



杜避炎注射劑300毫克

Dupixent solution for injection 300mg

衛部菌疫輸字 第 001082 號

限由醫師使用

版本日期 2024-10-14

1 性狀

1.1 有效成分及含量

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。

1.2 賦形劑

[見有效成分及含量 (1.1)]

1.3 劑型

- 預充填式注射劑：300 mg/2 mL附有針頭防護套之單劑量預填注射器

1.4 藥品外觀

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。

2 適應症

2.1 異位性皮膚炎

可用於治療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成人病人及6個月以上的兒童病人。可併用或不併用局部皮質類固醇治療。

2.2 氣喘

可作為6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氣喘之中度至重度氣喘病人，在已接受中劑量或高劑量吸入性皮質類固醇(ICS)及第2種控制藥物(如，LABA, LTRA, LAMA 或 methylxanthines)治療，或單獨接受高劑量ICS治療，仍有氣喘控制不佳現象時的附加維持治療 (add-on maintenance therapy) [見臨床試驗資料 (12)]。

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)

2.3 慢性鼻竇炎合併鼻息肉

可作為患有慢性鼻竇炎合併鼻息肉(CRSwNP)之成人病人在鼻內皮質類固醇治療下仍控制不佳的附加維持治療 (add-on maintenance therapy)。

2.4 結節性癢疹

可用於需全身性治療的中至重度結節性癢疹 (PN)成人病人。

2.5 嗜伊紅性食道炎

可用於治療12歲以上且體重至少達40 公斤之嗜伊紅性食道炎(EoE)病人。

3 用法用量

3.1 用法用量

DUPIXENT以皮下注射給藥。

3.1.1 異位性皮膚炎的建議劑量

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。

兒童病人 (6個月-5歲)劑量

DUPIXENT於6個月-5歲兒童病人的建議劑量詳見表1。

表1：異位性皮膚炎兒童(6個月-5歲) 病人之DUPIXENT劑量

體重	起始劑量 ^a 及後續劑量
5 - < 15 公斤	200 毫克(200 毫克注射一劑) 每4週一次(Q4W)
15 - < 30 公斤	300 毫克(300 毫克注射一劑) 每4週一次(Q4W)

^a 6個月-5歲的異位性皮膚炎兒童病人不建議給予起始負荷劑量。

兒童病人 (6-17歲)劑量

DUPIXENT於6 -17歲兒童病人的建議劑量詳見表2。

表2：異位性皮膚炎兒童(6-17歲) 病人之DUPIXENT劑量

體重	起始劑量	後續劑量
15 - < 30 公斤	600 毫克(300 毫克注射兩劑)	300 毫克，每4週一次(Q4W)
30 - <60 公斤	400 毫克(200 毫克注射兩劑)	200 毫克，每2週一次(Q2W)
≥60 公斤	600 毫克 (300 毫克注射兩劑)	300 毫克，每2週一次(Q2W)

併用局部治療

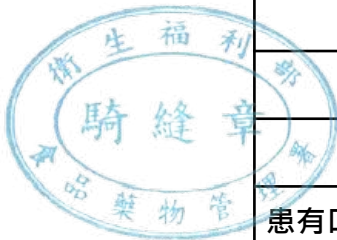
DUPIXENT可併用或不併用局部皮質類固醇治療。亦可併用局部鈣調神經磷酸酶抑制劑 (topical calcineurin inhibitors)，但應限用於臉部、頸部、腹股溝及會陰部等特殊患部。

3.1.2 氣喘的建議劑量

成人及12歲及以上 兒童病人 劑量

DUPIXENT用於成人及兒童 (12歲及以上) 病人的建議劑量詳見表3。

表3：成人及12歲(含)以上兒童氣喘病人之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	
患有口服皮質類固醇依賴型氣喘的病人或合併有中度至重度異位性皮膚炎的病人或合併有慢性鼻竇炎合併鼻息肉的成人病人之使用劑量	
600 毫克 (300 毫克注射兩劑)	300 毫克，每2週一次 (Q2W)

6-11歲兒童病人劑量

DUPIXENT用於6-11歲兒童病人的建議劑量詳見表4。

表4：6-11歲氣喘兒童病人之DUPIXENT劑量

體重	起始 ^a 及後續劑量
15至< 30公斤	100 毫克，每2週一次(Q2W) 或 300 毫克，每4週一次 (Q4W)
≥ 30 公斤	200 毫克，每2週一次 (Q2W)

^a氣喘兒童病人 (6-11歲)不建議給予起始負荷劑量。

患有氣喘且合併有中度至重度異位性皮膚炎的兒童病人(6-11歲)，應按照表2包括起始負荷劑量在內的建議劑量給藥 [見用法用量 (3.1.1)]。

3.1.3 慢性鼻竇炎合併鼻息肉的建議劑量

DUPIXENT於成人病人的建議劑量為300毫克，每隔週一次。

3.1.4 結節性癢疹的建議劑量

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 毫克每2週 (Q2W)一次。

3.1.5 嗜伊紅性食道炎的建議劑量

DUPIXENT用於12歲以上且體重至少達40公斤之病人的建議劑量為每週 (QW) 300 mg。Dupilumab 300 mg QW 尚未在體重低於 40 kg 的 EoE 患者中進行研究。Dupilumab 300 mg QW 已進行長達 52 週的研究。尚未有給藥超過 52 週的研究。

3.1.6 重要的注射說明

DUPIXENT應在醫療人員的指導下使用。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。

預填注射器及注射筆之使用

DUPIXENT預填注射器可用於成人及6個月(含)以上的兒童病人。



DUPIXENT預填注射筆可用於成人及2歲(含)以上的兒童病人。

DUPIXENT預填注射筆不可用於2歲以下的兒童。

照護者或12歲(含)以上的病人可使用預填注射器或注射筆注射DUPIXENT。12-17歲兒童病人應在成人的監督下給予DUPIXENT。

6個月至小於12歲的兒童病人應由照護者給予DUPIXENT。

給藥說明

異位性皮膚炎、氣喘及結節性癢疹病人接受DUPIXENT的起始劑量為600 毫克時，兩劑DUPIXENT 300毫克應分別注射於不同部位。

異位性皮膚炎及氣喘病人接受DUPIXENT的起始劑量為400 毫克時，兩劑DUPIXENT 200毫克應分別注射於不同部位。

DUPIXENT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。

漏打劑量

若漏打每週給藥一次之劑量，盡快補打該劑量，並從最後一個給藥日開始一個新的注射時程。

若漏打每2週給藥一次之劑量，應在漏打劑量後的7天內補行注射，之後則按照病人的原有時程給藥。若漏打的劑量沒有在7天內注射，則應依照原有時程等到下次劑量再給藥。

若漏打每4週給藥一次之劑量，應在漏打劑量後的7天內補行注射，之後則按照病人的原有時程給藥。若漏打的劑量沒有在7天內注射，應注射該劑量，之後則以該注射日期為準，開始新的注射時程。

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]。

3.1.7 治療前之疫苗接種

在DUPIXENT開始治療前，應考慮按照當前接種指南之建議，完成所有適齡的疫苗接種 [見警語及注意事項 (5.1.9)]。

3.2 調製方式

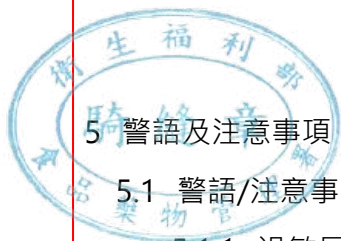
使用前之準備

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(300 mg/2 mL的預填注射器需45分鐘)。從冰箱取出後，DUPIXENT必需在14天內使用，否則應丟棄。

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。

4 禁忌

DUPIXENT 禁用於已知對dupilumab 或DUPIXENT之任何賦形劑過敏的病人 [見警語及注意事項 (5.1.1)]。



5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 過敏反應

曾通報的過敏反應包括過敏性休克、血清疾病 (serum sickness) 或類血清疾病反應 (serum sickness-like reaction)、血管性水腫、全身性蕁麻疹、皮疹、結節性紅斑及多形性紅斑。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 (8.2.1、8.2.2)]。

5.1.2 結膜炎和角膜炎

臨床試驗中曾有通報結膜炎和角膜炎之不良反應。

相較於接受安慰劑治療，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DUPIXENT治療期間痊癒或逐漸康復。[見不良反應 (8.2.1)]。

慢性鼻竇炎合併鼻息肉 (CRSwNP)的受試者在24週的安全性彙整資料中，DUPIXENT治療組的結膜炎發生率為2%相對於安慰劑組為1%；這些受試者的結膜炎後來皆痊癒。慢性鼻竇炎合併鼻息肉 (CRSwNP)的臨床研究中並無角膜炎之通報個案 [見不良反應 (8.2.1)]。

氣喘受試者接受DUPIXENT和安慰劑治療之結膜炎與角膜炎發生率相當[見不良反應 (8.2.1)]。

結節性癢疹 (PN) 受試者的結膜炎發生率在DUPIXENT治療組為4% 而安慰劑組為1%；這些受試者在治療期間皆痊癒或逐漸康復。結節性癢疹 (PN) 的臨床研究 中並無角膜炎之通報個案 [見不良反應 (8.2.1)]

嗜伊紅性食道炎 (EoE) 受試者的結膜炎和角膜炎發生率在DUPIXENT治療組分別為0%及0%，於安慰劑組分別為2%及0%[見不良反應 (8.2.1)]。

DUPIXENT在上市後使用也曾有結膜炎和角膜炎不良事件之通報，主要發生在異位性皮膚炎病人身上。有些病人曾被報告出現與結膜炎或角膜炎相關的視力障礙 (例如視力模糊)。

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。若病人出現結膜炎且在接受標準治療後未獲得緩解或出現可能為角膜炎的徵兆及症狀，如果可以，應考慮進行眼科檢查 [見不良反應 (8.2.1)]。

5.1.3 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。醫護人員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。在氣喘臨床研究中的成人受試者曾有出現嗜酸性白血球肺炎個案及氣喘臨床研究中接受DUPIXENT治療的成人受試者和慢性鼻竇炎合併鼻息肉 (CRSwNP)的臨

床研究中合併有氣喘的成人受試者曾有出現類似嗜酸性肉芽腫多發性血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis)的個案報告。DUPIXENT治療與這些病況之因果關係尚未建立。

5.1.4 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。

5.1.5 突然降低皮質類固醇劑量的相關風險

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護人員的直接監督下執行。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。

5.1.6 併有氣喘的病人

應告知併有氣喘的病人，在尚未諮詢醫師前，不得擅自調整或停止氣喘治療。

5.1.7 關節痛

使用DUPIXENT曾有出現關節痛之報告，有些病人曾發生與關節症狀相關的步態障礙或活動力下降；有些個案導致住院 [見不良反應 (8.2.1)]。在上市後報告中，關節痛的發作時間並不一定，從DUPIXENT首次給藥後數天至數個月不等。有些病人的症狀在DUPIXENT持續治療後獲得緩解，其他病人則在DUPIXENT停藥後才康復或逐漸康復。

請告知病人，當出現新發作的關節症狀或原有症狀惡化時，應告訴醫護人員。若症狀持續或惡化，應考慮進行風濕病學評估及/或停用DUPIXENT。

5.1.8 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。參與兒童氣喘發展計畫的6-11歲兒童病人曾通報出現蠕蟲感染 (5例蟯蟲感染及1例蛔蟲感染) 之不良反應 [見不良反應 (8.2.1)]。

5.1.9 疫苗接種

在DUPIXENT開始治療前，應考慮按照當前接種指南之建議，完成所有適齡的疫苗接種。接受DUPIXENT治療的病人應避免接種活性疫苗。目前尚不清楚在DUPIXENT治療期間接種活性疫苗，這些疫苗的安全性或有效性是否受到影響。關於DUPIXENT與非活性疫苗同時使用的資料相當有限 [見臨床試驗(12.2)]。

6 特殊族群注意事項

6.1 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。

6.2 哺乳

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。

6.4 小兒

異位性皮膚炎

DUPIXENT用於治療6個月(含)以上中度至重度異位性皮膚炎兒童病人的安全性及療效已建立[見臨床試驗(12.1)]。DUPIXENT使用於此年齡組別從下列試驗數據支持：

- 試驗AD-1526 (共納入251名12-17歲以Dupixent治療之中度至重度異位性皮膚炎兒童受試者)
- 試驗AD-1652 (共納入367名6-11歲以Dupixent+TCS治療之重度異位性皮膚炎兒童受試者)
- 試驗AD-1539 (共納入161名6個月-5歲以Dupixent+TCS治療之中度至重度異位性皮膚炎兒童)
- 試驗AD-1434，一項開放性延伸試驗，共納入275名12-17歲以Dupixent治療之兒童受試者，及368位6-11歲以Dupixent $\pm$ TCS治療之兒童受試者，及180位6個月-5歲以Dupixent $\pm$ TCS治療之兒童受試者。

本品使用於兒童和成人病人的安全性及療效大致相當[見不良反應 (8.2.1)及臨床試驗(12.1)]。此外，在AD-1434中接受DUPIXENT $\pm$ TCS治療的9名(5%)兒童受試者被通報了手足口病，4名(2%)兒童受試者出現皮膚乳頭狀瘤(6個月至5歲)，這些病例並未導致研究藥物中止。

。[見不良反應(8.2.1)。]

本品使用於6個月以下異位性皮膚炎兒童病人的安全性及療效尚未建立。

氣喘

DUPIXENT作為6歲(含)以上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病人之附加維持治療(add-on maintenance therap)的安全性及療效已建立。DUPIXENT使用於此適應症已經在針對成人及6歲(含)以上兒童為對象且控制完善的臨床試驗中獲得證據支持[見臨床試驗(12.2)]。

12-17歲的兒童受試者：

試驗QUEST共納入107名年齡介於12-17歲的中度至重度氣喘兒童受試者並給予DUPIXENT 200 mg (21名)或300 mg (18名)(或相對應安慰劑200 mg (34名)或300 mg (34名)) Q2W治療。12-17歲兒童受試者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週的最小平方平均值變化) 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。當給予相同劑量時，12-17歲兒童受試者的dupilumab曝藥量會高於成人，這主要為體重差異所致 [見藥物動力學特性(11)]。

青少年所出現的不良事件與成人大致相似 [見不良反應 (8.2.1)]。

6-11歲的兒童受試者：

試驗VOYAGE共納入408名年齡介於6-11歲的中度至重度氣喘兒童病人，給予100 mg Q2W或200 mg Q2W劑量進行評估。氣喘惡化及肺功能已證實獲得改善 [見臨床試驗(12.2)]。6-11歲且體重介於15- <30公斤的受試者使用 DUPIXENT 300 mg Q4W的療效乃從試驗VOYAGE的100 mg Q2W療效外推而得，並得到群體藥物動力學分析的支持，顯示 300 mg Q4W有較高曝藥量 [見藥物動力學 (11)]。完成試驗VOYAGE治療期的受試者可參加開放性延伸試驗 (試驗 LTS14424)。本試驗365名受試者中有18名 (≥15 - <30 公斤) 接受300 mg Q4W治療，這18名受試者的安全性與試驗VOYAGE的安全性相當。DUPIXENT 300 mg Q4W的額外安全性來自於兒童異位性皮膚炎適應症的現有安全性資料 [見不良反應 (8.2.1)及藥物動力學特性 (11)]。

DUPIXENT使用於6歲以下氣喘兒童病人的安全性及療效尚未建立。

慢性鼻竇炎合併鼻息肉 (CRSwNP)

18歲以下兒童病人使用本品的安全性和療效尚未建立。

結節性癢疹(PN)

18歲以下兒童病人使用本品的安全性和療效尚未建立。

嗜伊紅性食道炎 (EoE)

DUPIXENT用於治療12歲(含)以上且體重至少達40 kg的嗜伊紅性食道炎兒童病人的安全性及療效已建立。DUPIXENT使用於此族群已獲得以成人為對象 (包括72名12至17歲且體重至少達40 kg的兒童病人)所進行的一項適當且控制完善的臨床試驗 (A部份及B部分) 及額外的藥動學數據所支持。本品使用於成人和兒童病人的安全性及療效相似 [見不良反應 (8.1)、藥理特性(10) 及臨床試驗(12.5)]。

DUPIXENT使用於未滿12歲以及使用於體重低於40 kg的嗜伊紅性食道炎 (EoE)兒童病人的安全性及療效尚未建立。

6.5 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65歲(含)以上者有67人。針對異位性皮膚炎所進行的DUPIXENT臨床試驗中，納入65歲(含)以上受試者的人數不足，故無法確認其反應與年輕受試者是否有所差異 [見藥物動力學特性 (11)]。

1977名接受DUPIXENT治療的氣喘受試者中，65歲(含)以上者有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。

440名接受DUPIXENT治療的慢性鼻竇炎合併鼻息肉 (CRSwNP) 受試者中，65歲(含)以上者有79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。

152名接受DUPIXENT治療結節性癢疹受試者中，65歲(含)以上者有37人，包括8名大於75歲以上的受試者。臨床試驗中納入65歲(含)以上的受試者的人數不足，故無法確認其反應與年輕受試者是否有所差異。

針對嗜伊紅性食道炎所進行的DUPIXENT臨床試驗中，納入65歲(含)以上受試者的人數不足，故無法確認其反應與年輕成人受試者是否有所差異。

6.6 肝功能不全

肝功能或腎功能不全對dupilumab藥動學的影響尚無正式研究。

6.7 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。

7 藥物交互作用

目前尚無正式的藥物交互作用研究[見藥物動力學特性 (11)]。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

以下臨床重大的不良反應在其他章節有所說明：

- 過敏反應 [見警語及注意事項 (5.1.1)]
- 結膜炎和角膜炎 [見警語及注意事項 (5.1.2)]
- 關節痛 [見警語及注意事項 (5.1.7)]

8.2 臨床試驗經驗

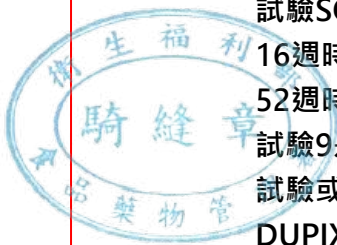
8.2.1 臨床試驗經驗

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SOLO 1、SOLO 2及CHRONOS) 及一項劑量範圍試驗 (試驗AD-1021) 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SOLO 1、SOLO 2及試驗AD-1021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CHRONOS則是比較DUPIXENT+TCS相較於安慰劑+TCS至試驗第52週時的安全性。

試驗9是一項多中心、開放性延伸 (OLE) 試驗，其目的在評估先前曾參與DUPIXENT對照性試驗或曾在試驗1或試驗2中進行篩選的中度至重度異位性皮膚炎 (AD) 成人接受DUPIXENT重覆給藥 (治療148週) 的長期安全性。試驗9的安全性資料反映出2677名受試者的DUPIXENT曝藥狀況，包括2254名曝藥至少52週、1192名曝藥至少100週，以及357名曝藥至少148週。在試驗9中，99.7%受試者曝藥於DUPIXENT 300 mg每週一次 (QW)。試驗AD-1225是一項多中心、開放性延伸 (OLE) 試驗，其目的在評估先前曾參與DUPIXENT對照性試驗或曾在試驗SOLO 1或SOLO 2中進行篩選的中度至重度異位性皮膚炎 (AD) 成人接受DUPIXENT重覆給藥 (治療148週) 的長期安全性。試驗AD-1225的安全性資料反映出2677名受試者的DUPIXENT曝藥狀況，包括2254名曝藥至少52週、1192名曝藥至少100週，以及357名曝藥至少148週。在試驗AD-1225中，99.7%受試者曝藥於DUPIXENT 300 mg每週一次 (QW)。

第0-16週 (試驗SOLO1、SOLO 2、CHRONOS以及AD-1021)：

DUPIXENT單藥治療試驗 (試驗SOLO 1、SOLO 2及AD-1021)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5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5：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

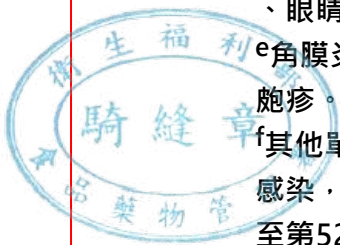
不良反應	DUPIXENT單藥治療 ^a		DUPIXENT + TCS ^b	
	DUPIXENT 300 mg Q2W ^c 529 名 人數 (%)	安慰劑 517 名 人數 (%)	DUPIXENT 300 mg Q2W ^c + TCS 110名 人數 (%)	安慰劑+TCS 315名 人數 (%)
注射部位反應	51 (10)	28 (5)	11 (10)	18 (6)
結膜炎 ^d	51 (10)	12 (2)	10 (9)	15 (5)
眼瞼炎	2 (<1)	1 (<1)	5 (5)	2 (1)
口腔疱疹	20 (4)	8 (2)	3 (3)	5 (2)
角膜炎 ^e	1 (<1)	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SOLO 1、SOLO 2及AD-1021之綜合分析

^b 試驗CHRONOS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、眼睛單純皰疹。

f 其他單純皰疹病毒感染之統稱包括單純皰疹、生殖器皰疹、單純皰疹外耳炎，以及皰疹病毒感染，但不包括皰疹性濕疹。

至第52週之安全性 (試驗CHRONOS)：

DUPIXENT併用局部皮質類固醇(TCS) (試驗CHRONOS)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。

至第148週之安全性(試驗AD-1225):

在該試驗中觀察到的長期安全性概況通過 148 週與對照研究中觀察到的 DUPIXENT 的安全性概況基本一致。

12-17歲異位性皮膚炎兒童受試者

DUPIXENT的安全性已在一項試驗(試驗AD-1526)中，針對250名12-17歲中度至重度異位性皮膚炎兒童受試者進行評估。這些受試者接受DUPIXENT治療至第16週的安全性與在成人異位性皮膚炎受試者身上所觀察到的安全性相當。

DUPIXENT長期使用之安全性已在一項開放性延伸試驗(試驗AD-1434)中，針對12-17歲中度至重度異位性皮膚炎兒童受試者進行評估。這些受試者接受DUPIXENT治療至第52週的安全性與試驗AD-1526於第16週時所觀察到的安全性相當。12-17歲兒童受試者長期使用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所觀察到的安全性相當。

6-11歲異位性皮膚炎兒童受試者

DUPIXENT併用局部皮質類固醇(TCS)的安全性已在一項試驗(試驗AD-1652)中，針對367名6-11歲重度異位性皮膚炎之兒童受試者進行評估。這些受試者接受DUPIXENT併用TCS治療至第16週的安全性與異位性皮膚炎成人及12-17歲兒童受試者在多項試驗中的安全性相當。

DUPIXENT併用/不併用 TCS治療的長期安全性已在一項開放性延伸試驗(試驗AD-1434)中，針對368名6-11歲異位性皮膚炎之兒童受試者進行評估。納入本試驗的這些病人中，於試驗AD-1434納入時間點有110名 (30%)為中度及72名 (20%)為重度異位性皮膚炎。這些受試者接受DUPIXENT併用/不併用TCS治療至第52週的安全性與試驗AD-1652於第16週時所觀察到的安全性相當。6-11歲兒童受試者長期使用DUPIXENT併用/不併用TCS治療異位性皮膚炎的安全性與患有異位性皮膚炎之成人和12-17歲兒童受試者所觀察到的安全性相當[見小兒(6.4)]。

6個月-5歲異位性皮膚炎兒童受試者

DUPIXENT併用局部皮質類固醇(TCS)的安全性已在一項試驗中，針對161名6個月-5歲中度至重度異位性皮膚炎受試者進行評估(試驗AD-1539)。這些受試者接受DUPIXENT併用TCS治療至第16週的安全性與患有異位性皮膚炎之成人及6-17歲兒童受試者在多項試驗中的安全性相當。

DUPIXENT併用 TCS治療的長期安全性已在一項開放性延伸試驗 (試驗AD-1434) 中，針對180名6個月-5歲異位性皮膚炎受試者進行評估。大多數受試者使用Dupixent 300mg每4週一次療程。這些受試者接受DUPIXENT併用/不併用 TCS治療至第52週的安全性與試驗AD-1539於第16週時所觀察到的安全性相當。6個月-5歲兒童受試者長期使用DUPIXENT併用

/不併用 TCS 治療異位性皮膚炎的安全性與患有異位性皮膚炎之成人和 6-17 歲兒童受試者所觀察到的安全性相當。此外，接受 DUPIXENT ± TCS 治療的 9 名 (5%) 兒童受試者被通報了手足口病，4 名 (2%) 兒童受試者出現皮膚乳頭狀瘤 (6 個月至 5 歲)。這些病例並未導致研究藥物中止。[見小兒 (6.4)]。

氣喘

成人及 12 歲 (含) 以上兒童之氣喘受試者

總共 2888 名患有中度至重度氣喘 (AS) 的成人及 12-17 歲兒童受試者在三項為期 24-52 週的隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心試驗 (試驗 DRI12544、QUEST 及 VENTURE) 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 (含) 以上額外控制藥物，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 (試驗 DRI12544 及試驗 QUEST)。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 (試驗 VENTURE)。安全性族群 (試驗 DRI12544 及試驗 QUEST) 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。試驗 DRI12544 及試驗 QUEST 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 6 匯整試驗 DRI12544 及試驗 QUEST 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 6：試驗 DRI12544 及試驗 QUEST 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	試驗 DRI12544 及試驗 QUEST		
	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 ≥ 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 (5.1.3)]。

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。

6-11 歲氣喘兒童受試者

DUPIXENT 的安全性已針對 405 名 6-11 歲中度至重度氣喘的兒童受試者進行評估 (試驗 VOYAGE)。這些受試者使用 DUPIXENT 至第 52 週的安全性與中度至重度氣喘且併有蠕蟲感染的成人及 12 歲 (含) 以上兒童受試者所進行之試驗的安全性相當。蠕蟲感染的發生率於 DUPIXENT 治療組為 2.2% (6 名受試者) 及安慰劑組為 0.7% (1 名受試者)。大多數個案為蟯蟲感染，DUPIXENT 治療組的發生率為 1.8% (5 名受試者)，安慰劑組無個案發生。DUPIXENT 治療組有一例蛔蟲感染。所有蠕蟲感染個案皆為輕度至中度，受試者在接受抗蠕

蟲感染治療且未停用DUPIXENT治療的情況下皆獲得緩解。

慢性鼻竇炎合併鼻息肉

總共722名患有慢性鼻竇炎合併鼻息肉 (CRSwNP) 的成人受試者在兩項為期24-52週的隨機、安慰劑對照、多中心試驗 (試驗SINUS-24及試驗SINUS-52) 中進行評估。安全性匯總數據來自於這兩項試驗最初24週治療之資料。

在安全性匯總數據中，因不良事件停藥的受試者比例於安慰劑組為5%，DUPIXENT 300 mg Q2W治療組為2%。

表7匯整試驗 SINUS-24及試驗 SINUS-52中DUPIXENT治療組之發生率 $\geq 1\%$ 且高於相對應對照組的不良反應。

表7：試驗 SINUS-24及試驗 SINUS-52中DUPIXENT治療組之發生率 $\geq 1\%$ 且高於安慰劑組的不良反應 (彙整24週的安全性資料)

不良反應	試驗SINUS-24及試驗 SINUS-52	
	DUPIXENT 300 mg Q2W 440名 人數 (%)	安慰劑 282名 人數 (%)
注射部位反應 ^a	28 (6%)	12 (4%)
結膜炎 ^b	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%)

^a 注射部位反應之統稱包括注射部位反應、疼痛、瘀青及腫脹。

^b 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、巨大乳突結膜炎、眼睛刺激及眼睛發炎。

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。

結節性癢疹

總共309名患有結節性癢疹 (PN) 的成人受試者在兩項為期24週的隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心試驗 (試驗PRIME 及試驗PRIME2) 中進行評估。安全性匯總數據包括來自這兩項試驗的24週治療期和12週追蹤期資料。因不良事件停藥的受試者比例於安慰劑組為3%，DUPIXENT 300 mg Q2W治療組為0%。安全性族群的平均年齡為49歲；65% 受試者為女性，56%為白人，34%為亞洲人，以及6%為黑人或非裔美國人。受試者的共病包括，43%受試者有異位性體質病史 (其定義為有異位性皮膚炎 [AD]、過敏性鼻炎/鼻結膜炎、氣喘，或食物過敏病史)，8%受試者有甲狀腺功能低下病史，以及9%受試者有第2型糖尿病病史。表8匯整試驗 PRIME及試驗PRIME2中，DUPIXENT治療組受試者發生率 $> 2\%$ 且高於相對應對照組的不良反應。

表8：試驗PRIME及試驗PRIME 2中，DUPIXENT治療組之發生率 $\geq 2\%$ 且高於安慰劑組的不良反應

不良反應	試驗PRIME及試驗PRIME2	
	DUPIXENT 300 mg Q2W 152 名 人數(%)	安慰劑 157 名 人數(%)
鼻咽炎 ^a	8 (5%)	3 (2%)
結膜炎 ^b	6 (4%)	2 (1%)
皰疹感染 ^c	5 (3%)	0%
頭暈 ^d	5 (3%)	2 (1%)
肌痛 ^e	5 (3%)	2 (1%)
腹瀉	4 (3%)	1 (1%)

^a 鼻咽炎包括咽炎

^b 結膜炎包括結膜炎及過敏性結膜炎。

^c 皰疹感染包括口腔皰疹、生殖器單純皰疹、帶狀皰疹及眼部帶狀皰疹

^d 頭暈包括姿勢性頭暈、暈眩及姿勢性暈眩

^e 肌痛包括肌肉骨骼疼痛及肌肉骨骼胸痛

嗜伊紅性食道炎

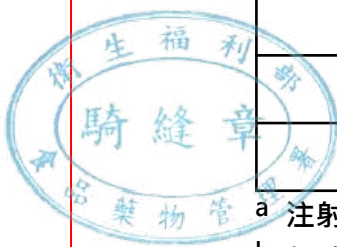
總共239名患有嗜伊紅性食道炎(EoE) 的成人及12至17歲且體重至少達40 kg兒童受試者在一項隨機、雙盲、平行組別、多中心、安慰劑對照試驗中進行評估，試驗包括2個 24 週治療期 (A部分及B部分)，受試者接受DUPIXENT 300 mg QW或安慰劑治療 [見臨床試驗(12.5)]。

因不良事件停藥的受試者比例於安慰劑組為2%，DUPIXENT 300 mg QW治療組為2%。

表9匯整A部分及B部分中，DUPIXENT治療組受試者發生率 $\geq 2\%$ 且高於相對應對照組的不良反應。

表9：在一項安慰劑對照試驗中，接受DUPIXENT治療之嗜伊紅性食道炎(EoE) 患者發生率 $\geq 2\%$ 的不良反應 (A部份及B部分；24週安全性匯總數據)

不良反應	A 部份及B部分	
	DUPIXENT 300 mg QW 122名 人數 (%)	安慰劑 117名 人數 (%)
注射部位反應 ^a	46 (38%)	39 (33%)



上呼吸道感染 ^b	22 (18%)	12 (10%)
關節痛	3 (2%)	1 (1%)
疱疹病毒感染 ^c	3 (2%)	1 (1%)

^a 注射部位反應之統稱，包括但不限於注射部位腫脹、疼痛及瘀青。

^b 上呼吸道感染為多個術語之統稱，包括但不限於 COVID-19、鼻竇炎及上呼吸道感染。

^c 疱疹病毒感染包括口腔疱疹及單純疱疹。

72 名12-17歲且體重至少達 40 kg的兒童受試者在A部分及B部分中接受DUPIXENT治療的安全性與成人受試者相當。

特定不良反應：

結膜炎與角膜炎

異位性皮膚炎成人受試者在單藥治療試驗 (試驗SOLO 1、SOLO 及AD-1021) 的16週治療期間，300 mg Q2W 劑量組的結膜炎發生率為10% (每100受試者-年有34名)，安慰劑組為2% (每100受試者-年有8名)。異位性皮膚炎併用療法試驗(試驗CHRONOS)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)。根據長期開放性延伸 (OLE) 試驗至第148週 (試驗AD-1225) 的數據顯示，DUPIXENT治療組的結膜炎發生率為20% (每100受試者-年有12名)。

在DUPIXENT異位性皮膚炎單藥治療試驗 (試驗SOLO 1、SOLO 2及AD-1021) 至第16週，角膜炎在DUPIXENT治療組發生率 <1% (每100受試者-年有1名)，在安慰劑組發生率為0% (每100受試者-年有0名)。在52週的DUPIXENT +局部皮質類固醇 (TCS) 異位性皮膚炎試驗中 (試驗CHRONOS)，DUPIXENT +TCS治療組的角膜炎發生率為4% (每100受試者-年有4名)，安慰劑+TCS治療組為2% (每100受試者-年有2名)。異位性皮膚炎受試者接受DUPIXENT治療較常發生結膜炎和角膜炎。結膜炎為最常通報的眼部疾病。根據長期開放性延伸 (OLE) 試驗至第148週 (試驗AD-1225) 的數據顯示，DUPIXENT治療組的角膜炎發生率為3% (每100受試者-年有2名)。大多數患有結膜炎或角膜炎的受試者在治療期間康復或逐漸康復。

至於氣喘受試者，DUPIXENT治療組和安慰劑組的結膜炎及角膜炎發生率相當[見警語及注意事項 (5.1.2)]。以慢性鼻竇炎合併鼻息肉 (CRSwNP)受試者為對象的試驗中，根據24週的安全性匯總資料，DUPIXENT治療組的結膜炎發生率為2%相較於安慰劑組為1%；受試者最後皆痊癒。

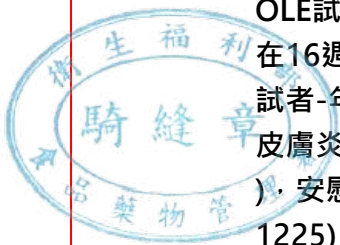
在為期52週的慢性鼻竇炎合併鼻息肉 (CRSwNP) 試驗中 (試驗SINUS-52)，結膜炎發生率於DUPIXENT受試者為3%，安慰劑受試者為1%；所有受試者最後皆痊癒。CRSwNP發展計畫並無角膜炎個案之報告 [見警語及注意事項 (5.1.2)]。

在結節性癢疹的受試者中，結膜炎發生率於DUPIXENT治療組為4%，安慰劑組為1%；受試者在DUPIXENT治療期間皆痊癒或痊癒中。PN臨床試驗並無角膜炎個案之報告 [見警語及注意事項 (5.1.3)]。

在嗜伊紅性食道炎(EoE)的受試者中，結膜炎和角膜炎發生率於DUPIXENT治療組分別為0%及0%，於安慰劑組分別為2%及0%。

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。在長期



OLE試驗中(試驗AD-1225)·該發生率在148週內維持穩定。

在16週異位性皮膚炎單藥治療試驗中·帶狀皰疹發生率於DUPIXENT治療組<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·帶狀皰疹發生率於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)。在長期OLE試驗至148週(試驗AD-1225)·1.9%DUPIXENT治療組有帶狀皰疹個案通報 (追蹤的每100受試者-年有0.99名)。至於氣喘受試者·DUPIXENT治療組和安慰劑組的帶狀皰疹發生率相當。CRSwNP或EoE受試者不曾有帶狀皰疹或皰疹性濕疹之通報個案。

針對PN受試者·帶狀皰疹和眼部帶狀皰疹在DUPIXENT治療組發生率為<1% (每100受試者-年1例)·安慰劑組發生率為0%。

過敏反應

接受DUPIXENT治療之受試者的過敏反應發生率<1%。這包括過敏性休克、血清疾病 (serum sickness)或類血清疾病反應 (serum sickness-like reaction)、全身性蕁麻疹、皮疹、結節性紅斑及多形性紅斑 [見禁忌(4)、警語及注意事項 (5.1.1)及不良反應 (8.2.2)]。

嗜酸性白血球

DUPIXENT治療組之異位性皮膚炎、氣喘或慢性鼻竇炎合併鼻息肉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。嗜伊紅性食道炎 (EoE) 受試者接受DUPIXENT治療相較於安慰劑·並未觀察到血中嗜酸性白血球計數相較於基期有所增加。關於異位性皮膚炎受試者 (試驗 SOLO 1、SOLO 2及AD-1021)·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。對於年齡<6歲的異位性皮膚炎兒童受試者·從基期至第4週的平均值和中位數分別增加了478 和 90細胞/mcL。至於成人及12歲(含)以上兒童氣喘受試者 (試驗DRI12544及QUEST)·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。關於鼻息肉6-11歲氣喘受試者 (試驗VOYAGE)·從基期至第12週的血中嗜酸性白血球計數增加平均值和中位數分別為124 和 0細胞/mcL。關於慢性鼻竇炎合併鼻息肉 (CRSwNP)的成人受試者 (試驗SINUS-24及SINUS-52) 從基期至第16週的血中嗜酸性白血球計數增加平均值和中位數分別為150 和 50細胞/mcL。

綜合異位性皮膚炎、氣喘及慢性鼻竇炎合併鼻息肉(CRSwNP)適應症·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<3%·安慰劑組<0.5% (試驗 SOLO 1、SOLO 2及AD-10214; 試驗DRI12544、QUEST及VOYAGE; 試驗SINUS-24及SINUS-52)。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。在試驗AD-1539中·因治療引起的嗜酸性白血球增多症 ($\geq 5,000$ 細胞/mcL) 在DUPIXENT治療組的發生率為8%·而安慰劑組的發生率為0%。[見警語及注意事項 (5.1.3)]。

心血管事件

成人及12歲(含)以上兒童氣喘受試者在一個為期1年的安慰劑對照試驗中(試驗QUEST)·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CHRONOS)·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%)。

慢性鼻竇炎合併鼻息肉 (CRSwNP) 受試者在一項為期24週的安慰劑對照試驗(試驗SINUS-24) 中，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 治療組有1名(0.7%)及安慰劑組有0名(0.0%)。

CRSwNP 受試者在一項為期1年的安慰劑對照試驗(試驗SINUS-52) 中，任何治療組皆未出現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)之個案。

嗜伊紅性食道炎 (EoE) 受試者在一項為期24週的安慰劑對照試驗 (A及B部分) 中，任何治療組皆未出現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) 之個案。

8.2.2 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。

異位性皮膚炎

接受DUPIXENT 300 mg Q2W治療52週的異位性皮膚炎受試者大約有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1%受試者有中和性抗體。相似的結果亦見於接受DUPIXENT 200 mg Q2W、200 mg Q4W，或300 mg Q4W治療的異位性皮膚炎兒童受試者 (6個月-11歲)。

接受DUPIXENT 300 mg或200mg Q2W治療16週的12-17歲異位性皮膚炎兒童受試者大約有16% 出現DUPIXENT抗體；大約3%受試者持續有抗藥物抗體(ADA)反應，以及大約5%受試者有中和性抗體。

氣喘

接受DUPIXENT 300 mg Q2W治療52週的氣喘受試者大約有5%出現DUPIXENT抗體；大約2%受試者持續有ADA反應，以及大約2%受試者有中和性抗體。相似的結果亦見於接受DUPIXENT 100 mg Q2W 或200 mg Q2W治療至多52週的氣喘兒童受試者 (6-11歲)。

接受DUPIXENT 200 mg Q2W治療52週的氣喘受試者大約有9%出現DUPIXENT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。

慢性鼻竇炎合併鼻息肉

接受DUPIXENT 300 mg Q2W治療52週的慢性鼻竇炎合併鼻息肉 (CRSwNP) 受試者大約有5%出現DUPIXENT抗體；大約2%受試者持續有ADA反應，以及大約3%受試者有中和性抗體。

結節性癢疹

接受DUPIXENT 300 mg Q2W治療24週的結節性癢疹 (PN) 受試者大約有8%出現DUPIXENT抗體；大約1%受試者持續有ADA反應，以及大約3%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 [見藥物動力學特性 (11)]。

DUPIXENT治療期間，2名有較高效價抗體反應的成人異位性皮膚炎受試者出現血清疾病 (serum sickness)或類血清疾病反應(serum sickness-like reaction) [見警語及注意事項 (5.1.1)]。

嗜伊紅性食道炎

接受DUPIXENT 300 mg QW治療24週的嗜伊紅性食道炎(EoE)受試者大約有1%出現DUPIXENT抗體。

8.3 上市後經驗

下列不良反應在DUPIXENT上市後使用被發現。因為這些反應是來自於未知人數之族群中的自發性報告，因此不太可能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。

免疫系統性疾病：血管性水腫 [見警語及注意事項 (5.1)]。

皮膚和皮下組織疾病：臉部皮膚反應，包括紅斑、皮疹、鱗屑、水腫、丘疹、搔癢、灼熱感及疼痛。

9 過量

DUPIXENT過量無特定的療法。當過量發生時，請聯絡毒物管控中心以尋求最新建議並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。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

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)的訊息傳遞。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。

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。

由IL-4及IL-13所驅動的發炎是氣喘、異位性皮膚炎、慢性鼻竇炎合併鼻息肉 (CRSwNP)及結節性癢疹(PN)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)。Dupilumab對氣喘的作用機轉尚未確立。

10.2 藥效藥理特性

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治療能減少某些發炎的生物標記。接受dupilumab治療比安慰劑更能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降低這些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(試驗DRI12544)為52%及至第52週(試驗QUEST)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試驗DRI12544和試驗QUEST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。

DDUPIXENT治療期間對於非活性疫苗的抗體反應

在一項臨床試驗中，異位性皮膚炎成人受試者接受DUPIXENT 300 mg每週一次(為建議給藥頻率的2倍)共治療16週。受試者在接受12週治療後，接種一劑減量破傷風白喉非細胞性百日咳混合疫苗(Tdap)及一劑流行性腦脊髓膜炎多醣體疫苗。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類毒素及血清群C腦脊髓膜炎雙球菌多糖體的抗體反應類似。至於對這兩種疫苗之其他活性成分的抗體反應則未做過評估。亦不曾對其他非活性疫苗之抗體反應做過評估。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 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。

11 藥物動力學特性

異位性皮膚炎、氣喘、慢性鼻竇炎合併鼻息肉(CRSwNP)、結節性癢疹(PN)及嗜伊紅性食道炎(EoE)受試者的dupilumab藥動學相似。

吸收

給予dupilumab 600 mg或、400 mg或300mg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}) $\pm$ 標準差(SD)分別為 70.1 ± 24.1 mcg/mL、 41.8 ± 12.4 mcg/mL或 30.5 ± 9.39 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，或無起始劑量給予300mg每兩週一次(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 $\pm$ 標準差(SD)之範圍為 60.3 ± 35.1 mcg/mL~ 80.2 ± 35.3 mcg/mL，300 mg每週給藥一次的穩定狀態最低平均濃度 $\pm$ 標準差(SD)之範圍為 173 ± 75.9 mcg/mL~ 195 ± 71.7 mcg/mL，200 mg Q2W為 29.2 ± 18.7 mcg/mL~ 36.5 ± 22.2 mcg/mL。

Dupilumab皮下注射一次劑量的生體可用率於異位性皮膚炎(AD)、氣喘、慢性鼻竇炎合併鼻息肉(CRSwNP)、結節性癢疹(PN)及嗜伊紅性食道炎(EoE)病人之間相近，其範圍介於61%-64%。

分佈

預估的總分佈體積大約為 4.8 ± 1.3 L。

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。成人及12-17歲兒童受試者於穩定狀態下給予dupilumab 300 mg QW、300 mg Q2W、200 mg Q2W、300 mg Q4W或200 mg Q4W之最後一次劑量後至無法測出濃度(<78 ng/mL)的中位時間介於9-13週之間。根據群體藥物動力學分析，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，最後一次劑量至無法測出濃度的中位時間分別長約1.5倍(最長19週)和2.5倍(最長32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

根據群體藥動學的分析，年齡不會影響成人及6-17歲兒童受試者的dupilumab廓清率。6個月至5歲兒童受試者的廓清率會隨著年齡而增加。

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歲兒童受試者其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。

患有異位性皮膚炎的6-11歲兒童受試者其dupilumab劑量為 200 mg (≥30 kg)隔週給藥一次(Q2W)或300 mg(<30 kg) 每4週給藥一次(Q4W)，dupilumab於穩定狀態下的最低平均血中濃度±標準差(SD) 分別為86.0±34.6 mcg/mL及98.7±33.2 mcg/mL。

患有異位性皮膚炎的6個月-5歲兒童受試者其dupilumab劑量為 300 mg (≥15-<30 kg) 或200 mg (≥5-<15 kg) 每4週給藥一次 (Q4W)，dupilumab於穩定狀態下的最低平均血中濃度±標準差(SD) 分別為110±42.8 mcg/mL及109±50.8mcg/mL。

氣喘

試驗QUEST共納入107名12-17歲的氣喘兒童受試者。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。

試驗VOYAGE中給予270名中度至重度氣喘受試者dupilumab 100 mg Q2W (91名體重<30公斤的兒童受試者)或200 mg Q2W (179名體重≥30公斤的兒童受試者)之皮下注射，以探討其藥物動力學。其穩定狀態之dupilumab最低平均血中濃度±標準差 (SD) 分別為54.8±28.0 mcg/mL及85.1±44.9 mcg/mL。模擬6-11歲且體重介於15-<30公斤的兒童受試者接受300 mg Q4W皮下注射劑量，所預測的穩定狀態dupilumab最低濃度 (98.7±41.0 mcg/mL)及平均濃度會高於投與劑量100 mg Q2W (<30公斤) 所觀察到的最低濃度及平均濃度。

嗜伊紅性食道炎

在一項臨床試驗中 (A及B部分)，探討35名12至17歲且體重至少達40 kg的嗜伊紅性食道炎兒童受試者接受 dupilumab 300 mg QW治療的藥物動力學。其穩定狀態的dupilumab最低平均濃度±標準差 (SD)為227 ± 95.3 mcg/mL。

藥物交互作用試驗

Dupilumab預期不會影響併用藥物之藥動學(PK)。根據所做的群體分析顯示，中度至重度氣喘受試者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。

12 臨床試驗資料

12.1 異位性皮膚炎

異位性皮膚炎之成人

有三項隨機、雙盲、安慰劑對照試驗 (試驗SOLO 1 (NCT02277743)、SOLO 2 (NCT02277769) 及CHRONOS (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成人受試者。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 Assessment, 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SOLO 1及試驗SOLO 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 CHRONOS)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SOLO 1、SOLO 2及CHRONOS)

DUPIXENT單藥治療試驗 (試驗SOLO 1及SOLO 2) 和DUPIXENT與局部皮質類固醇(TCS)併用治療試驗 (試驗CHRONOS)的結果列於表10。

表10 18歲(含)以上中度至重度異位性皮膚炎 (AD) 成人受試者接受DUPIXENT治療併用或不併用TCS在第16週時的療效結果 (完整分析群體, FAS)

	試驗SOLO 1		試驗SOLO 2		試驗CHRONOS	
	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	213	212	225	221	102	299

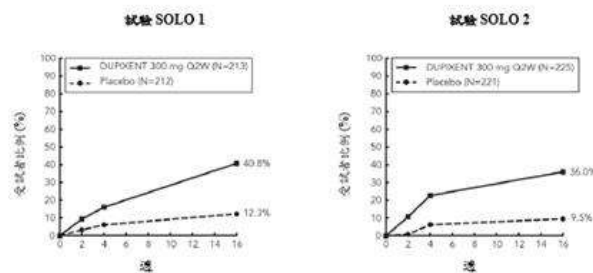
人數						
最大搔癢程度NRS (改善 ≥ 4 分) ^c	41%	12%	36%	10%	59%	20%

^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 SOLO 1^a 及試驗 SOLO 2^a 中 18 歲(含)以上中度至重度異位性皮膚炎 (AD) 成人受試者之最大搔癢 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CHRONOS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CHRONOS) 中的支持性分析結果見表11。

表11：18歲(含)以上中度至重度異位性皮膚炎 (AD) 成人受試者接受DUPIXENT治療併用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CHRONOS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。

^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。

試驗SOLO 1、SOLO 2及CHRONOS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SOLO 1、SOLO 2及CHRONOS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SOLO 1及試驗SOLO 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SOLO CONTINUE (NCT02395133)。試驗SOLO CONTINUE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%)。

12-17歲之異位性皮膚炎兒童受試者

12-17歲兒童受試者接受DUPIXENT單藥治療的療效已在一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的試驗(試驗AD-1526；試驗NCT03054428)中進行評估，納入對象為251名12-17歲兒童受試者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AD-1526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分的受試者比例。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AD-1526於第16週的療效結果見表12。

表12: 試驗AD-1526之12-17歲中度至重度異位性皮膚炎 (AD) 兒童受試者在第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%
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。

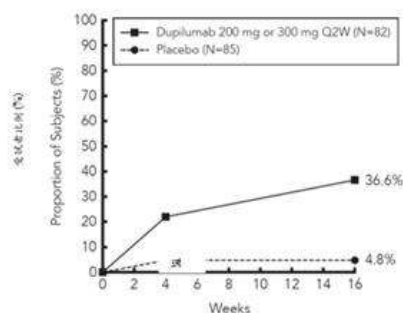
^b反應者的定義為受試者的IGA 0 分(清除)或1分(幾乎清除) 且IGA 0-4 量表的分數降低 ≥ 2 分。

^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AD-1526^a中12-17歲中度至重度異位性皮膚炎 (AD) 兒童受試者達到最大搔癢程度NRS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。

6-11歲之異位性皮膚炎兒童受試者

兒童受試者接受DUPIXENT併用局部皮質類固醇(TCS)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AD-1652 ; NCT003345914) 中進行評估，納入對象為367名6-11歲患有異位性皮膚炎(AD) 的兒童，其AD定義為研究者總體評估(IGA)分數為4分 (量表為0-4分)、濕疹面積與嚴重度指數(EASI) ≥21 分(量表為0-72分)，以及體表面積(BSA) 最小涉及範圍≥15%。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。納入的受試者以基期體重進行分層 (<30 kg ; ≥30 kg)。

DUPIXENT Q4W +TCS 治療組受試者不論其體重多寡，第1天的起始劑量為600 mg，繼之從第4週至第12週給予300 mg Q4W。若DUPIXENT Q2W +TCS 治療組受試者的基期體重<30 kg，第1天的起始劑量為200 mg，繼之從第2週至第14週給予100 mg Q2W，若受試者的基期體重≥30 kg，則第1天的起始劑量為400 mg，繼之從第2週至第14週給予200 mg Q2W。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AD-1652的受試者平均年齡為8.5歲，體重中位數為29.8 kg，50%受試者為女性，69%為白人，17%為黑人及8%為亞洲人。基期時，平均BSA最小涉及範圍為58%，以及17%受試者先前曾接受過全身性非類固醇免疫抑制劑治療。另外，基期的EASI平均分數為37.9分，每日最大搔癢分數的每週平均數為7.8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；64%有食物過敏，63%有其他過敏，60%有過敏性鼻炎及47%有氣喘。

主要療效指標為第16週達到研究者總體評估(IGA) 0分(清除)或1分 (幾乎清除) 的受試者比例。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)。

依基期體重分層給予核准劑量治療的療效結果見表13。

表 13：試驗AD-1652之6-11歲中度至重度異位性皮膚炎 (AD) 兒童受試者接受DUPIXENT併用TCS治療在第16週時的療效結果(完整分析群體, FAS)^a

	DUPIXENT 300 mg Q4W ^d + TCS	安慰劑 + TCS (61名)	DUPIXENT 200 mg Q2W ^e + TCS	安慰劑 + TCS (62名)



	(61名)		(59名)	
	<30 kg	<30 kg	≥30 kg	≥30 kg
IGA 0 分或1分 ^{b,c}	30%	13%	39%	10%
EASI-75 ^c	75%	28%	75%	26%
EASI-90 ^c	46%	7%	36%	8%
最大搔癢程度 NRS (改善≥4分) ^c	54%	12%	61%	13%

^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)。

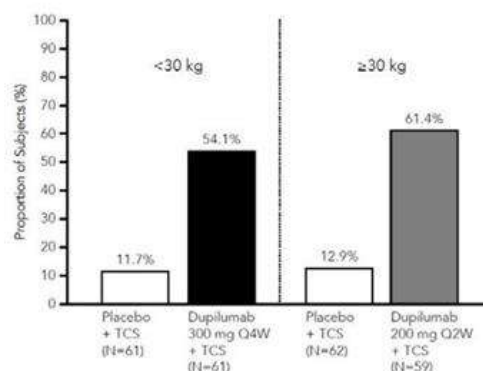
^c接受救援治療或有遺漏數據的受試者皆會被視之為無反應者。

^d第1天時，受試者接受DUPIXENT 600 mg 之劑量。

^e第1天時，受試者接受DUPIXENT 200 mg (基期體重<30 kg)或400 mg (基期體重≥30 kg)之劑量。

相較於安慰劑+TCS組，隨機分配至DUPIXENT+TCS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16週改善≥4分)。見圖3。

圖3：試驗AD-1652^a中 6-11 歲異位性皮膚炎 (AD) 兒童受試者在第 16 週達到最大搔癢程度 NRS 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。

6個月-5歲之異位性皮膚炎兒童受試者

兒童受試者接受DUPIXENT併用局部皮質類固醇(TCS)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AD-1539 ; NCT003346434) 中進行評估，納入對象為162名6個月-5歲患有中度至重度異位性皮膚炎(AD) 的兒童，中度至重度AD的定義為研究者總體評估(IGA)分數為≥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≥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。納入的受試者以基期體重進行分層 (≥5-<15 kg及≥15-<30 kg)。

DUPIXENT Q4W +TCS 治療組的受試者若基期體重介於 ≥5-<15 kg，第1天的起始劑量為200 mg，繼之從第4週至第12週給予200 mg Q4W，若基期體重介於 ≥15-<30 kg，則第1天的起始劑量為300 mg，繼之從第4週至第12週給予300 mg Q4W。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AD-1539的受試者平均年齡為3.8歲，體重中位數為16.5 kg，39%受試者為女性，69%為

白人，19%為黑人及6%為亞洲人。基期時，平均BSA最小涉及範圍為58%，以及16%受試者先前曾接受過全身性非類固醇免疫抑制劑治療。另外，基期的EASI平均分數為34.1分，每日最大搔癢分數的每週平均數為7.6分（量表為0-10分）。整體而言，81.4%受試者至少同時併存一種過敏症；68.3%有食物過敏，52.8%有其他過敏，44.1%有過敏性鼻炎及25.5%有氣喘。

主要療效指標為第16週達到研究者總體評估(IGA) 0分(清除)或1分(幾乎清除)的受試者比例。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AD-1539於第16週的療效結果見表14。

表14:試驗AD-1539之6個月-5歲中度至重度異位性皮膚炎 (AD) 兒童受試者接受DUPIXENT併用TCS治療在第16週時的療效結果(完整分析群體, FAS)^a

	DUPIXENT+TCS 200 mg (5-<15 kg) 或 300 mg (15-<30 kg) Q4W ^d (83名) ^a	安慰劑+ TCS (79名) ^a	相較於安慰劑組差異 (95% CI)
IGA 0 分或1分 ^{b,c}	28%	4%	24%(13%,34%)
EASI-75 ^c	53%	11%	42%(29%,55%)
EASI-90 ^c	25%	3%	23%(12%,33%)
最大搔癢程度 NRS (改善 ≥ 4 分) ^c	48%	9%	39%(26%,52%)

CI:信賴區間

^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)。

^c 接受救援治療 (安慰劑組及DUPIXENT組分別為63%和19%) 或有遺漏數據的受試者皆會被視為無反應者。

^d第1天時，受試者接受DUPIXENT 200 mg (5-<15 kg)或300 mg (15-<30 kg) 之劑量。

12.2 氣喘

針對12歲(含)以上病人的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（試驗DRI12544 (NCT01854047)、QUEST (NCT02414854) 及 VENTURE (NCT02528214)），治療期間24-52週，共納入2888名受試者。試驗DRI12544 及試驗QUEST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。試驗VENTURE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。在試驗QUEST及試驗VENTURE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，除了試驗VENTURE之口服皮質類固醇(OCS)劑量逐漸減量如下描述。

試驗 DRI12544

試驗 DRI12544是一項為期24週，共納入776名 (18歲及以上) 成人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。

試驗QUEST

試驗QUEST是一項為期52週的試驗，共納入1902名 成人及兒童 (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12-17歲兒童受試者和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受試者的氣喘嚴重惡化年化率和FEV₁，以及依受試者所做的ACQ-5及AQLQ(S)分數而得的反應者比例。

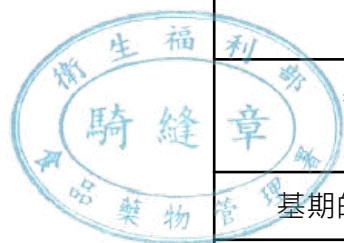
試驗VENTURE

試驗VENTURE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成人及15歲(含)以上兒童之氣喘受試者。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15。

表15：氣喘試驗的人口統計學和基期特性

參數	試驗 DRI125 44 (776名)	試驗QUEST ST (1902名)	試驗VENTURE RE (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

試驗DRI12544及試驗QUEST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(試驗DRI12544基期血中嗜酸性白血球計數 ≥ 300 cells/mcL的受試者及試驗QUEST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。試驗QUEST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)。試驗DRI12544和試驗QUEST中，基期血中嗜酸性白血球計數 ≥ 300 cells/mcL的受試者結果見表16。

試驗QUEST中，整體族群之基期血中嗜酸性白血球計數及基期呼氣一氧化氮濃度(FeNO)與反應率之間的關係，分別見圖4及圖5。在臨床數據支持下，FeNO上升可作為嗜酸性白血球表現型氣喘的指標。根據對試驗DRI12544和試驗QUEST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 ≥ 150 cells/mcL或FeNO ≥ 25 ppb較高的受試者其氣喘嚴重惡化的降幅較大。試驗QUEST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且FeNO < 25 ppb的受試者，DUPIXENT治療組和安慰劑組的氣喘嚴重惡化比例相當。

在試驗QUEST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16：試驗DRI12544和試驗QUEST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DRI12544)		
		人數	比例	比例比值 (95% CI)

			(95% CI)	
DRI12544	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)	
QUEST	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 4： 中度至重度氣喘受試者 (試驗 QUEST) 在不同基期血中嗜酸性白血球計數 (cells/mcL) 下之氣喘嚴重惡化事件年化率的相對風險

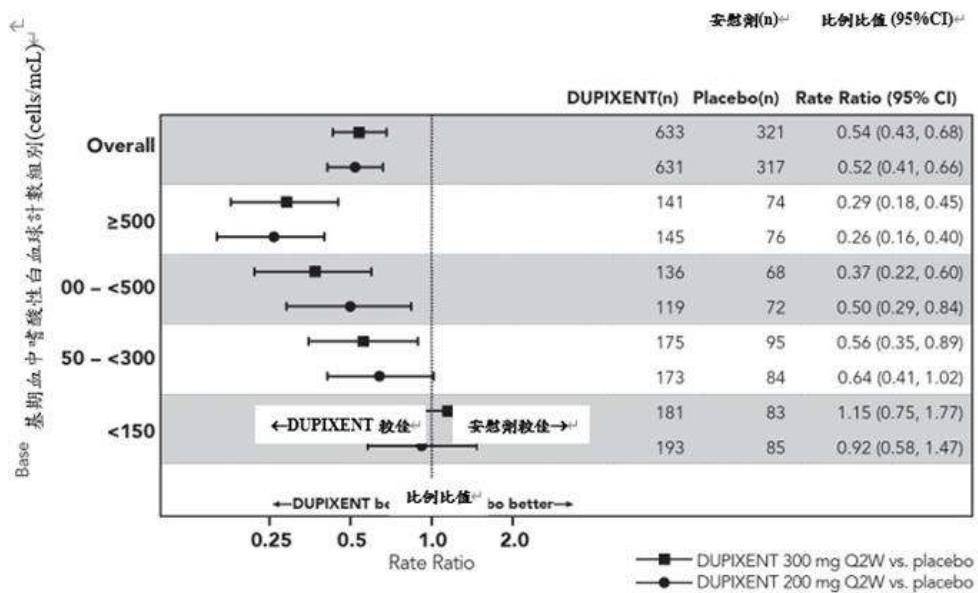
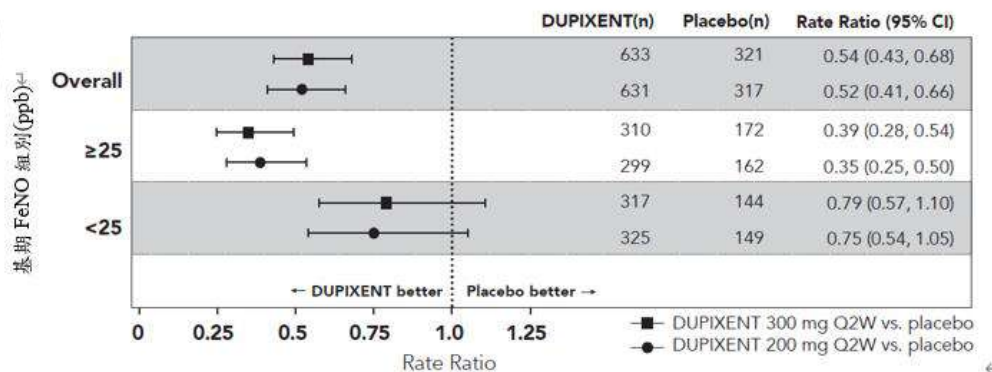


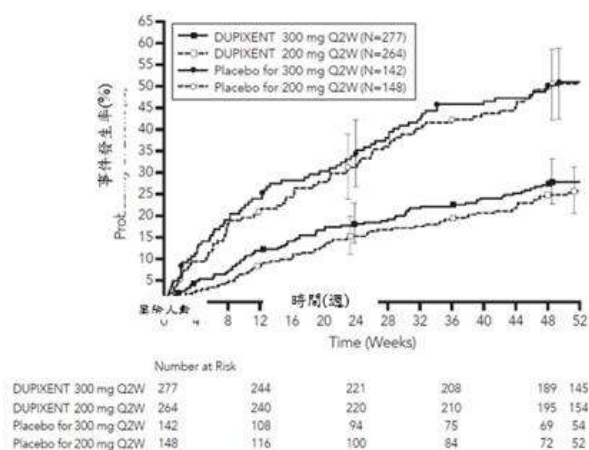


圖 5：關於中度至重度氣喘受試者，其基期 FeNO (ppb)各組別的氣喘嚴重惡化事件年化率的相對風險 (試驗 QUEST)^a



試驗QUEST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6)。

圖 6：基期血中嗜酸性白血球計數≥ 300 cells/mcL 的中度至重度氣喘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 (試驗 QUEST)^a



^a 當資料庫鎖定時，並非所有受試者皆已完成 52 週治療

肺功能

試驗 DRI12544和試驗QUEST之主要分析族群 (試驗 DRI12544中基期血中嗜酸性白血球計數≥300 cells/mcL的受試者和試驗QUEST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。試驗QUEST整體族群中，DUPIXENT 200 mg Q2W 和 300 mg Q2W治療組的FEV₁最小平方平均值相較於基期之變化 (LS mean change)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)。試驗 DRI12544和試驗QUEST中，基期血中嗜酸性白血球計數≥300 cells/mcL的受試者結果見表17。

試驗QUEST中，基期血中嗜酸性白血球計數及基期FeNO與FEV₁改善之關係，分別見圖7及圖8。根據對試驗 DRI12544和試驗QUEST次族群所作的分析顯示，基期血中嗜酸性白血球計數(≥ 150 cells/mcL)或FeNO(≥25 ppb)較高的受試者其改善幅度較大。至於基期血中嗜酸性白血球計數< 150 cells/mcL且FeNO < 25 ppb的受試者，DUPIXENT治療組和安慰劑組的FEV₁變化相當。

試驗QUEST整個期間的FEV₁變化平均值見圖9。

表17：中度至重度氣喘受試者在第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DRI12544及QUEST)

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DRI12544)		
		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)
試驗 DRI12544	DUPIXENT 200 mg Q 2W	65	0.43 (25.9)	0.26 (0.11, 0.40)
	DUPIXENT 300 mg Q 2W	64	0.39 (25.8)	0.21 (0.06, 0.36)
	安慰劑	68	0.18 (10.2)	
試驗QUEST	DUPIXENT 200 mg Q 2W	264	0.43 (29.0)	0.21 (0.13, 0.29)
	安慰劑	148	0.21 (15.6)	
	DUPIXENT 300 mg Q 2W	277	0.47 (32.5)	0.24 (0.16, 0.32)
	安慰劑	142	0.22 (14.4)	

圖 7：不同基期血中嗜酸性白血球計數(cells/mcL)之中度至重度氣喘受試者在第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 (試驗 QUEST)

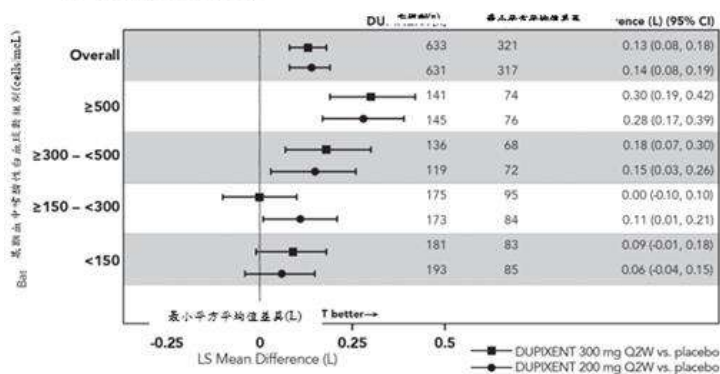




圖 8：關於中度至重度氣喘受試者，其基期 FeNO (ppb) 各組別在第 12 週支氣管擴張劑給藥前的 FEV₁ 相較於基期之變化和與安慰劑相比的最小平方平均值差異 (試驗 QUEST)

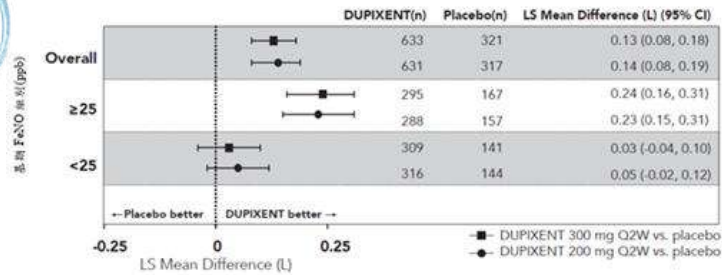
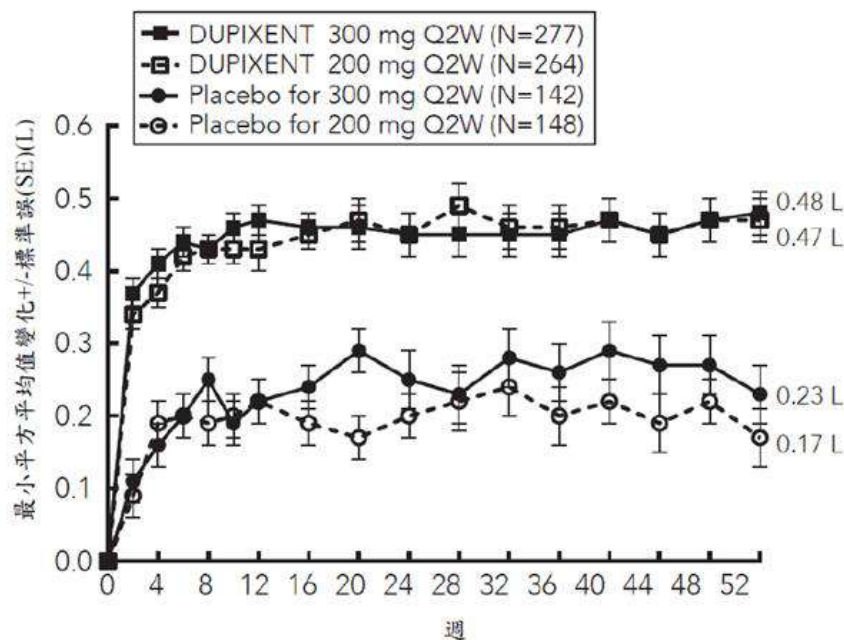


圖 9：血中嗜酸性白血球計數(cells/mcL) ≥300 cells/mcL 之中度至重度氣喘受試者在整個試驗期間於支氣管擴張劑給藥前的 FEV₁ (L) 相較於基期之變化平均值 (試驗 QUEST)



其他次要指標

試驗 QUEST 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 1-7 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 (試驗 VENTURE)

試驗VENTURE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。試驗VENTURE亦使用ACQ-5和 AQLQ(S)評估且其改善狀況與試驗QUEST相似。

6-11歲氣喘兒童受試者

DUPIXENT用於兒童受試者的療效和安全性已在一項為期52週的多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗 (試驗VOYAGE；NCT02948959)中進行評估，試驗對象為408名6-11歲患有中度至重度氣喘，正接受一種中劑量或高劑量吸入性皮質類固醇(ICS)治療及第2種控制藥物治療，或單獨接受高劑量ICS治療。受試者在納入試驗前一年內必須有1次或多次氣喘加重而必須接受全身性皮質類固醇治療或至急診或住院治療氣喘的病史。受試者乃依照體重<30 kg (100 mg Q2W) 或≥30 kg (200 mg Q2W) 隨機分配接受DUPIXENT (273名) 或相對應安慰劑 (135名) 治療，每2週一次。DUPIXENT 300 mg Q4W的療效乃根據試驗VOYAGE的DUPIXENT 100 mg Q2W療效外推而得，並得到群體藥物動力學分析的支持，顯示300 mg Q4W有較高曝藥量 [見兒童之使用 (6.4) 及藥物動力學特性 (11)]。

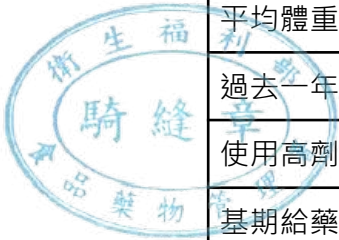
主要指標為52週安慰劑對照期間的氣喘嚴重惡化事件年化率。氣喘嚴重惡化的定義為氣喘惡化需使用至少3天的全身性皮質類固醇，或因氣喘而住院或至急診就診需接受全身性類固醇治療。關鍵次要指標為第12週支氣管擴張劑給藥前用力呼氣第一秒量(FEV₁)預測百分比相較於基期的變化。

其他次要指標包括ACQ-7-IA (氣喘控制問卷-7-面談者處理) 及PAQLQ(S)-IA (兒童氣喘生活品質問卷面談者處理標準版)分數相較於基期的變化平均值及反應者比例。

試驗VOYAGE的人口統計學和基期特性見以下表18。

表18：試驗VOYAGE的人口統計學和基期特性

參數	試驗VOYAGE (408名)
平均年齡 (年) (標準差)	9 (2)
%女性	36
%白人	88



平均體重 (kg)	36
過去一年氣喘惡化平均次數 (± 標準差)	2.4 (2.2)
使用高劑量ICS (%)	44
基期給藥前的FEV ₁ (L) (±標準差)	1.48 (0.41)
預測的FEV ₁ 平均百分比 (%) (±標準差)	78 (15)
可逆性%平均值 (±標準差)	20 (21)
特異性疾病病史占整體% (AD %, AR %)	92 (36, 82)
FeNO ppb平均值 (±標準差)	28 (24)
FeNO ppb ≥20的受試者比例%	50
總IgE IU/mL 中位數 (±標準差)	792 (1093)
基期嗜酸性白血球計數之平均值(±標準差) cells/mcL	502 (395)

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；AR = 過敏性鼻炎；FeNO = 呼氣一氧化氮濃度

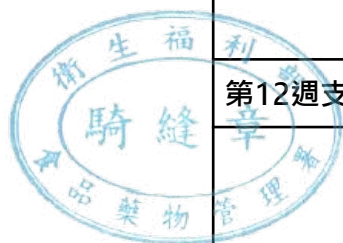
DUPIXENT相較於安慰劑在52週治療期間能顯著降低嗜酸性白血球表現型族群 (其特徵為血中嗜酸性白血球增加)及/或FeNO上升族群的氣喘嚴重惡化事件年化率。依據基期嗜酸性白血球計數或基期FeNO濃度對DUPIXENT治療結果進行次族群分析，其結果在兒童 (12-17歲)及成人試驗中皆相似，成人及兒童 (12-17歲) 氣喘族群的結果如以上所述。至於基期血中嗜酸性白血球計數 < 150 cells/mcL且FeNO < 20 ppb的受試者，DUPIXENT治療組和安慰劑組的氣喘嚴重惡化比例相當。

第12週所觀察到的支氣管擴張劑給藥前的FEV₁預測百分比有顯著改善。在試驗VOYAGE中，早在第2週就已觀察到支氣管擴張劑給藥前的FEV₁預測百分比有顯著改善且能持續至第52週 (圖10)。

試驗VOYAGE的療效結果見表19。

表19：試驗VOYAGE的DUPIXENT療效結果

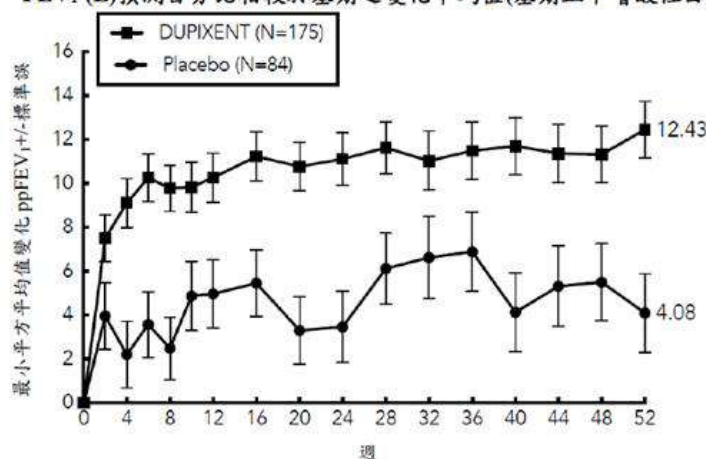
治療	嗜酸性白血球(EOS) ≥300 cells/mcL ^a		
52週期間的氣喘嚴重惡化年化率			
	人 數	比例 (95% CI)	比例比值 (95% CI)
DUPIXENT 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 k g)	175	0.24 (0.16, 0.35)	0.35 (0.22, 0.56)
安慰劑	84	0.67	



		(0.47, 0.95)	
第12週支氣管擴張劑給藥前的FEV ₁ 預測百分比相較於基期之變化			
	人數	最小平方平均值相較於基期之變化	最小平方平均值相較於安慰劑組之差異 (95% CI)
DUPIXENT 100 mg Q2W (<30 kg)/ 200 mg Q2W (≥30 kg)	168	10.15	5.32 (1.76, 8.88)
安慰劑	80	4.83	

^a此為反映美國試驗VOYAGE的事前指定主要分析族群。

圖 10： 試驗 VOYAGE 之 6-11 歲兒童受試者在整個試驗期間，支氣管擴張劑給藥前的 FEV₁ (L) 預測百分比相較於基期之變化平均值(基期血中嗜酸性白血球 ≥ 300 cells/mcL)



第24週時也觀察到ACQ-7-IA 及 PAQLQ(S)-IA 獲得改善並持續至第52週。第24週時，DUPIXENT治療組相較於安慰劑組在ACQ-7-IA 及 PAQLQ(S)-IA有較高的反應者比例。反應者比例的定義為分數改善0.5分或以上 (ACQ-7-IA量表為0-6分，PAQLQ(S)-IA量表為1-7分)。基期血中嗜酸性白血球計數≥300 cells/mcL的次族群受試者中，DUPIXENT治療組在第24週時，對於ACQ-7-IA (80.6%相對於安慰劑組的64.3%)及PAQLQ(S)-IA (72.8%相對於安慰劑組的63.0%)有較高的受試者反應比例，且對於ACQ-7-IA的OR(odds ratio)為2.79 (95% CI:1.43, 5.44)，PAQLQ(S)-IA的OR(odds ratio)為1.84 (95% CI:0.92, 3.65)。

12.3 慢性鼻竇炎合併鼻息肉

慢性鼻竇炎合併鼻息肉 (CRSwNP) 發展計畫包括了兩項隨機、雙盲、平行組別、多中心、安慰劑對照試驗 (試驗SINUS-24 (NCT02912468)及試驗SINUS-52 (NCT02898454))，共納入724名18歲(含)以上接受皮質類固醇鼻內給藥(INCS)背景療法之成人受試者。這些試驗納入的慢性鼻竇炎合併鼻息肉 (CRSwNP) 受試者在過去兩年曾接受鼻竇手術或全身性皮質類固醇治療，或不適合接受或不耐受全身性皮質類固醇。有慢性鼻竇炎但無鼻息肉的受試者不會被納入這些試驗。試驗期間可使用全身皮質類固醇或手術進行救援治療，此由試驗主持人自行決定。在試驗SINUS-24中，共有276名受試者隨機接受 300 mg DUPIXENT (143名) 或安慰劑 (133名)



)治療，隔週給藥一次共24週。在試驗SINUS-52中，共有448名受試者隨機接受 300 mg DUPIXENT (150名) 隔週給藥一次共52週，或300 mg DUPIXENT (145名) 隔週給藥一次至第24週，接著給予300 mg DUPIXENT 每4週給藥一次直到第52週，或安慰劑 (153名)治療。所有受試者在Lund Mackay (LMK) 鼻竇電腦斷層 (CT) 掃描中皆有鼻竇混濁 (sinus opacification)的證據且73%-90%受試者的所有鼻竇皆為混濁。受試者依其先前的手術史及合併患有氣喘/非類固醇抗發炎藥物加重性呼吸疾病 (NSAID-ERD)進行分層。總共有63%受試者先前曾做過鼻竇手術且先前平均手術次數為2.0次，74%受試者在過去2年內曾使用全身性皮質類固醇且過去2年平均接受全身性皮質類固醇為1.6個療程，59%受試者合併有氣喘，以及28%受試者合併有非類固醇抗發炎藥物加重性呼吸疾病 (NSAID-ERD)。

共同療效指標為雙側內視鏡鼻息肉分數 (NPS；量表為0-8分)從基期至第24週的變化，此乃由中央進行盲性判讀，以及鼻塞/鼻阻塞28天平均分數從基期至第24週的變化 (NC；量表為0-3分)，此乃根據受試者每日日誌的紀錄而得。關於NPS，鼻子每側息肉皆以類別量表進行評分 (0=無息肉；1=中鼻道的小息肉未達到中鼻甲下緣以下；2= 息肉達到中鼻甲下緣以下；3=大息肉達到下鼻甲下緣或息肉向內至中鼻甲；4=大息肉造成下鼻腔完全阻塞)。總分為左右兩側的分數加總而得。鼻塞由受試者每天依據0-3分的類別嚴重度量表進行評分 (0=無症狀；1=輕微症狀；2=中度症狀；3=嚴重症狀)。

這兩項試驗的關鍵次要指標包括下列項目從基期至第24週的變化，包括：LMK鼻竇CT掃描分數、每日嗅覺喪失，以及22項鼻竇結果檢測 (SNOT-22)。LMK鼻竇CT掃描分數乃使用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狀況，單側最高分為12分及最高總分為24分 (分數愈高表示愈混濁)。嗅覺喪失的評分是由受試者在每天早上依據0-3分量表 (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項用以評估症狀及CRSwNP相關症狀所造成的影響，每項分數從0分 (沒有問題) 至5分 (問題最嚴重)，總分範圍從0分至110分。SNOT-22有2週回憶期 (recall period)。關於綜合療效結果，乃評估減少使用全身性類固醇及/或鼻竇手術 (至第52週)作為救援治療的受試者比例。

這兩項試驗的人口統計學及基期特性見下表20。

表 20：慢性鼻竇炎合併鼻息肉 (CRSwNP)試驗的人口統計學及基期特性

參數	試驗SINUS-24 (276名)	試驗SINUS-52 (448名)
平均年齡 (年) (SD)	50 (13)	52 (12)
男性%	57	62
CRSwNP 平均持續時間 (年) (SD)	11 (9)	11 (10)
先前接受≥ 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NPS ^a 平均分數 (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CT 平均總分 ^a (SD)，範圍0-24分	19 (4.4)	18 (3.8)
嗅覺喪失平均分數 ^a (AM), (SD)，範圍0-3分	2.7 (0.5)	2.8 (0.5)
SNOT-22	49.4 (20.2)	51.9 (20.9)

平均總分 ^a (SD) · 範圍0-110分		
血中嗜酸性白血球計數平均值(cells/mcL) (SD)	440 (330)	430 (350)
總IgE平均值 (IU/mL) (SD)	212 (276)	240 (342)
異位性疾病病史 占整體%	75	82
氣喘 (%)	58	60
NSAID-ERD (%)	30	27

^a分數愈高代表疾病愈嚴重

SD = 標準差 ; AM = 早上 ; NPS = 鼻息肉分數 ; SNOT-22 = 22項鼻竇結果檢測 ; NSAID-ERD = 氣喘/非類固醇抗發炎藥物加重性呼吸疾病

臨床反應 (試驗SINUS-24及試驗SINUS-52)

慢性鼻竇炎合併鼻息肉 (CRSwNP)試驗的主要指標結果見表21。

表21：慢性鼻竇炎合併鼻息肉 (CRSwNP)試驗的主要指標結果

試驗SINUS-24						試驗SINUS-52					
安慰劑 (133名)		DUPIXEN T 300 mg Q2W (143名)		相較於安慰劑的最 小平方(LS)平均值 差異 (95% CI)		安慰劑 (153名)		DUPIXEN T 300 mg Q2W (295名)		相較於安慰劑的最 小平方(LS)平均值 差異 (95% CI)	
第24週的主要指標											
分 數	基 期 平 均 值	LS 平 均 值 變 化	基 期 平 均 值	LS 平 均 值 變 化		基 期 平 均 值	LS 平 均 值 變 化	基 期 平 均 值	LS 平 均 值 變 化		
N PS	5.8 6	0.17	5.6 4	-1.8 9	-2.06 (-2.43, -1.69)	5.9 6	0.10	6.1 8	-1.7 1	-1.80 (-2.10, -1.51)	
N C	2.4 5	-0.4 5	2.2 6	-1.3 4	-0.89 (-1.07, -0.71)	2.3 8	-0.3 8	2.4 6	-1.2 5	-0.87 (-1.03, -0.71)	

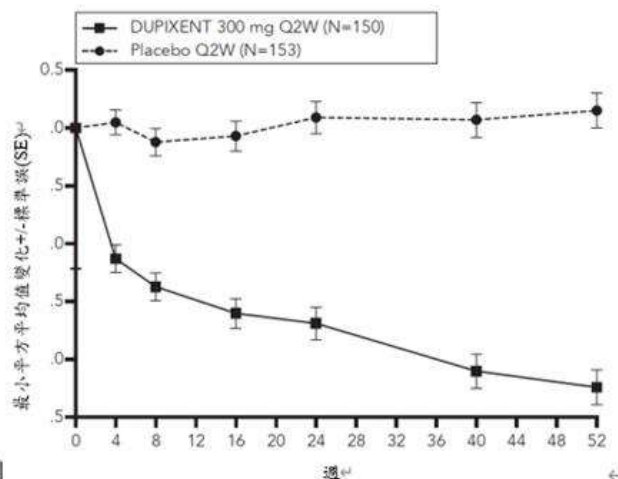
分數降低代表改善。

NPS = 鼻息肉分數 ; NC = 鼻塞/鼻阻塞

在試驗SINUS-52中觀察到具統計意義之顯著療效，此為雙側內視鏡NPS分數在第24週及第52週獲得改善 (見圖11)。

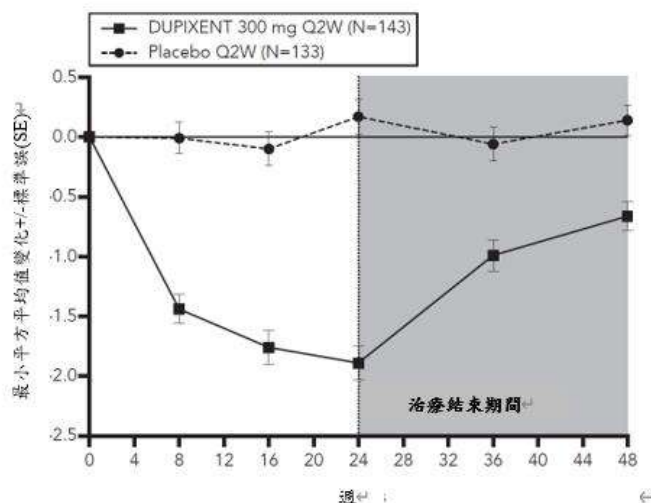


圖 11：18 歲(含)以上慢性鼻竇炎合併鼻息肉 (CRSwNP) 受試者之雙側鼻息肉分數 (NPS) 從基期至第 52 週的最小平方(LS)平均值變化 (試驗 SINUS-52 - 意向治療 [ITT] 族群)



試驗SINUS-24第24週也有類似的結果。在受試者停用DUPIXENT後的治療結束期間，療效會隨著時間而遞減 (見圖12)。

圖 12：18 歲(含)以上慢性鼻竇炎合併鼻息肉 (CRSwNP) 受試者之雙側鼻息肉分數 (NPS) 從基期至第 48 週的最小平方(LS)平均值變化 (試驗 SINUS-24 - 意向治療 [ITT] 族群)



第52週時，DUPIXENT治療組相對於安慰劑組的鼻塞最小平方(LS)平均值差異為-0.98 (95% CI: -1.17, -0.79)。這兩項試驗早在第4週第一次評估時，就已觀察到鼻塞有顯著改善。第4週時，DUPIXENT治療組相對於安慰劑組的鼻塞LS平均值差異於試驗SINUS-24 為-0.41 (95% CI: -0.52, -0.30)，於試驗SINUS-52為-0.37 (95% CI: -0.46, -0.27)。

LMK鼻竇CT掃描分數被觀察到有顯著降低。第24週時，DUPIXENT治療組相對於安慰劑組的LMK鼻竇CT掃描分數LS平均值差異於試驗SINUS-24 為-7.44 (95% CI: -8.35, -6.53)，於試驗SINUS-52 為-5.13 (95% CI: -5.80, -4.46)。試驗SINUS-52第52週時，DUPIXENT治療組相對於安慰劑組的LMK鼻竇CT掃描分數LS平均值差異為-6.94 (95% CI: -7.87, -6.01)。

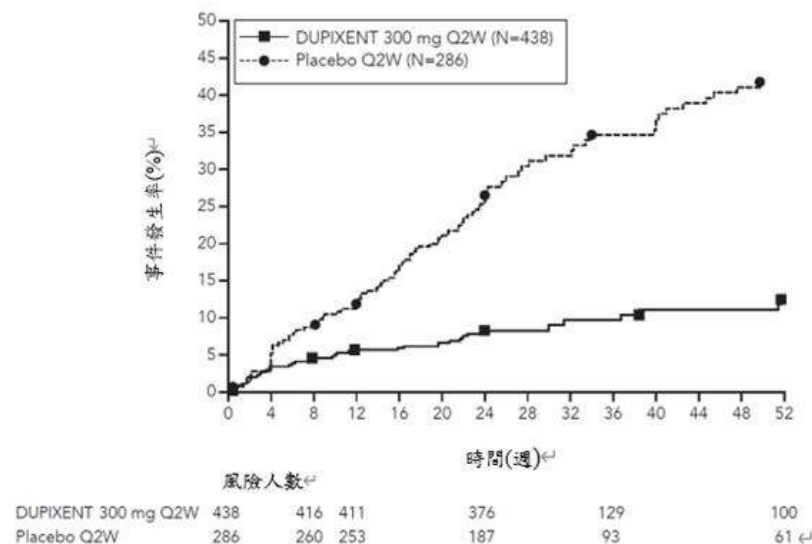
Dupilumab相較於安慰劑能顯著改善嗅覺喪失。第24週時，DUPIXENT治療組相對於安慰劑組的嗅覺喪失LS平均值差異於試驗SINUS-24 為-1.12 (95% CI: -1.31, -0.93)，於試驗SINUS-52為-0.98 (95% CI: -1.15, -0.81)。第52週時，DUPIXENT治療組相對於安慰劑組的嗅覺喪失

LS平均值差異為-1.10 (95% CI -1.31, -0.89)。這兩項試驗早在第4週第一次評估時，就已觀察到每日嗅覺喪失嚴重度有顯著改善。

藉由SNOT-22測量，dupilumab相較於安慰劑能顯著減少鼻竇症狀。第24週時，DUPIXENT治療組相對於安慰劑組的SNOT-22之LS平均值差異於試驗SINUS-24為-21.12 (95% CI: -25.17, -17.06)，於試驗SINUS-52為-17.36 (95% CI: -20.87, -13.85)。第52週時，DUPIXENT治療組相對於安慰劑組的SNOT-22之LS平均值差異為-20.96 (95% CI -25.03, -16.89)。

這兩項試驗的事前指定多重校正彙整分析中，DUPIXENT 治療相對於安慰劑能顯著減少全身性皮質類固醇的使用及鼻竇手術之需求 (風險比[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了74% (HR為0.26；95% CI: 0.18, 0.38)。每年接受全身性皮質類固醇療程的總數減少了75% (相對風險[RR]為0.25；95% CI: 0.17, 0.37)。需要進行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(含)以上慢性鼻竇炎合併鼻息肉 (CRSwNP) 受試者在治療期間，至首次使用全身性皮質類固醇及/或進行鼻竇手術這段時間的Kaplan Meier 曲線 (試驗SINUS-24 及 SINUS-52 - ITT 族群)



DUPIXENT在NPS及鼻塞之主要指標及LMK鼻竇CT掃描分數之關鍵次要指標上，對於先前曾接受過手術及不曾接受手術的受試者之療效相當。

對於合併有氣喘的受試者，其支氣管擴張劑給藥前的FEV₁改善狀況與氣喘試驗受試者的改善狀況相近。

12.4 結節性癢疹

結節性癢疹 (PN) 發展計畫包括了兩項為期 24 週的隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心、平行組別試驗 (試驗PRIME [NCT04183335] 及試驗 PRIME 2 [NCT04202679])，共納入311名18歲(含)以上併有搔癢 (最癢數字評定量表 [WI-NRS] ≥ 7 分，量表分數為 0至10分) 及20個 (含) 以上結節病灶的成人受試者。試驗PRIME及試驗 PRIME 2是為了評估DUPIXENT對於改善搔癢的作用以及對PN病灶的影響。在這兩項試驗中，受試者在第1天接受 DUPIXENT 600 mg (300 mg 注射兩劑) 皮下注射，接著每2週 一次 (Q2W) 給予300 mg共24週，或給予相對應安慰劑。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 kg，65%受試者為女性，57%為白人，6%為黑人及34%為亞洲人。基期時，最癢數字評定量表 (WI-NRS) 平均分數為8.5 分，66%受試者有20至100個結節 (中度嚴重度) 及 34% 受試者有100個以上結節 (重度嚴重度)。11% 受試者在基期時有服用穩定劑量的抗憂鬱劑且依指示在試驗期間持續服藥。43%受試者有

異位性體質病史 (其定義為有異位性皮膚炎 [AD]、過敏性鼻炎/鼻結膜炎、氣喘，或食物過敏病史)。最癢數字評定量表 (WI-NRS) 僅有一個項目，量表評分從0分 (「不癢」) 至 10 分 (「所能想像的最癢程度」)。受試者被要求使用此量表對過去24小時的最癢程度 (搔癢) 進行評分。試驗主持人對於結節性癢疹-階段 (IGA PN-S) 的整體評估乃使用5個分數 (從0分 [清除] 至4分 [嚴重]) 的量表對結節約略數目進行評分。療效評估為WI-NRS改善 (減少) ≥ 4 分的受試者比例，IGA PN-S為0分或1分 (相當於0 至5個結節) 的受試者比例，以及根據上述標準WI-NRS 和 IGA PN-S皆達到反應的受試者比例。試驗PRIME 及試驗 PRIME2 的療效結果見表22及圖14、15及16。

表22：DUPIXENT在試驗PRIME 及試驗 PRIME2中的療效結果

	試驗PRIME			試驗PRIME2		
	安慰劑 (76名)	DUPIXENT 300 mg Q 2W (75名)	DUPIXENT 相較於安慰劑的差異(95% CI)	安慰劑 (82名)	DUPIXENT 300 mg Q 2W (78名)	DUPIXENT 相較於安慰劑的差異(95% CI)
WI-NRS從基期至第24週改善(減少) ≥ 4 分且 IGA PN-S在第24週時為0分或1分的受試者比例 ^b	9.2%	38.7%	29.6% (16.4, 42.8)	8.5%	32.1%	25.5% (13.1, 37.9)
WI-NRS從基期至第24週改善(減少) ≥ 4 分的受試者比例 ^b	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週時為0分或1分的受試者比例 ^b	18.4%	48.0%	28.3% (13.4, 43.2)	15.9%	44.9%	30.8% (16.4, 45.2)
WI-NRS從基期至第12週改善(減少) ≥ 4 分的受試者比例 ^b	15.8% ^a	44.0% ^a	29.2% (14.5, 43.8) ^a	22.0%	37.2%	16.8% (2.3, 31.2)

^a 試驗PRIME未進行多重校正。

^b 提前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 14：在試驗 PRIME 及試驗 PRIME2 中，WI-NRS 改善 ≥ 4 分且 IGA PN-S 改善至 0 或 1 分的 PN 成人受試者比例隨著時間的變化

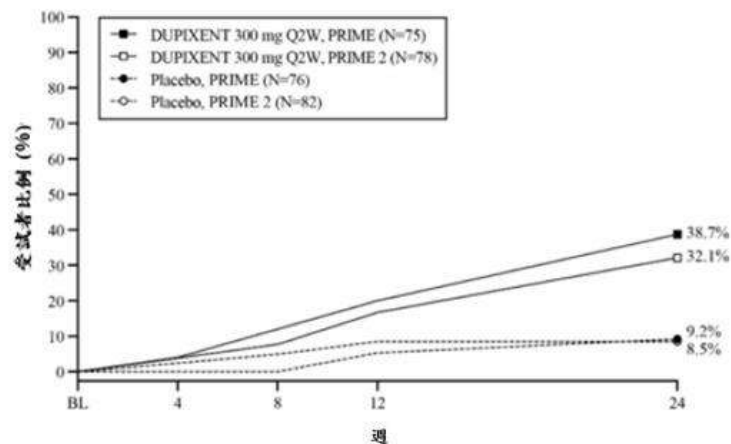


圖 15：在試驗 PRIME 及試驗 PRIME2 中，WI-NRS 改善 ≥ 4 分的 PN 成人受試者比例隨著時間的變化

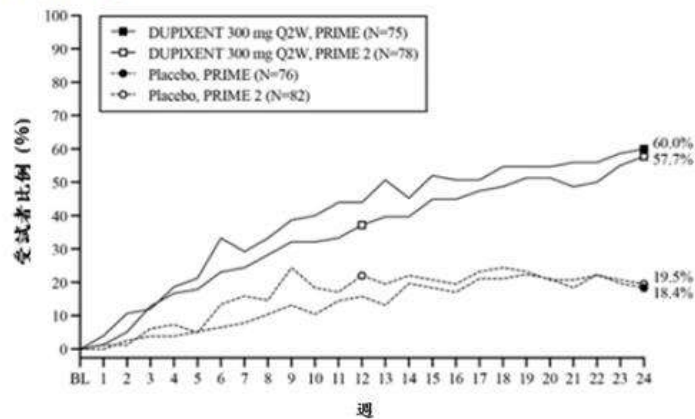
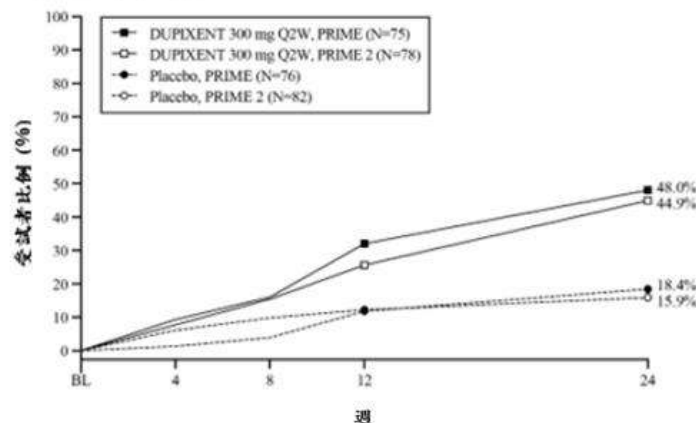


圖 16：在試驗 PRIME 及試驗 PRIME2 中，IGA PN-S 改善至 0 或 1 分的 PN 成人受試者比例隨著時間的變化



次族群間療效分析顯示未有明顯差異。

12.5 嗜伊紅性食道炎

一項隨機分組、雙盲、平行組別、多中心、安慰劑對照試驗，包括兩個24週治療期（A部分及B部分），試驗對象為患有嗜伊紅性食道炎 (EoE) 的成人和12至17歲且體重至少達40 kg的兒童受試者 (NCT03633617)。在這兩個部分中，受試者隨機分配接受DUPIXENT 300 mg或安慰劑治

療，每週一次。在這兩個部分中，病人於篩選期前或篩選期間接受高劑量氫離子幫浦阻斷劑 (PPI) 至少8週療程之後，必須達到每個高倍率視野下的上皮內嗜酸性白血球計數 ≥ 15 個 (eos/hpf) 且吞嚥困難症狀問卷 (DSQ) 量表 (0至84分) 的分數 ≥ 10 分。

在A部分和B部分中，所有納入的病人必須曾接受傳統療法 (氫離子幫浦阻斷劑) 且治療失敗，其中有74%病人在納入試驗前曾接受另一種傳統療法 (吞嚥型局部皮質類固醇)。B部分中有49%病人控制不佳、不耐受或禁用吞嚥型局部皮質類固醇療法。

表23：人口統計學及基期特性 (A部分和B部分)

參數	A部分 (81名)	B部分 (240名)
曾使用吞嚥型局部皮質類固醇 (%)	74.1	73.3
曾接受食道擴張術 (%)	43.2	35.4
隨機分組時有使用PPI (%)	67.9	72.5
篩選時有接受食物排除飲食法 (%)	40.7	37.1

基期時，A部分有43.2%受試者及B部分有35.4%受試者先前曾接受過食道擴張術。

A部分和B部分的人口統計學資料和基期特性相近。A部分共納入81名受試者 (61名成人及20名兒童受試者) 及B部分納入159名受試者 (107名成人及52名兒童受試者)。A部分的平均年齡為32歲(範圍介於13至62歲)，B部分的平均年齡為28歲(範圍介於12至66歲)。大多數受試者為男性 (A部分占60%及B部分占68%) 及白人 (A部分占96%及B部分占90%)。基期的DSQ平均分數 (SD) 在A部分為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) 達到組織學緩解的受試者比例，組織學緩解的定義為第24週的食道上皮內嗜酸性白血球最高計數 ≤ 6 eos/hpf；以及 (2) 受試者通報DSQ分數從基期至第24週的絕對變化。

A部分和B部分的療效結果見表24。

表 24：12歲(含)以上的嗜伊紅性食道炎受試者接受DUPIXENT 治療至第24週的療效結果(A部分及B部分)

	A部分			B部分		
	DUPIXEN T 300 mg QW ^b 42 名	安慰 劑 ^b 39 名	相較於安 慰劑的差 異 (95% CI) ^b	DUPIXEN T 300 mg QW ^b 80名	安 慰 劑 ^b 79 名	相較於安 慰劑的差 異 (95% CI) ^b
共同主要指標						
達到組織學緩解的受試者比例(食	25 (59.5)	2 (5)	57.0 (40.9, 73.	47 (58.8)	5 (6)	53.5 (41.2, 6

道上皮內嗜酸性白血球最高計數≤6 eos/hpf) · 人數 (%)		1)	1)		3)	5.8)
DSQ分數從基期至第24週的絕對變化 (0-84 ^a) · 最小平方平均值 (SE)	-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)

^a 每2週測量一次的DSQ總分，範圍介於0-84分；分數較高代表吞嚥困難的發生頻率較高且較嚴重。

^b 關於組織學緩解，使用Cochran Mantel Haenszel 方法估計百分比之差異，並以隨機分組分層因子做調整。關於DSQ分數的絕對變化、最小平方 (LS) 平均值變化、標準誤，以及差異值乃使用共變數分析(ANCOVA) 模型並以治療組別、隨機分組分層因子，以及基期測量值作為共變數進行估算。

在A部分及B部分中，隨機分配至DUPIXENT 組的受試者相較於安慰劑組受試者有較高比例達到組織學上的緩解 (食道上皮內嗜酸性白血球最高計數≤6 eos/hpf)。在第24週時，DUPIXENT治療的DSQ分數LS平均值變化相較於安慰劑也有顯著的改善。納入受試者觀點的錨定分析(anchor-based analyses) 結果顯示，A部分和B部分所觀察到的吞嚥困難改善對於各別受試者來說，在臨床上有顯著改善。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

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。

附有針頭防護套的預填注射器內含：

· DUPIXENT 300 mg 於2 mL溶液 (NDC 0024-5914-00)

DUPIXENT盒裝包含兩隻附有針頭防護套的預填注射器

包裝大小	300 mg/2 mL附有針頭防護套的預填注射器
2支注射器裝	NDC 0024-5914-01

13.2 效期

參閱外盒標示

13.3 儲存條件

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2°C- 8°C (36°F - 46°F) 以避免光照。

必要時，DUPIXENT可置於室溫下不超過25°C (77°F) 最多達14天。不可儲存高於25°C (77°F)。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。

14 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(5.1.1)]。

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(5.1.2)]。

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(5.1.3)]。

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(5.1.4)]。

降低皮質類固醇劑量

應告知病人，除非在醫療人員直接監督下，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(5.1.5)]。

同時患有氣喘的病人

應告知同時患有氣喘的病人，在未和醫療人員討論前，不得自行調整或停用氣喘治療藥物 [見警語及注意事項 (5.1.6)]。

關節痛

應告知病人，當有新發作的關節症狀或原有症狀惡化時，應告訴醫療人員 [見警語及注意事項 (5.1.7)]。

寄生蟲(蠕蟲) 感染

應告知病人，當出現蠕蟲感染的臨床表徵時，應通知醫療人員[見警語及注意事項(5.1.8)]。

疫苗接種

應告知病人，DUPIXENT 正要開始治療前及治療期間，不建議接種活性疫苗。若有可能接種疫苗，應請病人在接種前先告訴醫療人員，其正在接受DUPIXENT治療 [見警語及注意事項(5.1.9)]。

15 其他

Ref: USPI_Feb 2023/ CCDS v29_07Sep2023

製造廠

GENZYME IRELAND LIMITED	IDA INDUSTRIAL PARK, OLD KILMEADEN ROAD, WATERFORD, IRELAND
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Brüningstrasse 50, D-65926 Frankfurt am Main, Germany
Sanofi Winthrop Industrie	1051 BOULEVARD INDUSTRIEL, 76580 LE TRAIT, FRANCE

113.10.14

台灣大昌華嘉股份有限公司高上倉

桃園市楊梅區高上路1段150號

BOLLORE LOGISTICS
SINGAPORE PTE. LTD.

101 ALPS AVENUE #03-01 SINGAPORE 498793

台灣大昌華嘉股份有限公司

桃園市楊梅區瑞坪里梅獅路二段629號

藥商

賽諾菲股份有限公司

台北市信義區松仁路3號7樓