b,c}	38%	10%	36%	9%	39%	12%
EASI-75 ^c	51%	15%	44%	12%	69%	23%
EASI-90 ^c	36%	8%	30%	7%	40%	11%
基期最大搔癢程度 NRS 分數 ≥4 分的受試者人數	213	212	225	221	102	299
最大搔癢程度 NRS (改善 ≥4 分) ^c	41%	12%	36%	10%	59%	20%

^a 完整分析群體 (FAS) 包括所有接受隨機分組的受試者。

^b 反應者的定義為受試者的 IGA 0 分(清除)或 1 分(幾乎清除)且 IGA 0-4 量表的分數降低 ≥2 分。

^c 接受救援治療或有遺漏數據的受試者皆會被視之為無反應者。

圖 1：試驗 1^a 及試驗 2^a 之最大搔癢 NRS 達到改善 ≥ 4 分的受試者比例 (完整分析群體，FAS)^b



^a 在療效指標的主要分析中，接受救援治療或有遺漏數據的受試者皆會被視之為無反應者。

^b 完整分析群體 (FAS) 包括所有接受隨機分組的受試者。

試驗 3 共有 421 名受試者，在進行數據分析時其中已有 353 名完成 52 週試驗。這 353 名受試者在第 52 週有反應者包括兩群人，其中一群受試者為第 16 週已見療效且該療效得以維持(例如，DUPIXENT 治療組於第 16 週達到 IGA 為 0 分或 1 分之受試者有 53% 可維持反應至第 52 週)，另一群受試者為第 16 週無反應，之後才對治療出現反應 (例如，DUPIXENT 治療組於第 16 週未達到 IGA 0 分或 1 分之受試者有 24% 在第 52 週時可達到反應)。這 353 名受試者在 DUPIXENT 和 TCS 合併治療試驗 (試驗 3) 中的支持性分析結果見表 5。

表 5：DUPIXENT 併用 TCS 在第 16 週及第 52 週時的療效結果 (IGA 0 分或 1 分)

	DUPIXENT 300 mg Q2W+TCS	安慰劑+TCS
受試者人數 ^a	89	264
第 16 週和第 52 週皆有反應者比例 ^{b,c}	22%	7%
第 16 週有反應但第 52 週無反應者比例	20%	7%
第 16 週無反應但第 52 週有反應者比例	13%	6%
第 16 週和第 52 週皆無反應者比例	44%	80%
第 52 週的所有反應者比例 ^{b,c}	36%	13%

^a 試驗 3 進入隨機分配並接受治療的受試者有 421 名，其中 68 名 (16%) 受試者在分析數據時尚未完成 52 週試驗。

^b 反應者的定義為受試者的 IGA 0 分 (清除) 或 1 分 (幾乎清除) 且 IGA 0-4 量表的分數降低 ≥ 2 分。

°接受救援治療或有遺漏數據的受試者皆會被視之為無反應者。

試驗 1、2 及 3 的各個次族群(體重、年齡、性別、種族，以及先前接受的治療、包括免疫抑制劑)之治療反應大致與整體試驗族群的結果一致。

試驗 1、2 及 3 有第 3 個隨機治療組別為給予受試者 DUPIXENT 300 mg QW，但其並未證實能提供優於 DUPIXENT 300 mg Q2W 之額外效益。

試驗 1 及試驗 2 中 IGA 達到 0 分或 1 分且降低 ≥ 2 分的受試者會被隨機分配至試驗 5。試驗 5 是為了評估用以維持治療反應的多種 DUPIXENT 單藥治療療程。納入該試驗的受試者被隨機分配至繼續接受 DUPIXENT 300 mg Q2W (62 名)治療或改用安慰劑(31 名)治療 36 週。第 36 週達到 IGA 0 分或 1 分於 Q2W 治療組有 33 名(53%)及安慰劑組有 3 名(10%)。

青少年之異位性皮膚炎

青少年受試者接受 DUPIXENT 單藥治療的療效及安全性已在一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的試驗(試驗 6；試驗 NCT03054428)中進行評估，納入對象為 251 名 12-17 歲青少年且患有中度至重度異位性皮膚炎(AD)，其定義為研究者總體評估(IGA)分數 ≥ 3 分(量表為 0-4 分)、濕疹面積與嚴重度指數(EASI) ≥ 16 分(量表為 0-72 分)，以及體表面積(BSA)最小涉及範圍 $\geq 10\%$ 。納入本試驗的合格受試者為先前接受局部藥物治療未有適當反應者。

若 DUPIXENT 治療組受試者的基期體重 < 60 kg，第 0 週的起始劑量為 400 mg，繼之給予 200 mg Q2W 共 16 週。若受試者的基期體重 ≥ 60 kg，則第 0 週的起始劑量為 600 mg，繼之給予 300 mg Q2W 共 16 週。受試者經由試驗醫師允許，可接受救援治療。接受救援治療的受試者會被視為無反應者。

試驗 6 的受試者平均年齡為 14.5 歲，體重中位數為 59.4 kg，41%受試者為女性，63%為白人，15%為亞洲人及 12%為黑人。基期時，46%受試者的 IGA 分數為 3 分(中度 AD)，54%受試者的 IGA 為 4 分(重度 AD)，平均 BSA 最小涉及範圍為 57%，以及 42%受試者先前曾接受過全身性免疫抑制劑治療。另外，基期的 EASI 平均分數為 36 分，每週平均最大搔癢程度的數字等級量表(NRS)為 8 分(量表為 0-10 分)。整體而言，92%受試者至少同時併存一種過敏症；66%有過敏性鼻炎，54%有氣喘及 61%有食物過敏。

主要療效指標為基期至第 16 週達到研究者總體評估(IGA) 0 分(清除)或 1 分(幾乎清除)且 IGA 至少改善 2 分的病人比例。其他評估結果包括達到 EASI-75 或 EASI-90 (意即相較於基期分別至少改善 75%或 90%)的受試者比例，以及依最大搔癢程度 NRS 測量而得的搔癢減少程度(改善 ≥ 4 分)。

試驗 6 於第 16 週的療效結果見表 6。

表 6: 試驗 6 第 16 週時的 DUPIXENT 療效結果(完整分析群體, FAS)^a

	DUPIXENT ^d 200 mg (<60 kg) 或 300 mg (≥ 60 kg) Q2W 82 名 ^a	安慰劑 85 名 ^a
IGA 0 分或 1 分 ^{b,c}	24%	2%

	DUPIXENT ^d 200 mg (<60 kg) 或 300 mg (≥60 kg) Q2W 82 名 ^a	安慰劑 85 名 ^a
EASI-75 ^c	42%	8%
EASI-90 ^c	23%	2%
最大搔癢程度 NRS ((改善≥4 分) ^c	37%	5%

^a 完整分析群體 (FAS) 包括所有接受隨機分組的受試者。

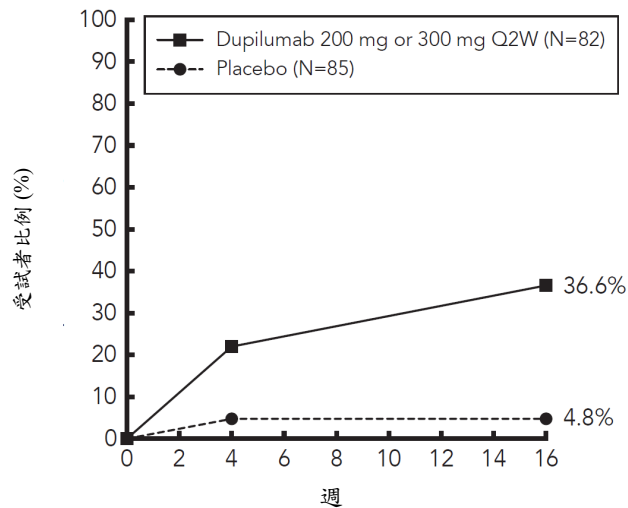
^b 反應者的定義為受試者的 IGA 0 分(清除)或 1 分(幾乎清除)且 IGA 0-4 量表的分數降低 ≥2 分。

^c 接受救援治療或有遺漏數據的受試者皆會被視之為無反應者(安慰劑組及 DUPIXENT 組分別為 59%和 21%)。

^d 第 0 週時，受試者接受 DUPIXENT 400 mg (基期體重<60 kg)或 600 mg (基期體重≥60 kg)之劑量。

相較於安慰劑組，隨機分配至 DUPIXENT 治療組的受試者有較高比例獲得最大搔癢程度 NRS 之改善(其定義為第 4 週改善≥4 分)。見圖 2。

圖 2：試驗 6 達到最大搔癢程度 NRS 改善≥4 分的青少年受試者比例 (完整分析群體, FAS)^b



^a 在療效指標的主要分析中，接受救援治療或有遺漏數據的受試者皆會被視之為無反應者。

^b 完整分析群體 (FAS) 包括所有接受隨機分組的受試者。

14.2 氣喘

氣喘發展計畫包括了三項隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組別、多中心試驗 (AS 試驗 1、2 及 3)，治療期間 24-52 週，共納入 2888 名(12 歲及以上)受試者。AS 試驗 1 及試驗 2 的受試者必須在納入試驗前 1 年內有 1 次(含)以上需接受全身性皮質類固醇治療的氣喘惡化，或有至急診室就診或住院接受氣喘治療之病史。AS 試驗 3 的受試者為每日都必須依賴口服皮質類固醇加上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。所

有 3 項試驗對於納入的受試者皆無最低基期血中嗜酸性白血球計數之要求。在 AS 試驗 2 及試驗 3 中，若受試者於篩選時的血中嗜酸性白血球計數 >1500 cells/mcL ($<1.3\%$)則會被排除於試驗之外。DUPIXENT 乃作為氣喘背景治療之輔助藥物。受試者在整個試驗期間持續接受氣喘背景治療，除了 AS 試驗 3 之口服皮質類固醇(OCS)劑量逐漸減量如下描述。

AS 試驗 1

AS 試驗 1 是一項為期 24 週，共納入 776 名 (18 歲及以上) 受試者的劑量範圍試驗。針對接受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(a long acting beta agonist)治療的中度至重度氣喘成人受試者給予 DUPIXENT 以評估其相較於安慰劑之差異。受試者隨機分組給予 DUPIXENT 200 mg (150 名)或 300 mg (157 名) 隔週給藥 (Q2W)，或 200 mg (154 名) 或 300 mg (157 名)每 4 週給藥 (Q4W)，且第一劑起始劑量分別為 400mg 或 600mg，或安慰劑 (158 名)隔週給藥。主要療效指標為基期血中嗜酸性白血球計數 ≥ 300 cells/mcL 之受試者從基期至第 12 週的用力呼氣第一秒量(FEV₁) (L)變化平均值。其他療效指標包括 24 週安慰劑對照治療期間之 FEV₁ 和氣喘嚴重惡化年化率相較於基期的變化百分比。依基期血中嗜酸性白血球計數 (≥ 300 cells/mcL 及 <300 cells/mcL)來評估整體族群和次族群的結果。其他的次要指標包括依據病人所做的氣喘控制問卷(ACQ-5)及氣喘生活品質問卷標準版(AQLQ(S))分數而得的反應者比例。

AS 試驗 2

AS 試驗 2 是一項為期 52 週的試驗，共納入 1902 名 (12 歲及以上) 受試者。針對接受中劑量或高劑量吸入性皮質類固醇(ICS)和至少 1 種至多 2 種額外控制藥物的中度至重度氣喘受試者 (107 名青少年和 1795 名成人)給予 DUPIXENT 以評估其相較於安慰劑之差異。受試者隨機分組先給予 DUPIXENT 一劑起始劑量 400 mg、600 mg 或安慰劑再分別給予 200 mg (631 名)或 300 mg (633 名) Q2W(或相對應 200 mg (317 名)或 300 mg (321 名) 安慰劑 Q2W)。主要療效指標為整體族群(無最低基期血中嗜酸性白血球計數之限制) 在 52 週安慰劑對照治療期間的氣喘嚴重惡化年化率和第 12 週相較於基期的支氣管擴張劑給藥前用力呼氣第一秒量(FEV₁)之變化。其他的次要療效指標包括不同的基期血中嗜酸性白血球計數之病人的氣喘嚴重惡化年化率和 FEV₁，以及依病人所做的 ACQ-5 及 AQLQ(S)分數而得的反應者比例。

AS 試驗 3

AS 試驗 3 是一項為期 24 週的口服皮質類固醇減量試驗，共納入 210 名 需每日口服皮質類固醇加上固定使用高劑量吸入性皮質類固醇和一種額外控制藥物的氣喘受試者。受試者在篩選期間使用適當的口服皮質類固醇(OCS)劑量後，接著給予 DUPIXENT 一劑起始劑量 600 mg 或安慰劑再給予 DUPIXENT 300 mg (103 名)或安慰劑 (107 名) Q2W 共 24 週。受試者於試驗期間持續接受原有的氣喘藥物治療；然而，在 OCS 減量期(第 4-20 週)，只要氣喘控制得以維持，OCS 劑量為每 4 週減量一次。主要療效指標為整體族群(無最低基期血中嗜酸性白血球計數之限制)在維持氣喘控制的情況下，第 20-24 週的口服皮質類固醇劑量相較於基期劑量的減量百分比。其他的次要療效指標包括治療期間的氣喘嚴重惡化事件年化率和依據 ACQ-5 及 AQLQ(S)分數而得的反應者比例。

這 3 項試驗的人口統計學資料和基期特性見下表 7。

表 7：氣喘試驗的人口統計學和基期特性

參數	試驗 1 (776 名)	試驗 2 (1902 名)	試驗 3 (210 名)
平均年齡(年)(標準差)	49 (13)	48 (15)	51 (13)
%女性	63	63	61
%白人	78	83	94
氣喘時間(年)，平均值(±標準差)	22 (15)	21 (15)	20 (14)
不曾抽菸(%)	77	81	81
過去一年氣喘惡化平均次數(±標準差)	2.2 (2.1)	2.1 (2.2)	2.1 (2.2)
使用高劑量 ICS (%)	50	52	89
基期給藥前的 FEV ₁ (L) (±標準差)	1.84 (0.54)	1.78 (0.60)	1.58 (0.57)
基期的預測 FEV ₁ 平均百分比 (%) (±標準差)	61 (11)	58 (14)	52 (15)
可逆性% (±標準差)	27 (15)	26 (22)	19 (23)
特異過敏性疾病病史占整體% (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)
基期血中嗜酸性白血球計數之平均值 (±標準差) cells/mcL	350 (430)	360 (370)	350 (310)

ICS = 吸入性皮質類固醇；FEV₁ = 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 = 呼氣一氧化氮濃度

氣喘惡化

AS 試驗 1 及 AS 試驗 2 評估氣喘嚴重惡化的發作頻率，其定義為至少需使用 3 天全身性皮質類固醇之氣喘惡化，或因氣喘而住院或至急診室就診且需要使用全身性類固醇。在主要分析族群中 (AS 試驗 1 基期血中嗜酸性白血球計數 ≥ 300 cells/mcL 的受試者及 AS 試驗 2 的整體族群)，接受 DUPIXENT 200 mg 或 300 mg Q2W 治療組的受試者相較於安慰劑組，其氣喘惡化比例顯著下降。AS 試驗 2 之整體族群中，DUPIXENT 200 mg Q2W 和 300 mg Q2W 治療組的氣喘嚴重惡化比例分別為 0.46 和 0.52，相對應安慰劑組的比例分別為 0.87 和 0.97。DUPIXENT 200 mg Q2W 和 300 mg Q2W 治療組相較於安慰劑組的嚴重惡化比例比值分別為 0.52 (95% 信賴區間(CI)：0.41, 0.66) 和 0.54 (95% CI：0.43, 0.68)。AS 試驗 1 和 AS 試驗 2 中，基期血中嗜酸性白血球計數 ≥ 300 cells/mcL 的受試者結果見表 8。

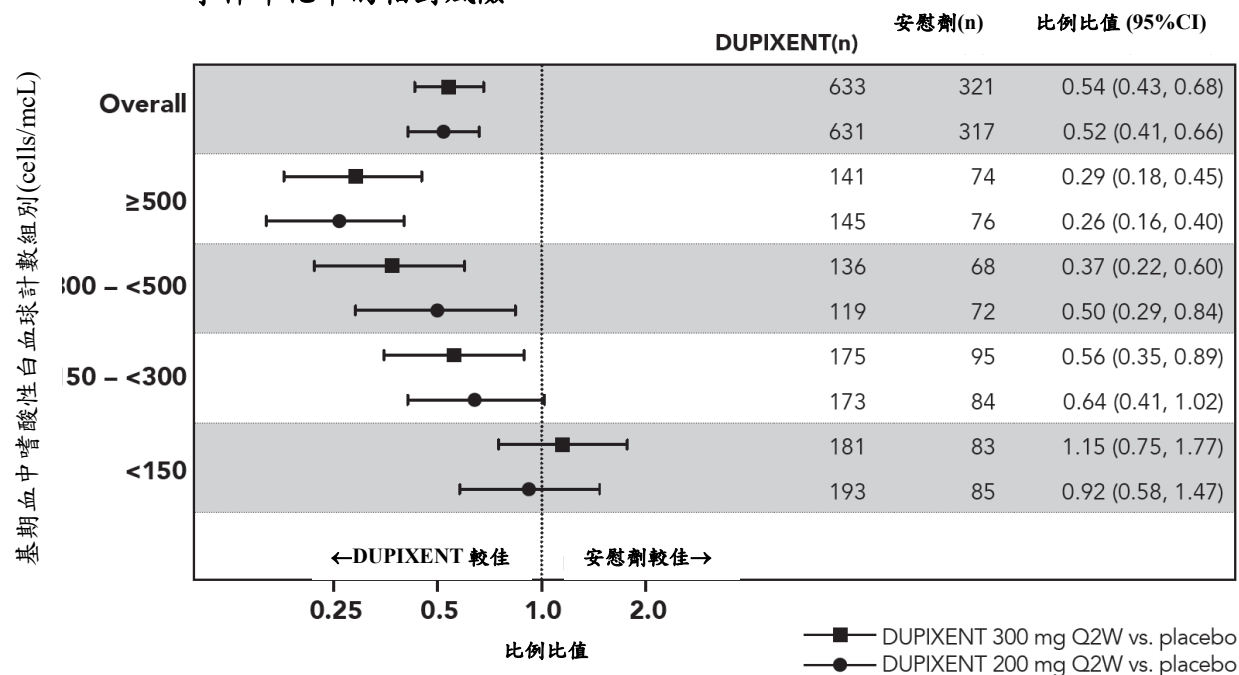
AS 試驗 2 中，基期血中嗜酸性白血球計數和反應率之間的關係見圖 3。根據對 AS 試驗 1 和 AS 試驗 2 事前指定次族群所作的分析顯示，基期血中嗜酸性白血球計數較高的受試者其氣喘嚴重惡化的降幅較大。AS 試驗 2 中，基期血中嗜酸性白血球計數 ≥ 150 cells/mcL 的次族群受試者能顯著降低氣喘惡化。至於基期血中嗜酸性白血球計數 < 150 cells/mcL 的受試者，DUPIXENT 治療組和安慰劑組的氣喘嚴重惡化比例相當。

在 AS 試驗 2 中，DUPIXENT 200 mg 或 300 mg Q2W 治療組相對於安慰劑組因氣喘惡化導致住院及/或至急診室就診的比例比值分別為 0.53 (95% CI：0.28，1.03)和 0.74 (95% CI：0.32，1.70)。

表 8：AS 試驗 1 和 AS 試驗 2 的氣喘嚴重惡化比例

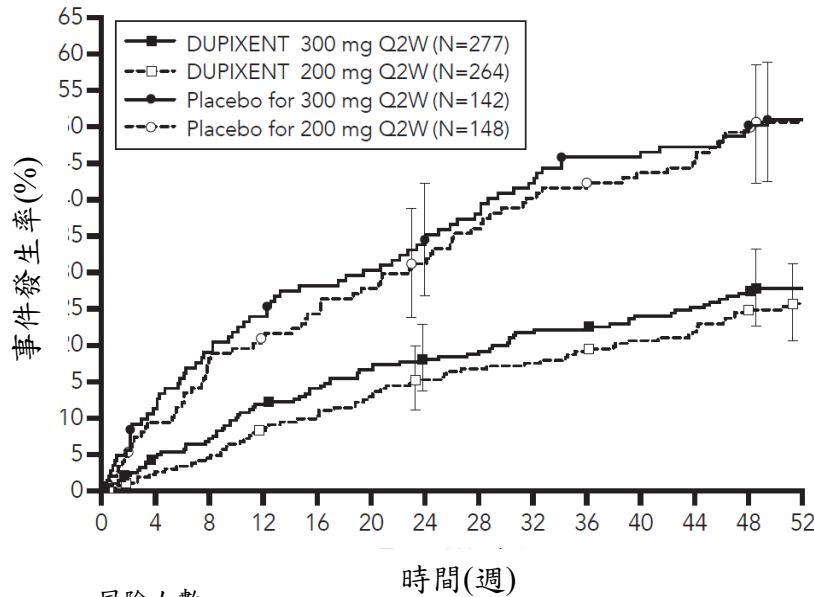
試驗	治療	基期血中嗜酸性白血球(EOS) ≥300 cells/mcL (主要分析族群，試驗 1)		
		人數	比例 (95% CI)	比例比值 (95% CI)
AS 試驗 1	DUPIXENT 200 mg Q2W	65	0.30 (0.13, 0.68)	0.29 (0.11, 0.76)
	DUPIXENT 300 mg Q2W	64	0.20 (0.08, 0.52)	0.19 (0.07, 0.56)
	安慰劑	68	1.04 (0.57, 1.90)	
AS 試驗 2	DUPIXENT 200 mg Q2W	264	0.37 (0.29, 0.48)	0.34 (0.24, 0.48)
	安慰劑	148	1.08 (0.85, 1.38)	
	DUPIXENT 300 mg 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 3：AS 試驗 2 中之不同基期血中嗜酸性白血球計數(cells/mcL)和氣喘嚴重惡化事件年化率的相對風險



AS 試驗 2 中，接受 DUPIXENT 治療的受試者至首次出現氣喘惡化的時間比使用安慰劑者來得長(圖 4)。

圖 4： 基期血中嗜酸性白血球計數 ≥ 300 cells/mcL 的受試者至首次出現氣喘嚴重惡化的時間之 Kaplan Meier 發生率曲線 (AS 試驗 2)^a



	風險人數				
	0	4	8	12	16
DUPIXENT 300 mg Q2W	277	244	221	208	189
DUPIXENT 200 mg Q2W	264	240	220	210	195
Placebo for 300 mg Q2W	142	108	94	75	69
Placebo for 200 mg Q2W	148	116	100	84	72

^a 當資料庫鎖定時，並非所有病人皆已完成 52 週治療

肺功能

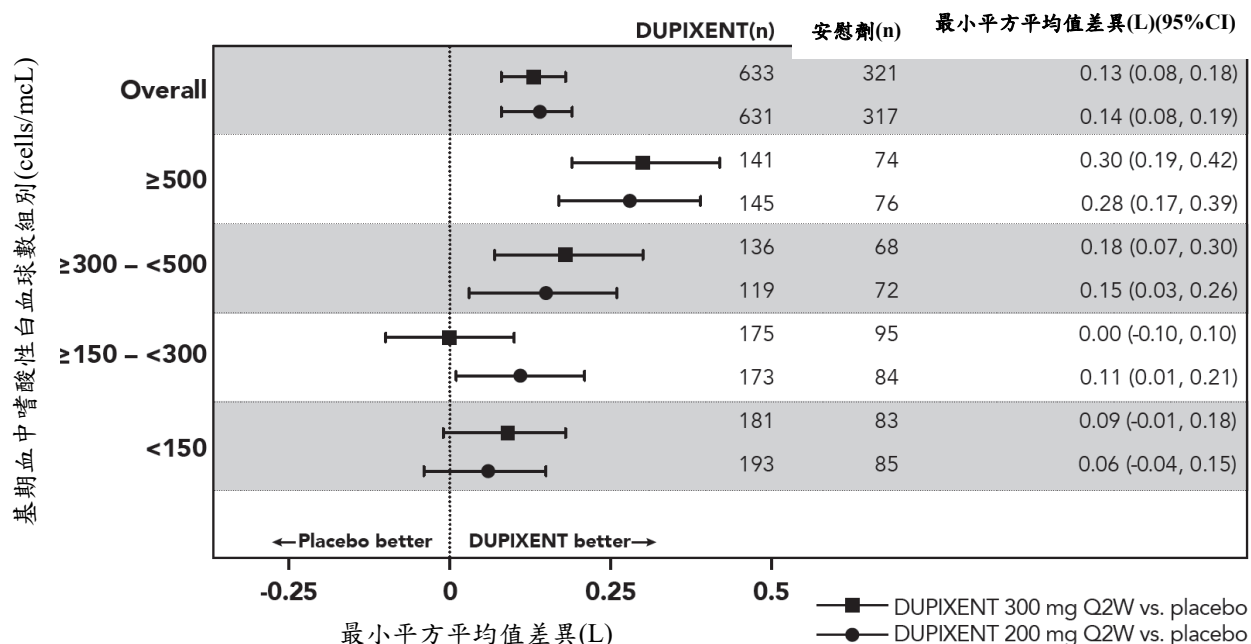
AS 試驗 1 和 AS 試驗 2 之主要分析族群 (AS 試驗 1 中基期血中嗜酸性白血球計數 ≥ 300 cells/mcL 的受試者和 AS 試驗之整體族群) 於第 12 週支氣管擴張劑給藥前的 FEV₁ 有顯著增加。AS 試驗 2 整體族群中，DUPIXENT 200 mg Q2W 和 300 mg Q2W 治療組的 FEV₁ 相較於基期之變化的最小平方平均值 (LS mean) 分別為 0.32 L (21%) 和 0.34 L (23%)，相較於對應安慰劑組的平均值為 0.18 L (12%) 和 0.21 L (14%)。DUPIXENT 200 mg Q2W 和 300 mg Q2W 治療組相較於安慰劑組的平均治療差異分別為 0.14 L (95% CI: 0.08, 0.19) 和 0.13 L (95% CI: 0.08, 0.18)。AS 試驗 1 和 AS 試驗 2 中，基期血中嗜酸性白血球計數 ≥ 300 cells/mcL 的受試者結果見表 9。

AS 試驗 2 中，基期血中嗜酸性白血球計數和 FEV₁ 改善之關係見圖 5。根據對 AS 試驗 1 和 AS 試驗 2 次族群所作的分析顯示，基期血中嗜酸性白血球計數較高的受試者其改善幅度較大。

表 9： AS 試驗 1 和 AS 試驗 2 在第 12 週時，支氣管擴張劑給藥前的 FEV₁ 相較於基期之變化平均值和與安慰劑相比之差異

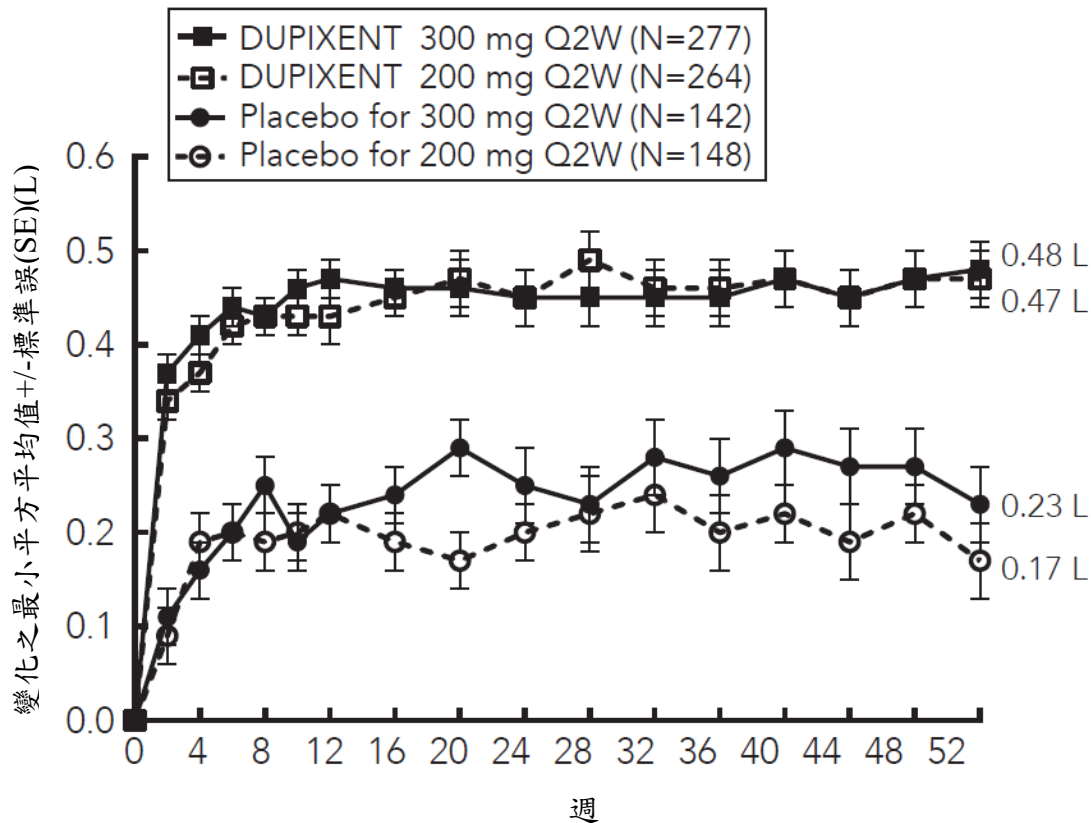
試驗	治療	基期血中嗜酸性白血球(EOS) ≥ 300 cells/mcL (主要分析族群，試驗 1)		
		N	最小平方平均值相較於 基期之變化 L (%)	最小平方平均值相較於 安慰劑組之差異 (95% CI)
AS 試驗 1	DUPIXENT 200 mg Q2W	65	0.43 (25.9)	0.26 (0.11, 0.40)
	DUPIXENT 300 mg Q2W	64	0.39 (25.8)	0.21 (0.06, 0.36)
	安慰劑	68	0.18 (10.2)	
AS 試驗 2	DUPIXENT 200 mg Q2W	264	0.43 (29.0)	0.21 (0.13, 0.29)
	安慰劑	148	0.21 (15.6)	
	DUPIXENT 300 mg Q2W	277	0.47 (32.5)	0.24 (0.16, 0.32)
	安慰劑	142	0.22 (14.4)	

圖 5：AS 試驗 2 中之不同基期血中嗜酸性白血球計數(cells/mcL)族群在第 12 週支氣管擴張劑給藥前的 FEV₁ 相較於基期之變化和與安慰劑相比的最小平方平均值差異



AS 試驗 2 整個期間的 FEV₁ 變化平均值見圖 6。

圖 6： 血中嗜酸性白血球計數(cells/mcL) ≥ 300 cells/mcL 之受試者在整個試驗期間於支氣管擴張劑給藥前的 FEV₁ (L)相較於基期之變化平均值(AS 試驗 2)



其他次要指標

AS 試驗 2 在第 52 週時會進行 ACQ-5 和 AQLQ(S)評估。反應者比例的定義為分數改善達 0.5 分或以上(ACQ-5 量表範圍為 0-6 分，AQLQ(S)為 0-7 分)。

- 在整體族群中 DUPIXENT 200 mg 和 300 mg Q2W 治療組以 ACQ-5 評估所得到的反應者比例分別為 69%相較於安慰劑組的 62% (勝算比 1.37；95% CI：1.01，1.86) 以及 69%相較於安慰劑組的 63% (勝算比 1.28；95% CI：0.94，1.73)；以 AQLQ(S) 評估所得到的反應者比例分別為 62%相較於安慰劑組的 54% (勝算比 1.61；95% CI：1.17，2.21)以及 62%相較於安慰劑組的 57% (勝算比 1.33；95% CI：0.98，1.81)。
- 基期血中嗜酸性白血球計數 ≥ 300 cells/mcL 的受試者中 DUPIXENT 200 mg 和 300 mg Q2W 治療組以 ACQ-5 評估所得到的反應者比例分別為 75%相較於安慰劑組的 67% (勝算比 1.46；95% CI：0.90，2.35)以及 71%相較於安慰劑組的 64% (勝算比 1.39；95% CI：0.88，2.19)；以 AQLQ(S)評估所得到的反應者比例分別為 71%相較於安慰劑組的 55% (勝算比 2.02；95% CI：1.24，3.32)以及 65%相較於安慰劑組的 55% (勝算比 1.79；95% CI：1.13，2.85)。

降低口服皮質類固醇劑量 (AS 試驗 3)

AS 試驗 3 乃用於評估 DUPIXENT 對於降低口服皮質類固醇維持劑量之效果。基期的口服皮質類固醇平均劑量於安慰劑組為 12 mg 及 DUPIXENT 治療組為 11 mg。主要療效指標為氣喘維持控制的情況下，第 24 週的最後一劑口服皮質類固醇劑量相較於基期劑量之減少百分比。

與安慰劑組相比，在氣喘維持控制的情況下，DUPIXENT 治療組的口服皮質類固醇(OCS)每日維持劑量的降幅較大。OCS 每日劑量相較於基期的平均減少百分比於 DUPIXENT 治療組為 70%(中位數 100%)(95% CI：60%，80%)，安慰劑組為 42%(中位數 50%)(95% CI：33%，51%)。OCS 劑量降低達 50%或以上的受試者於 DUPIXENT 治療組有 82 名(80%)，安慰劑組有 57 名(53%)。第 24 週的 OCS 最終平均劑量低於 5mg 的受試者比例於 DUPIXENT 治療組為 72%，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 DUPIXENT 治療組有 54 名(52%)，安慰劑組有 31 名(29%)。

在這項為期 24 週的試驗中，DUPIXENT 治療組發生氣喘惡化 (其定義為口服皮質類固醇劑量暫時增加至少 3 天)的情形少於安慰劑組 (DUPIXENT 治療組和安慰劑組的年化率分別為 0.65 及 1.60；比例比值為 0.41 [95% CI：0.26，0.63])且第 24 週支氣管擴張劑給藥前的 FEV1 相較於基期之改善程度為 DUPIXENT 治療組優於安慰劑組(DUPIXENT 組和安慰劑組的最小平方平均值差異為 0.22 L[95% CI：0.09 - 0.34 L])。對於肺功能和口服類固醇及氣喘惡化下降之效果與基期血中嗜酸性白血球計數無關。AS 試驗 3 亦使用 ACQ-5 和 AQLQ(S)評估且其改善狀況與 AS 試驗 2 相似。

16 供應/儲存及處理

16.1 供應

DUPIXENT (dupilumab)注射劑為澄清至淡乳白色、無色至淡黃色的溶液，其包裝為附有針頭防護套的單劑量預填注射器。每支附有針頭防護套的單劑量預填注射器內含 DUPIXENT 300 mg 的 2 mL 溶液(NDC 0024-5914-00) 或 DUPIXENT 200 mg 的 1.14 mL 溶液(NDC 0024-5918-00)。

包裝大小	300 mg/2 mL 附有針頭防護套的預填注射器	200 mg/1.14 mL 附有針頭防護套的預填注射器

16.2 儲存及處理

DUPIXENT 無菌且不含防腐劑。任何未使用的部分應丟棄。

應置放在原有紙盒並儲存於冰箱 36°F - 46°F (2°C - 8°C) 以避免光照。

必要時，預填注射器可置於室溫下不超過 77°F (25°C) 最多達 14 天。不可儲存高於 77°F (25°C)。從冰箱取出後，DUPIXENT 必須在 14 天內使用，否則應予以丟棄。

預填注射器不可受熱或直接日曬/照光。

不可冷凍。不可震搖。

17 病人諮詢資料

告知病人及/或照護者在 DUPIXENT 開始使用前及每次重新領藥時都應閱讀食品藥物管理署核准的仿單及使用說明書，因為可能會有必須知道的新資訊。

注射說明

提供病人及/或照護者關於皮下注射技巧的適當訓練，包括無菌技術、DUPIXENT 使用前的準備及注射。告知病人應遵照尖銳物品之處理建議 [見使用說明]。

過敏反應

應告知病人，當出現任何全身性過敏反應的症狀時，應停用 DUPIXENT 並立刻尋求醫療協助 [見警語及注意事項(5.1)]。

結膜炎及角膜炎

應告知病人，若眼睛出現新的症狀或原有症狀惡化時，應諮詢醫療人員 [見警語及注意事項(5.2)]。

嗜酸性白血球病況

應告知病人，當出現嗜酸性白血球肺炎或類似嗜酸性韋格納肉芽腫 (granulomatosis with polyangiitis) 之血管炎的臨床表徵時，應通知醫療人員 [見警語及注意事項(5.3)]。

不可用於治療急性氣喘症狀或氣喘惡化

應告知病人，DUPIXENT 不可用於治療急性氣喘症狀或急性惡化。

應告知病人，若 DUPIXENT 開始治療後氣喘未能獲得控制或惡化，應尋求醫療建議 [見警語及注意事項(5.4)]。

降低皮質類固醇劑量

應告知病人，除非在醫師直接監督下，否則不可停用全身性或吸入性皮質類固醇。應告知病人，降低皮質類固醇劑量有可能引起全身性戒斷症狀及/或使得先前被全身性皮質類固醇壓抑的病況再度出現 [見警語及注意事項(5.5)]。

同時患有氣喘的異位性皮膚炎病人

應告知同時患有氣喘的異位性皮膚炎病人，在未和醫師討論前，不得自行調整或停用氣喘治療藥物 [見警語及注意事項(5.6)]。

原料藥

廠名：Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

廠址：81 Columbia Turnpike Rensselaer, NY 12144, United States

次級包裝廠(委託貼標、置入仿單)

廠名：台灣大昌華嘉股份有限公司

廠址：桃園市楊梅區瑞坪里梅獅路二段 629 號

製造廠(200mg, 300mg)

廠名：Sanofi Winthrop Industrie

廠址：1051 Boulevard Industriel, 76580 Le Trait, France

製造廠(200mg)

廠名：Cook Pharmica LLC

廠址：1300 South Patterson Dr., Bloomington, Indiana 47403, United States

藥商：賽諾菲股份有限公司

地址：台北市信義區松仁路 3 號 7 樓

Mar-2019, USPI