核准日期：2020 年 6 月 17 日
修改日期：2021 年 9 月 7 日

# 度普利尤单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

## 【药品名称】

通用名称：度普利尤单抗注射液

商品名称：达必妥/ Dupixent

英文名称：Dupilumab Injection

汉语拼音：Dupuliyou Dankang Zhusheye

## 【成份】

本品活性成份为度普利尤单抗。度普利尤单抗系采用中国仓鼠卵巢细胞（CHO-K1）表达制备的靶向白细胞介素-4 受体亚基 α（IL-4R-α）的全人单克隆抗体（IgG4 型），能够抑制 IL-4/IL-13 信号传导。

辅料：组氨酸、盐酸组氨酸、盐酸精氨酸、聚山梨酯 80、醋酸钠、冰醋酸、蔗糖和注射用水。

## 【性状】

透明至略带乳白色、无色至淡黄色溶液，无可见颗粒。

## 【适应症】

本品用于治疗外用药控制不佳或不建议使用外用药的 12 岁及以上青少年和成人中重度特应性皮炎。本品可与或不与外用皮质类固醇联合使用。

## 【规格】

预充式注射器装：300 mg (2.0 mL)/支（预充式注射器）

预充式注射器装：200mg (1.14 mL)/支（预充式注射器）

## 【用法用量】

本品应由具有适应症诊断和治疗经验的医疗卫生专业人员处方。

剂量

*成人*

推荐成人患者使用本品的初始剂量为 600mg (300mg 注射两次)，继以每两周一次给予 300mg，皮下注射给药。

*青少年*

12 至 17 岁青少年患者的推荐剂量详见表 1。

**表 1：12 至 17 岁特应性皮炎青少年患者的度普利尤单抗注射液皮下给药剂量**

| 患者体重 | 初始剂量 | 后续给药（每两周一次） |
|---|---|---|
| 30kg 至小于 60 kg | 400 mg (两剂 200 mg 注射液) | 200 mg |
| 60 kg 或以上 | 600 mg (两剂 300 mg 注射液) | 300 mg |

本品可与或不与外用皮质类固醇联合使用。可使用外用钙调神经磷酸酶抑制剂，但应仅限于问题部位，如面部、颈部、褶皱区域和生殖器部位。

本品治疗特应性皮炎 16 周后无效的患者应考虑停止治疗。一些在初始治疗中部分应答的患者可能会在 16 周后的继续治疗中获得病情改善。若本品治疗必须中止，患者仍能成功接受重新治疗。

给药方法

皮下使用。本品通过皮下注射至大腿或腹部，肚脐周围 5 厘米以内的区域除外。如果由他人进行注射，也可注射于上臂。

对于 400mg 初始剂量，应在不同的注射部位接连注射两次 200mg 本品。

对于 600mg 初始剂量，应在不同的注射部位接连注射两次 300mg 本品。

建议每次注射时轮换注射部位。本品不应注射至脆弱、受损或有瘀伤、疤痕的皮肤上。

在医疗卫生专业人员认可的情况下，患者可以自行注射本品，或者由患者的看护人员进行给药。在使用前，应根据包装说明书中的使用说明（见文末图示），对患者和/或看护人员，提供适当的准备和使用本品的培训。

错过用药

如果错过一次用药，应尽快给药。此后，恢复在规定时间内的定期给药。

特殊人群

*老年患者 (≥65 岁)*

对于老年患者，不建议调整剂量（见【药代动力学】）。

*肾功能不全*

轻度或中度肾损害患者不需要调整剂量。本品在严重肾损害患者中的数据极

其有限（见【药代动力学】）。

*肝损伤*

尚无本品在肝功能损害患者中的数据（见【药代动力学】）。

*体重*

不建议对特应性皮炎成人患者根据体重调整剂量（见【药代动力学】）。

12 至 17 岁特应性皮炎患者每两周给药一次的推荐剂量为 200mg (30kg 至小于 60 kg)或 300mg（≥60kg）（见表 1）。

## 【不良反应】

### 特应性皮炎成人患者

全球三期临床研究的不良反应

*安全性特征概要*

最常见的不良反应是注射部位反应、结膜炎、睑缘炎和口腔疱疹。特应性皮炎开发项目中报告的血清病/血清病样反应病例非常罕见（见【注意事项】）。

在单药治疗研究中，因不良事件中止治疗的患者比例：安慰剂组为 1.9%，度普利尤单抗 300mg 每两周一次 (Q2W) 组为 1.9%，度普利尤单抗 300mg 每一周一次 (QW) 组为 1.5%。在联用外用皮质类固醇 (TCS) 的研究中，因不良事件中止治疗的患者比例：安慰剂+ TCS 组为 7.6%，度普利尤单抗 300 mg Q2W + TCS 组为 1.8%，度普利尤单抗 300 mg QW + TCS 组为 2.9%。

*不良反应列表*

在四项随机、双盲、安慰剂对照研究（分别为 SOLO1, SOLO2, CHRONOS 和 CAFÉ 研究）和一项剂量范围研究（R668-AD-1021 研究）中，评估本品对中度至重度特应性皮炎患者的安全性。在这 5 项试验中，1689 例受试者接受本品皮下注射治疗，联合或不联合外用皮质类固醇 (TCS) 。共有 305 例患者接受本品治疗至少 1 年。

表 2 中列出了按系统器官分类和频率划分的在特应性皮炎临床试验中观察到的不良反应，使用以下类别：十分常见(≥1/ 10)、常见(≥1/ 100 至<1/10)、偶见(≥1/ 1,000 至<1/100)、罕见(≥1/ 10,000 至<1/1,000)、十分罕见(<1/10,000)。在每个频率分组中，不良反应以严重程度递减的顺序呈现。

**表 2 特应性皮炎治疗中的不良反应列表**

| **MedDRA 系统器官分类** | **频率** | **不良反应** |
|---|---|---|
| *感染及侵染类疾病* | 常见 | 结膜炎<br>口腔疱疹 |

| | | |
|---|---|---|
| *血液及淋巴系统疾病* | 常见 | 嗜酸性粒细胞增多症 |
| *免疫系统疾病* | 十分罕见 | 血清病/血清病样反应 |
| *各类神经系统疾病* | 常见 | 头痛 |
| *眼器官疾病* | 常见 | 过敏性结膜炎<br>眼部瘙痒<br>睑缘炎 |
| *全身性疾病及给药部位各种反应* | 十分常见 | 注射部位反应 |

中国成人三期临床研究的不良反应

EFC15116 是一项 16 周治疗期、12 周随访期、随机化、双盲、安慰剂对照临床研究，旨在评估治疗中国 165 例中度至重度特应性皮炎成年患者的疗效和安全性。在本临床研究观察到的中国成人度普利尤单抗安全性特征与全球成人相似。不良反应包括注射部位反应（发生率 8.5%）、结膜炎（9.8%）、超敏反应（4.9%）、头痛（2.4%）、过敏性结膜炎（8.5%）、干眼（2.4%）、关节痛（3.7%）。

**特应性皮炎青少年患者**

在 250 例 12 至 17 岁中度至重度特应性皮炎患者研究（AD-1526）中，对度普利尤单抗的安全性进行评估。随访至第 16 周的安全性特征与特应性皮炎成人患者研究中的安全性特征相似。

在 12 至 17 岁中度至重度特应性皮炎开放性延长研究（AD-1434）中，对度普利尤单抗的长期安全性进行评估。对这些患者随访至第 52 周，度普利尤单抗的安全性特征与 AD-1526 研究中第 16 周观察到的安全性特征相似。特应性皮炎青少年患者度普利尤单抗的长期安全性特征与成人患者一致。

**特定不良反应描述**

*超敏反应*

罕见本品给药后的血清病/血清病样反应和速发过敏反应病例报告（见【注意事项】）。

*结膜炎和相关事件*

接受本品治疗的特应性皮炎患者出现结膜炎的频率升高。大部分患者的结膜炎在治疗期间痊愈或好转（见【注意事项】）。

*疱疹性湿疹*

在 16 周特应性皮炎的单药治疗研究中，度普利尤单抗组疱疹性湿疹报告比例<1%，安慰剂组报告比例<1%。在 52 周特应性皮炎的度普利尤单抗 ＋TCS 研究中，度普利尤单抗 ＋TCS 组疱疹性湿疹报告比例为 0.2%，安慰剂+ TCS 组报告比例为 1.9%。

*嗜酸性粒细胞增多症*

本品治疗患者和安慰剂治疗患者相比，嗜酸粒细胞计数较基线的平均初始增长更高。在研究治疗期，嗜酸粒细胞计数下降到接近基线水平。

据报告，度普利尤单抗治疗患者治疗中出现的嗜酸粒细胞增多症（≥5,000 细胞/mcL）的比例＜1%，安慰剂治疗患者无报告。

*感染*

在 16 周特应性皮炎的单药治疗研究中，安慰剂组有 1.0%的患者报告严重感染，度普利尤单抗组有 0.5%的患者报告严重感染。在 52 周特应性皮炎的 CHRONOS 研究中，安慰剂组有 0.6%的患者报告严重感染，度普利尤单抗组有 0.2%的患者报告严重感染。

*免疫原性*

与所有治疗性蛋白一致，本品也可能具有免疫原性。

抗药抗体 (ADA) 反应通常不会影响本品的暴露、安全性或有效性。

在为期 52 周的成人研究中，安慰剂组中约 3%的患者、本品组中 2%的患者的抗药抗体（ADA）反应持续超过 12 周。在这些患者中，安慰剂组有 0.7%的患者，本品治疗组有 0.2%的患者还具有中和抗体反应，这些反应通常不伴有疗效丧失。

特应性皮炎青少年受试者接受度普利尤单抗 300 mg 或 200 mg Q2W 给药方案，持续 16 周，约 16%产生度普利尤单抗抗体；约 3%显示持续 ADA 反应，大约 5%有中和抗体。

度普利尤单抗和安慰剂受试者检测到的抗体滴度大多偏低。在接受度普利尤单抗治疗的受试者中，度普利尤单抗高滴度抗体的产生伴有血清度普利尤单抗浓度降低（见【药代动力学】）。

在总体暴露汇总中，少于 0.1%的患者表现出高滴度的 ADA 反应，伴有暴露和疗效降低。此外，有 1 例血清病患者和 1 例血清病样反应（<0.1%）患者伴有高滴度 ADA（见【注意事项】）。

儿科人群

特应性皮炎临床试验中，在 12 至 17 岁青少年中观察到的安全性特征与成人相似。

**【禁忌】**

对本品活性成分或者其他任何辅料有超敏反应者禁用。

**【注意事项】**

超敏反应

如果发生全身性超敏反应 (速发型或迟发型) ，应立即停用本品并开始适当的治疗。本品给药后，特应性皮炎开发项目中报告的血清病/血清病样反应病例非常罕见。（见【不良反应】）。

蠕虫感染

已知蠕虫感染的患者被排除参加临床研究。本品通过抑制 IL-4/IL-13 信号传导，可能会影响针对蠕虫感染的免疫应答。原先存在蠕虫感染的患者应在开始使用本品前进行治疗。如果患者在接受本品治疗期间感染蠕虫，并且对抗蠕虫治疗无反应，则应停止本品治疗，直至感染消除。

结膜炎相关事件

接受本品治疗的患者，如果发生结膜炎且经标准治疗不能缓解，则应接受眼科检查（见【不良反应】）。

合并哮喘的特应性皮炎患者

在未咨询医生的情况下，接受本品治疗中度至重度特应性皮炎且合并哮喘的患者不应调整或停止哮喘治疗方案。停用本品后，应仔细监测合并哮喘患者。

疫苗接种

本品给药时，不得同时给予活疫苗和减毒活疫苗，因为尚未确定此类操作的临床安全性和疗效。已评估了对 Tdap 疫苗 (破伤风、白喉和百日咳三联疫苗) 和脑膜炎球菌多糖疫苗的免疫应答（见【药物相互作用】）。建议在本品治疗前，患者应已根据当前免疫指南完成活疫苗和减毒活疫苗接种。

钠含量

本品每 200mg 或 300mg 剂量含钠均低于 1mmol (23mg)，即基本“不含钠”。

对驾驶和操作机器能力的影响

本品对驾驶或操作机器能力无影响或可以忽略不计。

配伍禁忌

在无配伍禁忌研究的情况下，本品不得与其他药品混和。

**【孕妇及哺乳期妇女用药】**

妊娠

本品在孕妇使用的数据非常有限。就生殖毒性而言，动物研究并未提示直接

或间接的有害影响（见【药理毒理】）。本品是重组人 IgG4 单克隆抗体，已知人 IgG 抗体可穿过胎盘屏障，因此本品可能从母体传输至发育中的胎儿。只有证明潜在获益大于胎儿潜在风险时，才可在妊娠期间使用本品。

哺乳

尚不清楚本品是否在人乳中排泄或摄入后全身吸收，但已知母体 IgG 存在于母乳中。做出是否停止母乳喂养或停止本品治疗的决定必须考虑母乳喂养对儿童的益处以及治疗对母亲的益处。

生育力

动物研究未显示生育力受损（见【药理毒理】）。

**【儿童用药】**

本品在中国 12 岁以下特应性皮炎儿童患者的安全性和有效性尚未确立。在国外本品已完成用于治疗 6-11 岁特应性皮炎儿童患者的临床试验，包括患者药代动力学（PK）研究和多中心随机对照的有效性/安全性研究。

**【老年用药】**

群体药代动力学分析未发现年龄对本品全身暴露有任何具有临床意义的影响（见【药代动力学】）。

**【药物相互作用】**

在使用本品 300mg 每周治疗一次，共 16 周的方案治疗特应性皮炎患者的研究中，评估了疫苗的免疫应答。经 12 周本品给药后，患者接种 Tdap 疫苗 (T 细胞依赖性) 和脑膜炎球菌多糖疫苗 (T 细胞非依赖性) ，并在 4 周后评估免疫应答。本品治疗组和安慰剂组患者对破伤风疫苗和脑膜炎球菌多糖疫苗的抗体反应相似。在研究中未观察到非活疫苗和本品之间的不良相互作用。

因此，接受本品治疗的患者可同时接种灭活或非活疫苗。关于活疫苗的信息，见【注意事项】。

在一项特应性皮炎患者的临床研究中，评估了本品对 CYP 底物药代动力学(PK)的影响。该研究收集的数据并未显示本品对 CYP1A2、CYP3A、CYP2C19、CYP2D6 或 CYP2C9 活性具有临床相关的影响。

**【药物过量】**

本品用药过量无特殊治疗方法。如果出现药物过量，应监测患者是否有任何不良反应体征或症状，并立即采取适当的对症治疗。

**【临床试验】**

**特应性皮炎成人患者**

在全球三项关键性随机、双盲、安慰剂对照研究(SOLO1，SOLO2 和 CHRONOS)中评估了本品单药治疗以及联合外用皮质类固醇的疗效和安全性，共有 2119 例年龄在 18 岁及以上的中度至重度特应性皮炎(AD)患者参与，中至重度特应性皮炎定义为研究者总体评估(IGA)评分≥3，湿疹面积和严重程度指数(EASI)评分≥16，最低受累及体表面积(BSA)≥10%。入选至这三项研究符合条件的患者既往使用外用药物疗效不足。

在所有三项研究中，患者 1) 在第 1 天接受初始剂量为 600mg 的度普利尤单抗 (300mg，两次注射) ，然后每两周一次 300mg (Q2W) ；2) 在第 1 天接受初始剂量为 600mg 的度普利尤单抗，随后每周一次 300mg (QW) ；或 3) 接受相匹配的安慰剂。在所有研究中，本品通过皮下 (SC) 注射给药。如果需要控制无法耐受的特应性皮炎症状，则允许患者根据研究者的判断接受补救治疗 (包括更高效的外用皮质类固醇或全身性免疫抑制剂)。接受补救治疗的患者视为非应答者。

SOLO1 研究入选了 671 例患者 (224 例接受安慰剂治疗，224 例接受度普利尤单抗 300mg Q2W 治疗，223 例接受度普利尤单抗 300mg QW 治疗) ，治疗周期为 16 周。

SOLO2 研究入选了 708 例患者 (236 例接受安慰剂治疗，233 例接受度普利尤单抗 300mg Q2W 治疗，239 例接受度普利尤单抗 300mg QW 治疗)，治疗周期为 16 周。

CHRONOS 研究入选了 740 例患者(315 例接受安慰剂+TCS 治疗，106 例接受度普利尤单抗 300mg Q2W＋TCS 治疗，319 例接受度普利尤单抗 300mg QW＋TCS 治疗)，治疗周期为 52 周。接受本品或安慰剂联合使用 TCS 的患者从基线开始使用标准化方案。还允许患者使用外用钙调神经磷酸酶抑制剂(TCI)。

<u>终点</u>

在所有三项关键性研究中，并列主要终点是自基线至第 16 周时 IGA 0 或 1(“清除”或“几乎清除”)且 0-4 IGA 评分至少下降 2 分的患者比例、EASI 至少改善 75%(EASI-75)的患者比例。其他评估结果包括自基线至第 16 周 EASI 至少改善 50%和 90%(分别为 EASI-50 和 EASI-90)的患者比例、由峰值瘙痒数字评估量表(NRS)测量的瘙痒减少程度以及特应性皮炎评分(SCORAD)变化百分比。其他次要终点包括患者湿疹自我评价(POEM)、皮肤病生活质量指数(DLQI)和医院焦虑抑郁量表(HADS)评分自基线至第 16 周的平均变化。在 CHRONOS 研究中，还在第 52 周时评估疗效。

<u>基线特征</u>

在单药治疗研究中(SOLO1 和 SOLO2)，所有治疗组的平均年龄为 38.3 岁，

平均体重为 76.9kg，女性占 42.1%，白种人占 68.1%，亚洲人占 21.8%，黑人占 6.8%。在这些研究中，51.6%的患者基线 IGA 评分为 3 分(中度 AD)，48.3%的患者基线 IGA 评分为 4(重度 AD)，32.4%的患者既往接受全身性免疫抑制剂治疗。基线平均 EASI 评分为 33.0，基线瘙痒 NRS 周平均值为 7.4，基线平均 SCORAD 评分为 67.8，基线平均 POEM 评分为 20.5，基线平均 DLQI 为 15.0，基线平均 HADS 总评分为 13.3。

在联合 TCS 的研究(CHRONOS)中，所有治疗组的平均年龄为 37.1 岁，平均体重为 74.5kg，女性占 39.7%，白种人占 66.2%，亚洲人占 27.2%，黑人占 4.6%。在这项研究中，53.1%的患者基线 IGA 评分为 3 分，46.9%的患者基线 IGA 评分为 4 分，33.6%的患者既往接受全身性免疫抑制剂治疗。基线平均 EASI 评分为 32.5，基线周瘙痒 NRS 为 7.3，基线平均 SCORAD 评分为 66.4，基线平均 POEM 评分为 20.1，基线平均 DLQI 为 14.5，基线平均 HADS 总评分为 12.7。

临床应答

*16 周单药治疗研究(SOLO1 和 SOLO2)*

在 SOLO1 和 SOLO2 研究中，从基线至第 16 周，与安慰剂组相比，随机分配至本品治疗的患者显著有更大比例患者实现 IGA 0 或 1 应答、EASI-75 和/或瘙痒 NRS 改善≥ 4 分(见表 3)。

与安慰剂组相比，随机分配至本品治疗的患者显著有更大比例患者实现瘙痒 NRS 迅速改善(定义为早在第 2 周改善≥4 分；$p<0.01$)，在整个治疗期，瘙痒 NRS 应答患者比例继续增加。瘙痒 NRS 改善伴随特应性皮炎客观体征的改善。

图 1 和图 2 分别显示了自基线至第 16 周时的 EASI 平均变化百分比和 NRS 平均变化百分比。

**表 3 第 16 周本品单药治疗的疗效结果(FAS)**

| | **SOLO1 (FAS)[a]** | | | **SOLO2 (FAS)[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **安慰剂** | **度普利尤单抗 300 mg Q2W** | **度普利尤单抗 300 mg QW** | **安慰剂** | **度普利尤单抗 300 mg Q2W** | **度普利尤单抗 300 mg QW** |
| ***随机分组的患者数量*** | 224 | 224 | 223 | 236 | 233 | 239 |
| IGA 0 或 1[b]，应答者百分比[c] | 10.3% | 37.9%[e] | 37.2%[e] | 8.5% | 36.1%[e] | 36.4%[e] |
| EASI-50，应答者百分比[c] | 24.6% | 68.8%[e] | 61.0%[e] | 22.0% | 65.2%[e] | 61.1%[e] |
| EASI-75，应答者百分比[c] | 14.7% | 51.3%[e] | 52.5%[e] | 11.9% | 44.2%[e] | 48.1%[e] |
| EASI-90，应答者百分比[c] | 7.6% | 35.7%[e] | 33.2%[e] | 7.2% | 30.0%[e] | 30.5%[e] |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| EASI，自基线的 LS 平均变化百分比(+/-SE) | -37.6% (3.28) | -72.3%[e] (2.63) | -72.0%[e] (2.56) | -30.9% (2.97) | -67.1%[e] (2.52) | -69.1%[e] (2.49) |
| SCORAD，自基线的 LS 平均变化百分比(+/-SE) | -29.0% (3.21) | -57.7%[e] (2.11) | -57.0%[e] (2.11) | -19.7% (2.52) | -51.1%[e] (2.02) | -53.5%[e] (2.03) |
| 瘙痒 NRS，自基线的 LS 平均变化百分比(+/-SE) | -26.1% (3.02) | -51.0%[e] (2.50) | -48.9%[e] (2.60) | -15.4% (2.98) | -44.3%[e] (2.28) | -48.3%[e] (2.35) |
| ***基线瘙痒 NRS 评分≥4 的患者数量*** | 212 | 213 | 201 | 221 | 225 | 228 |
| 瘙痒 NRS (改善≥4 分)，应答者百分比 [c,d] | 12.3% | 40.8%[e] | 40.3%[e] | 9.5% | 36.0%[e] | 39.0%[e] |

LS =最小二乘法；SE =标准误

[a] 全分析集(FAS)包括所有随机分组的患者。

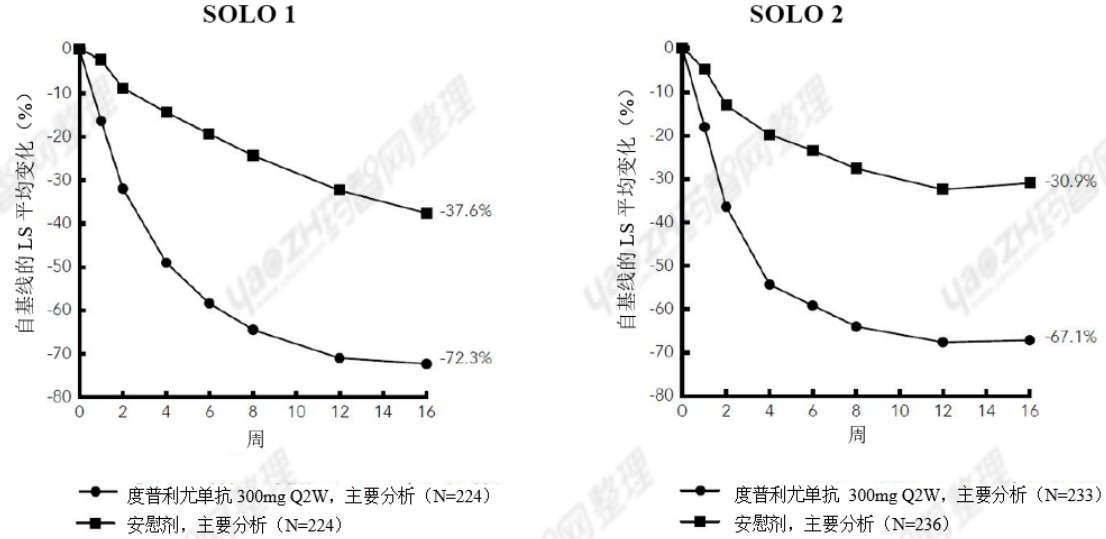
[b] 应答者定义为 IGA 0 或 1(“清除”或“几乎清除”)且 0-4 IGA 评分降低≥ 2 分的患者。

[c] 接受过补救治疗或数据缺失的患者视为非应答者。

[d] 第 2 周时，相比于安慰剂组，度普利尤单抗组中显著有更多患者瘙痒 NRS 评分改善≥4 分(P <0.01)。

[e] p 值<0.0001。

**图 1 SOLO1[a] 和 SOLO2[a](FAS)[b] 研究中 EASI 自基线的平均变化百分比**

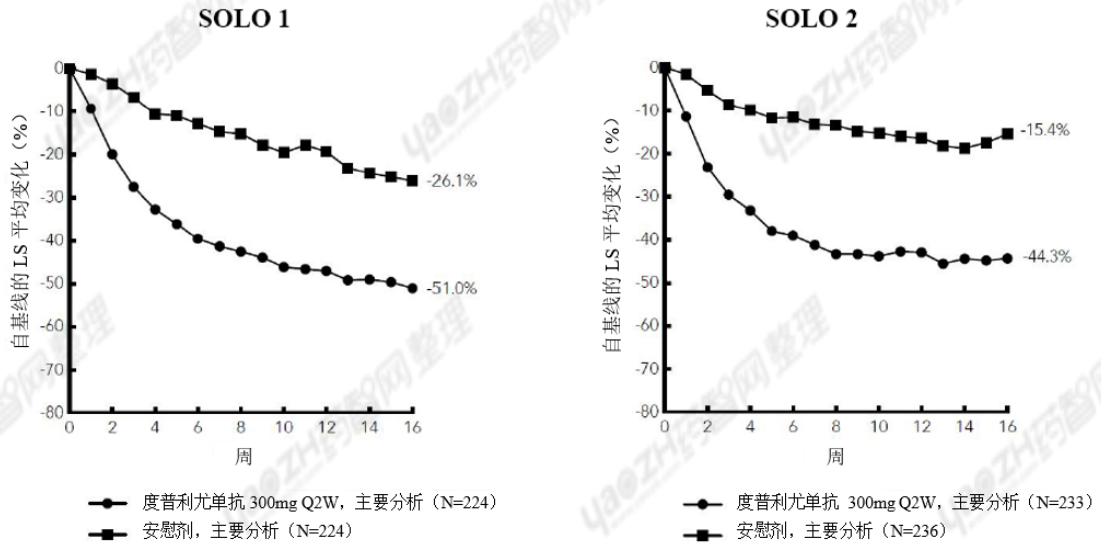



LS =最小二乘法

[a] 在疗效终点的主要分析中，接受补救治疗或缺失数据的患者视为非应答者。

[b] 全分析集(FAS)包括所有随机分组的患者。

**图 2 SOLO1[a] 和 SOLO2[a](FAS)[b] 研究中 NRS 自基线的平均变化百分比**




最小二乘法

[a] 在疗效终点的主要分析中，接受补救治疗或缺失数据的患者视为非应答者。

[b] 全分析集(FAS)包括所有随机分组的患者。

SOLO1 和 SOLO2 亚组(体重、年龄、性别、种族和背景治疗，包括免疫抑制剂)的治疗效果与总体研究人群结果一致。

*52 周联合 TCS 的研究(CHRONOS)*

从基线至第 16 周及第 52 周，与安慰剂+TCS 组相比，随机分配至度普利尤单抗 300 mg Q2W + TCS 治疗的患者显著有更大比例患者实现 IGA 0 或 1 应答，EASI-75 和/或瘙痒 NRS 改善≥ 4 分(见表 4)。

与安慰剂+TCS 组相比，随机分配至度普利尤单抗+TCS 治疗的患者显著有更大比例患者实现瘙痒 NRS 迅速改善(定义为早在第 2 周改善≥4 分; $p < 0.05$)，在整个治疗期，瘙痒 NRS 应答患者的比例继续增加。瘙痒 NRS 改善伴随特应性皮炎客观体征的改善。

图 3 和图 4 分别显示了在 CHRONOS 研究中直至第 52 周时的 EASI 较基线平均变化百分比和 NRS 较基线平均变化百分比。

**表 4 CHRONOS 研究中本品联合使用 TCS[a] 第 16 周和第 52 周的疗效结果**

| | 第 16 周(FAS)[b] | | | 第 52 周(第 52 周的 FAS)[b] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 安慰剂 + TCS | 度普利尤单抗 300 mg Q2W + TCS | 度普利尤单抗 300 mg QW + TCS | 安慰剂 + TCS | 度普利尤单抗 300 mg Q2W + TCS | 度普利尤单抗 300 mg QW + TCS |
| ***随机分组的患者数量*** | 315 | 106 | 319 | 264 | 89 | 270 |
| IGA 0 或 1[c]，应答者百分比 [d] | 12.4% | 38.7%[f] | 39.2%[f] | 12.5% | 36.0%[f] | 40.0%[f] |
| EASI-50，应答者百分比 [d] | 37.5% | 80.2%[f] | 78.1%[f] | 29.9% | 78.7%[f] | 70.0%[f] |
| EASI-75，应答者百分比 [d] | 23.2% | 68.9%[f] | 63.9%[f] | 21.6% | 65.2%[f] | 64.1%[f] |
| EASI-90，应答者百分比 [d] | 11.1% | 39.6%[f] | 43.3%[f] | 15.5% | 50.6%[f] | 50.7%[f] |
| EASI，自基线的 LS 平均变化百分比(+/-SE) | -48.4% (3.82) | -80.5%[f] (6.34) | -81.5%[f] (5.78) | -60.9% (4.29) | -84.9%[g] (6.73) | -87.8%[h] (6.19) |
| SCORAD，自基线的 LS 平均变化百分比 (+/-SE) | -36.2% (1.66) | -63.9%[f] (2.52) | -65.9%[f] (1.49) | -47.3% (2.18) | -69.7%[f] (3.06) | -70.4%[f] (1.72) |
| 瘙痒 NRS，自基线的 LS 平均变化百分比 (+/-SE) | -30.3% (2.36) | -56.6%[f] (3.95) | -57.1%[f] (2.11) | -31.7% (3.95) | -57.0%[i] (6.17) | -56.5%[f] (3.26) |
| ***基线瘙痒 NRS 评分≥4 的患者数量*** | 299 | 102 | 295 | 249 | 86 | 249 |
| 瘙痒 NRS(改善≥4 分)，应答者百分比 [d, e] | 19.7% | 58.8%[f] | 50.8%[f] | 12.9% | 51.2%[f] | 39.0%[f] |

LS =最小二乘法；SE =标准误

[a] 所有患者均接受外用皮质类固醇背景治疗，并允许患者使用外用钙调神经磷酸酶抑制剂。

[b] 全分析集(FAS)包括所有随机分组的患者。第 52 周的 FAS 包括所有在主要分析截止日期之前至少一年随机分组的患者。

[c] 应答者定义为 IGA 0 或 1(“清除”或“几乎清除”)且 0-4 IGA 评分降低≥ 2 分的患者。

[d] 接受过补救治疗或数据缺失的患者视为非应答者。

[e] 第 2 周时，相比于安慰剂组，度普利尤单抗组中显著有更多患者瘙痒 NRS 评分改善≥4 分 (P <0.05)。

[f] p 值<0.0001

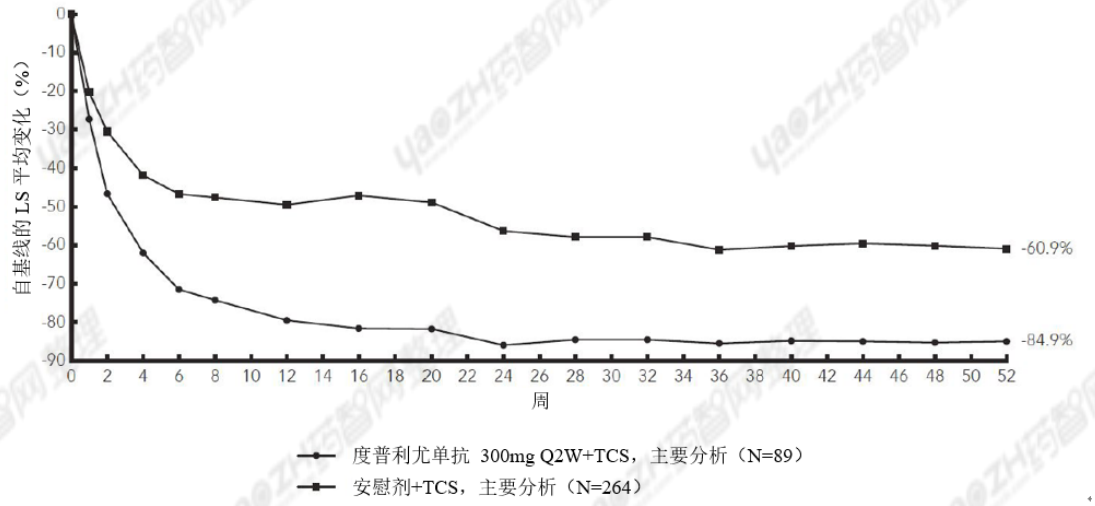
[g] p 值= 0.0015

[h] p 值= 0.0003

[i] p 值= 0.0005

**图 3 CHRONOS[a] 研究中(第 52 周的 FAS)[b]EASI 自基线的平均变化百分比**

**CHRONOS**



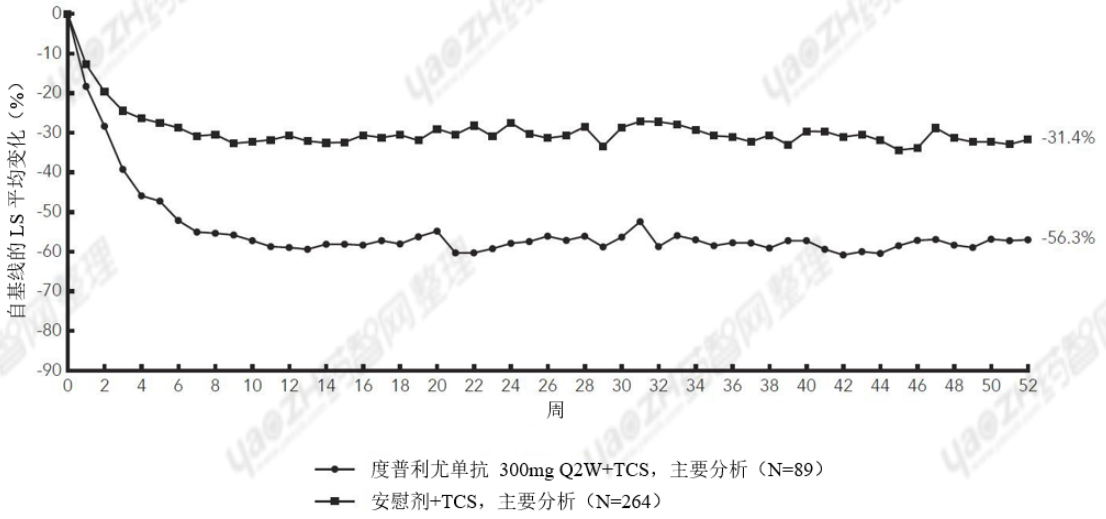

LS =最小二乘法

[a] 在疗效终点的主要分析中，接受补救治疗或缺失数据的患者视为非应答者。

[b] 第 52 周的 FAS 包括所有在主要分析截止日期之前至少一年随机分组的患者。

**图 4 CHRONOS[a] 研究中(第 52 周的 FAS)[b] NRS 自基线的平均变化百分比**

**CHRONOS**




LS =最小二乘法

[a] 在疗效终点的主要分析中，接受补救治疗或缺失数据的患者视为非应答者。

[b] 第 52 周的 FAS 包括所有在主要分析截止日期之前至少一年随机分组的患者。

CHRONOS 亚组(体重、年龄、性别、种族和背景治疗，包括免疫抑制剂)的治疗效果与总体研究人群结果一致。

*环孢素无法充分控制病情、不能耐受或不适合接受环孢素治疗患者的临床疗效 (CAFÉ 研究)*

CAFÉ 研究评估了成年 AD 患者使用本品相比安慰剂(联合使用 TCS)治疗 16 周期间的疗效，这些患者口服环孢素不能充分控制病情、或不耐受环孢素或当前使用环孢素为禁忌或医学上不适用。

共有 325 例患者入选，其中 210 例患者既往暴露于环孢素，115 例患者因在医学上不适用环孢素治疗从未暴露于环孢素。平均年龄为 38.4 岁，女性占 38.8%，基线平均 EASI 评分为 33.1，平均 BSA 为 55.7，基线瘙痒 NRS 周平均值为 6.4，基线平均 SCORAD 评分为 67.2，基线平均 DLQI 为 13.8 。

主要终点是第 16 周时实现 EASI-75 的患者比例。

表 5 总结了 16 周 CAFÉ 研究的主要和次要终点。

**表 5 CAFÉ 研究中主要和次要终点结果**

| | **安慰剂 + TCS** | **度普利尤单抗 300 mg Q2W + TCS** | **度普利尤单抗 300 mg QW+TCS** |
|---|---|---|---|
| ***随机分组的患者数量*** | 108 | 107 | 110 |
| EASI-75, 应答者百分比 | 29.6% | 62.6% | 59.1% |
| EASI, 自基线的 LS 平均变化百分比(+/-SE) | -46.6<br>(2.76) | -79.8<br>(2.59) | -78.2<br>(2.55) |
| 瘙痒 NRS,自基线的平均变化百分比(+/-SE) | -25.4%<br>(3.39) | -53.9%<br>(3.14) | -51.7%<br>(3.09) |
| SCORAD, 自基线的 LS 平均变化百分比(+/-SE) | -29.5%<br>(2.55) | -62.4%<br>(2.48) | -58.3%<br>(2.45) |
| DLQI, 自基线的 LS 平均变化(+/-SE) | -4.5<br>(0.49) | -9.5<br>(0.46) | -8.8<br>(0.45) |

(p 值均<0.0001)

在 52 周 CHRONOS 研究中，类似于 CAFÉ 研究人群的患者亚组，接受度普利尤单抗 300mg Q2W 治疗的患者有 69.6%在第 16 周时达到 EASI-75，而接受安慰剂治疗的患者有 18.0%达到 EASI-75；第 52 周时，接受度普利尤单抗 300mg Q2W 治疗的患者有 52.4%达到 EASI-75，而接受安慰剂治疗的患者有 18.6%达到 EASI-75。在该亚集中，度普利尤单抗 300mg Q2W 治疗组和安慰剂治疗组瘙痒 NRS 自基线变化的百分比在第 16 周分别为-51.4% 和 -30.2%，在第 52 周分别为-54.8%和 -30.9%。

*疗效的维持和持久性(SOLO CONTINUE 研究)*

为了评估疗效的维持和持久性，在 SOLO1 和 SOLO2 研究中接受本品治疗 16 周并实现 IGA 0 或 1 或 EASI-75 的受试者在 SOLO CONTINUE 研究中再随机分配，再进行额外的 36 周本品或安慰剂治疗，以达到为期 52 周的累积研究治疗。在第 51 或 52 周评估终点。

并列主要终点是 EASI 评分相对 SOLO1 和 SOLO2 研究基线的百分比变化

在基线(第 0 周)和第 36 周之间的差异，以及基线时 EASI-75 患者中第 36 周时仍达 EASI-75 患者的百分比。

继续接受 SOLO1 和 SOLO2 研究中相同剂量方案治疗的患者(300 mg Q2W 或 300 mg QW)显示维持临床反应的最佳效果，而其他剂量方案的疗效以剂量依赖性方式下降。

表 6 总结了 52 周 SOLO CONTINUE 研究的主要和次要终点。

**表 6 SOLO CONTINUE 研究中主要和次要终点结果**

| | **安慰剂** | **度普利尤单抗 300 mg** | | |
|---|---|---|---|---|
| | **N=83** | **Q8W N=84** | **Q4W N=86** | **Q2W/QW N=169** |
| **并列主要终点** | | | | |
| EASI 评分相对母研究基线的百分比变化，在基线与第 36 周之间的 LS 平均变化(SE) | 21.7 (3.13) | 6.8*** (2.43) | 3.8*** (2.28) | 0.1*** (1.74) |
| 基线时 EASI-75 患者在第 36 周时仍达 EASI-75 患者的百分比，n(%) | 24/79 (30.4%) | 45/82* (54.9%) | 49/84** (58.3%) | 116/162*** (71.6%) |
| **关键次要终点** | | | | |
| 在基线时 IGA(0,1)患者子集中，第 36 周时 IGA 反应仍保持在基线的 1 分以内的患者百分比，n(%) | 18/63 (28.6) | 32/64† (50.0) | 41/66** (62.1) | 89/126*** (70.6) |
| 在基线时 IGA(0,1)患者子集中，第 36 周时仍达 IGA(0,1)的患者百分比，n(%) | 9/63 (14.3) | 21/64† (32.8) | 29/66** (43.9) | 68/126*** (54.0) |
| 在基线时峰值瘙痒 NRS≤7 的患者子集中，峰值瘙痒 NRS 自基线至第 35 周增加≥3 分的患者百分比，n(%) | 56/80 (70.0) | 45/81 (55.6) | 41/83† (49.4) | 57/168*** (33.9) |

†P<0.05, *P<0.01, **P<0.001, ***P≤0.0001

在 SOLO CONTINUE 研究中，观察到治疗中出现的 ADA 阳性率随着给药间隔增加而升高的趋势。治疗中出现的 ADA：QW：1.2%、Q2W：4.3%、Q4W：6.0%、Q8W：11.7%。持续超过 12 周的 ADA 反应：QW：0.0%、Q2W：1.4%、Q4W：0.0%、Q8W：2.6%。

*特应性皮炎中的生活质量/患者报告结局*

在单药治疗研究(SOLO1 和 SOLO2)中，第 16 周时，与安慰剂组比较，度普利尤单抗 300 mg Q2W 和 300 mg QW 组分别显著改善了患者报告的症状以及 AD 对睡眠和健康相关生活质量的影响(由 POEM 和 DLQI 总评分衡量)。与安慰剂组相比，从基线至第 16 周，本品给药组中有更多比例患者 POEM 和 DLQI 总分出现有临床意义的降低(每种评分均定义为改善≥4 分)。此外，与安慰剂组相比，第 16 周时，度普利尤单抗组由 HADS 总评分衡量的焦虑和抑郁症状显著减少。在基线 HADS 焦虑或 HADS 抑郁子量表评分≥8 分(焦虑或抑郁的界值)的患者子

集中，与安慰剂组相比，第 16 周时度普利尤单抗组中有更多比例的患者达到 HADS 焦虑和 HADS 抑郁评分<8(见表 7)。

**表 7 第 16 周时度普利尤单抗单药治疗的其他次要终点结果**

| | **单药治疗** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **SOLO1 第 16 周时** | | | **SOLO2 第 16 周时** | | |
| | **安慰剂** | **度普利尤单抗 300 mg Q2W** | **度普利尤单抗 300 mg QW** | **安慰剂** | **度普利尤单抗 300 mg Q2W** | **度普利尤单抗 300 mg QW** |
| ***随机分组的患者数量*** | 224 | 224 | 223 | 236 | 233 | 239 |
| DLQI,自基线的 LS 平均变化 (SE) | -5.3 (0.50) | -9.3[a] (0.40) | -9.0[a] (0.40) | -3.6 (0.50) | -9.3[a] (0.38) | -9.5[a] (0.39) |
| POEM, 自基线的 LS 平均变化 (SE) | -5.1 (0.67) | -11.6[a] (0.49) | -11.0[a] (0.50) | -3.3 (0.55) | -10.2[a] (0.49) | -11.3[a] (0.52) |
| HADS,自基线的 LS 平均变化 (SE) | -3.0 (0.65) | -5.2[b] (0.54) | -5.2[b] (0.51) | -0.8 (0.44) | -5.1[a] (0.39) | -5.8[a] (0.38) |
| | | | | | | |
| ***基线时 DLQI ≥4 的患者数量*** | 213 | 209 | 209 | 225 | 223 | 234 |
| DLQI(改善≥4 分), 应答者百分比 | 30.5% | 64.1%[a] | 58.4%[a] | 27.6% | 73.1%[a] | 62.0%[a] |
| | | | | | | |
| ***基线时 POEM ≥4 的患者数量*** | 223 | 222 | 222 | 234 | 233 | 239 |
| POEM(改善≥4 分), 应答者百分比 | 26.9% | 67.6%[a] | 63.1%[a] | 24.4% | 71.7%[a] | 64.0%[a] |
| | | | | | | |
| ***基线时 HADS 焦虑评分≥8 或 HADS 抑郁评分 ≥8 的患者数量*** | 97 | 100 | 102 | 115 | 129 | 136 |
| 达到 HADS 焦虑和 HADS 抑郁评分<8 的患者,% | 12.4% | 41.0%[a] | 36.3%[b] | 6.1% | 39.5%[a] | 41.2%[a] |

LS = 最小二乘法; SE =标准误

[a] p 值<0.0001 [b] p 值<0.001

在联合 TCS 的研究(CHRONOS)中，第 52 周时，与安慰剂+TCS 组比较，度普利尤单抗 300 mg Q2W+TCS 和度普利尤单抗 300 mg QW+TCS 组分别显著改善了患者报告的症状以及 AD 对睡眠和健康相关生活质量的影响(由 POEM 和 DLQI 总评分衡量)。与安慰剂组相比，从基线至第 52 周，度普利尤单抗 300 mg Q2W+TCS 和 300 mg QW+TCS 给药组中，有更多比例患者 POEM 和 DLQI 总分出现有临床意义的降低(每种评分均定义为改善≥4 分)。此外，与安慰剂+TCS 组相比，第 52 周时，度普利尤单抗 300 mg Q2W+TCS 和 300 mg QW+TCS 组由

HADS 总评分衡量的焦虑和抑郁症状显著减少。在基线时具有 HADS 焦虑或 HADS 抑郁子量表评分≥8 分(焦虑或抑郁的界值)的患者子集的事后分析中，与安慰剂+ TCS 组相比，第 52 周时度普利尤单抗 300 mg Q2W + TCS 和 300mg QW + TCS 组中有更多比例患者达到 HADS-焦虑和 HADS-抑郁评分<8(参见表 8)。

**表 8 CHRONOS 研究中本品伴随 TCS 治疗第 16 周和第 52 周时的其他次要终点结果**

| | **伴随使用 TCS** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **CHRONOS 第 16 周时** | | | **CHRONOS 第 52 周时** | | |
| | **安慰剂** | **度普利尤单抗 300 mg Q2W +TCS** | **度普利尤单抗 300 mg QW +TCS** | **安慰剂 +TCS** | **度普利尤单抗 300 mg Q2W+ TCS** | **度普利尤单抗 300 mg QW+ TCS** |
| ***随机分组的患者数量*** | 315 | 106 | 319 | 264 | 89 | 270 |
| DLQI, 自基线的 LS 平均变化 (SE) | -5.8 (0.34) | -10.0[a] (0.50) | -10.7[a] (0.31) | -7.2 (0.40) | -11.4[a] (0.57) | -11.1[a] (0.36) |
| POEM, 自基线的 LS 平均变化 (SE) | -5.3 (0.41) | -12.7[a] (0.64) | -12.9[a] (0.37) | -7.0 (0.57) | -14.2[a] (0.78) | -13.2[a] (0.45) |
| HADS, 自基线的 LS 平均变化 (SE) | -4.0 (0.37) | -4.9 (0.58) | -5.4[c] (0.35) | -3.8 (0.47) | -5.5[c] (0.71) | -5.9[b] (0.42) |
| | | | | | | |
| ***基线时 DLQI ≥4 的患者数量*** | 300 | 100 | 311 | 254 | 85 | 264 |
| DLQI (改善≥4 分), 应答者百分比 | 43.0% | 81.0 %[a] | 74.3 %[a] | 30.3% | 80.0 %[a] | 63.3 %[a] |
| | | | | | | |
| ***基线时 POEM ≥4 的患者数量*** | 312 | 106 | 318 | 261 | 89 | 269 |
| POEM (改善≥4 分), 应答者百分比 | 36.9% | 77.4 %[a] | 77.4 %[a] | 26.1% | 76.4 %[a] | 64.7 %[a] |
| | | | | | | |
| ***基线时 HADS 焦虑评分≥8 或 HADS 抑郁评分 ≥8 的患者数量*** | 148 | 59 | 154 | 133 | 53 | 138 |
| 达到 HADS 焦虑和 HADS 抑郁评分<8 的患者百分比 | 26.4% | 47.5%[c] | 47.4%[b] | 18.0% | 43.4%[b] | 44.9%[a] |

LS =最小二乘法; SE =标准误

[a] p 值<0.0001

[b] p 值<0.001

[c] p 值<0.05

**中国成人 16 周单药治疗研究（EFC15116）**

在随机化、双盲、安慰剂对照研究 EFC15116 中，评估了度普利尤单抗单药治疗中国中度至重度 AD 成年患者的疗效和安全性。165 名患者以 1：1 比例被随机分配接受度普利尤其单抗 300 mg 皮下注射(SC)每 2 周给药一次(Q2W)，第 1 天接受 600 mg 负荷剂量或者匹配安慰剂 SC Q2W。研究持续时间包括 16 周治疗期和 12 周随访期。

165 名中国患者被随机分配接受度普利尤单抗 (N = 82)或安慰剂(N = 83)。平均年龄为 30.6 岁,平均体重为 68.7 公斤。71.5%的患者是男性，28.5%是女性。所有患者的基线 IGA 评分均≥3。度普利尤单抗组和安慰剂组 IGA 评分=4 的患者比例高于 IGA 评分=3 的患者比例，43.6%为中度 AD（IGA 评分=3），56.4%为重度 AD（IGA 评分=4）。所有患者的 EASI 评分均≥16，EASI 平均评分为 33.2。度普利尤单抗组和安慰剂组所有患者均符合基线峰值瘙痒 NRS 评分≥4，且多数患者（>70%）的基线峰值瘙痒 NRS≥7。每组患者 AD 累及的 BSA 中位数约为 55.0%，且所有患者均符合基线 AD 累及 BSA≥10%。99.4%的病人对外用皮质类固醇治疗反应不充分。平均基线 DLOI 分数为 18.3，平均基线 POEM 分数为 23.3。总体而言，治疗组间所有 AD 评估的基线疾病特征相似，符合中度至重度 AD。

在这项研究中，与安慰剂相比,从基线到第 16 周, 在度普利尤单抗组中，达到 IGA 0 或 1、EASI-75、改善瘙痒 NRS≥4/3 分、EASI-50 和 EASI-90 的患者比例显著增加。与安慰剂相比，随机至度普利尤单抗组的患者在第 2 周瘙痒 NRS 改善≥4 的比例显著增加。与安慰剂组相比，从基线到 16 周，度普利尤单抗组患者在瘙痒 NRS 百分比变化、EASI 评分百分比变化、AD 累及 BSA 的百分比变化、DLQI 变化和 POEM 变化方面取得了显著更大的改善（参见表 9）。

**表 9 - 层级检验程序中主要和选定次要终点的总结 - 意向治疗人群**

| 终点 | 安慰剂 Q2Wa（N=83） | 度普利尤单抗 300 mg Q2W[a]（N=82） | 相比安慰剂的差异（95% CI）[b,c] |
|---|---|---|---|
| 第 16 周达到 IGA 为 0 至 1 分（5 分量表），且较基线降低≥2 分的患者比例 | 4 (4.8%) | 22 (26.8%) | 22.0 (11.37, 32.65) |
| 第 16 周，达到 EASI-75 疗效（EASI 评分较基线降低≥75%）的患者比例 | 12 (14.5%) | 47 (57.3%) | 42.9 (29.75, 55.97) |
| 基线至第 16 周，每日峰值瘙痒 NRS 周平均值降低≥4 分的患者比例 | 4 (4.8%) | 32 (39.0%) | 34.2 (22.69, 45.72) |
| 基线至第 16 周，每日峰值瘙痒 NRS 周平均值降低≥3 分的患者比例 | 8 (9.6%) | 43 (52.4%) | 42.8 (30.26, 55.34) |
| 每日峰值瘙痒 NRS 周平均值从基线到第 16 周的百分比变化 | -21.13 (3.610) | -48.59 (3.026) | -27.46 (-36.927, -17.990) |
| 每日峰值瘙痒 NRS 周平均值从基线到第 16 周的变化 | -1.64 (0.272) | -3.84 (0.237) | -2.20 (-2.920, -1.478) |

| 终点 | 安慰剂 Q2Wa（N=83） | 度普利尤单抗 300 mg Q2W[a]（N=82） | 相比安慰剂的差异（95% CI）[b,c] |
|---|---|---|---|
| EASI 评分从基线到第 16 周的百分比变化 | -39.44 (4.936) | -75.23 (3.879) | -35.79 (-48.249, -23.325) |
| 第 16 周，达到 EASI-50（与基线相比较改善≥50%）的患者比例 | 24 (28.9%) | 58 (70.7%) | 41.8 (27.96, 55.68) |
| 第 16 周，达到 EASI-90（与基线相比较改善≥90%）的患者比例 | 5 (6.0%) | 33 (40.2%) | 34.2 (22.44, 46.00) |
| AD 累及的 BSA 百分比从基线到第 16 周的变化 | -19.25 (2.557) | -37.76 (2.126) | -18.51 (-24.936, -12.091) |
| DLQI 从基线到第 16 周的变化 | -5.06 (0.701) | -10.33 (0.625) | -5.27 (-7.124, -3.421) |
| POEM 从基线到第 16 周的变化 | -4.04 (0.788) | -12.89 (0.685) | -8.85 (-10.915, -6.781) |
| 每日峰值瘙痒 NRS 周平均值从基线到第 2 周的百分比变化 | -4.75 (1.802) | -15.65 (1.818) | -10.90 (-15.904, -5.895) |

a 对于比例相关终点，呈列了达到终点的患者人数（%）。对于所有其他终点，呈列了LS均值（标准误[SE]）。

b 对于比例相关终点，差异为比例差异。对于所有其他终点，差异为 LS 均值差异。

c 所有P值 <0.0001

**特应性皮炎青少年患者**

在 251 例 12 至 17 岁中度至重度特应性皮炎(AD)青少年患者开展多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究(AD-1526)，对度普利尤单抗单药治疗的疗效及安全性进行评价。中度至重度特应性皮炎定义为 AD 病变整体评估中研究者总体评估(IGA)评分≥3（严重程度量级为 0 至 4），湿疹面积和严重程度指数(EASI)评分≥16（范围为 0 至 72），最低受累体表面积(BSA)≥10%。入选本研究的合格患者既往对外用药物疗效不足。

患者接受以下其中一种用药方案：1) 当患者基线体重＜60kg 时，第 1 天度普利尤单抗初始剂量为 400mg（200mg 两次注射），之后为 200mg 每两周一次(Q2W)；当患者基线体重≥60kg 时，第 1 天度普利尤单抗初始剂量为 600mg(300mg 两次注射)，之后为 300mg 每两周一次(Q2W)；2) 无论患者基线体重如何，第 1 天度普利尤单抗初始剂量均为 600mg(300mg 两次注射)，之后为 300mg 每四周一次(Q4W)；3）相匹配的安慰剂。度普利尤单抗给药方式为皮下(SC)注射。如果需要控制无法耐受的症状，在研究者的决定下可允许患者接受补救治疗。将接受补救治疗的患者视为非应答者。

本研究受试者平均年龄为 14.5 岁，中位体重为 59.4kg。其中 41.0%为女性，62.5%为白种人，15.1%为亚洲人，12.0%为黑人。基线时有 46.2%的患者的 IGA 基线评分为 3 分(中度 AD)，53.8%的患者的基线 IGA 为 4 分(重度 AD)。平均 BSA 受累为 56.5%，42.4%的患者既往接受过全身性免疫抑制剂治疗。基线时平均湿疹面积和严重程度指数(EASI)评分为 35.5，基线周平均瘙痒数字评估量表(NRS)为 7.6，基线平均特应性皮炎评分(SCORAD)为 70.3，基线平均患者湿疹自

我评价(POEM)评分为21.0，基线平均儿童皮肤病生活质量指数(CDLQI)为13.6。总计有 92.0%的患者出现至少一种合并过敏病症；65.6%的患者有过敏性鼻炎，53.6%的患者有哮喘，60.8%的患者有食物过敏。并列主要终点为自基线至第 16 周 IGA 为 0 或 1（“清除”或“几乎清除”）且改善至少 2 分的患者比例以及达到 EASI-75（EASI 改善至少 75%）的患者比例。其他评价结局包括自基线至第 16 周达到 EASI-50 或 EASI-90 的受试者比例（EASI 较基线分别至少改善 50%或 90%）、根据峰值瘙痒 NRS 测得的发痒减轻以及 SCORAD 量表的百分比变化。其他次要终点包括自基线至第 16 周 POEM 及 CDLQI 评分的平均变化。

*临床应答*

青少年特应性皮炎研究第 16 周的疗效结果见表 10。

**表 10：青少年特应性皮炎研究第 16 周的度普利尤单抗疗效结果（FAS）**

| | **AD-1526(FAS)[a]** | |
|---|---|---|
| | **安慰剂** | **度普利尤单抗 200 mg (<60 kg)和 300 mg (≥60 kg) Q2W** |
| ***随机化患者*** | 85[a] | 82[a] |
| IGA 0 或 1[b], 应答者百分比 [c] | 2.4% | 24.4% |
| EASI-50,应答者百分比 [c] | 12.9% | 61.0% |
| EASI-75,应答者百分比 [c] | 8.2% | 41.5% |
| EASI-90,应答者百分比 [c] | 2.4% | 23.2% |
| EASI，较基线的 LS 平均变化百分比(+/-SE) | -23.6% (5.49) | -65.9% (3.99) |
| SCORAD，较基线的 LS 平均变化百分比(+/-SE) | -17.6% (3.76) | -51.6% (3.23) |
| 瘙痒 NRS，较基线的 LS 平均变化百分比(+/-SE) | -19.0% (4.09) | -47.9% (3.43) |
| 瘙痒 NRS（改善≥4 分），应答者百分比 [c] | 4.8% | 36.6% |
| BSA 较基线的 LS 平均变化百分比(+/-SE) | -11.7% (2.72) | -30.1% (2.34) |
| CDLQI，较基线的 LS 平均变化 (+/-SE) | -5.1 (0.62) | -8.5 (0.50) |
| CDLQI，（改善≥6 分），应答者百分比 | 19.7% | 60.6% |
| POEM，较基线的 LS 平均变化 (+/-SE) | -3.8 (0.96) | -10.1 (0.76) |
| POEM，（改善≥6 分），应答者百分比 | 9.5% | 63.4% |

[a] 全分析集（FAS）包含所有随机化患者。

[b] 应答者是指 IGA 为 0 或 1（“清除”或“几乎清除”）、0-4 分 IGA 量表下降≥2 分的受试者。

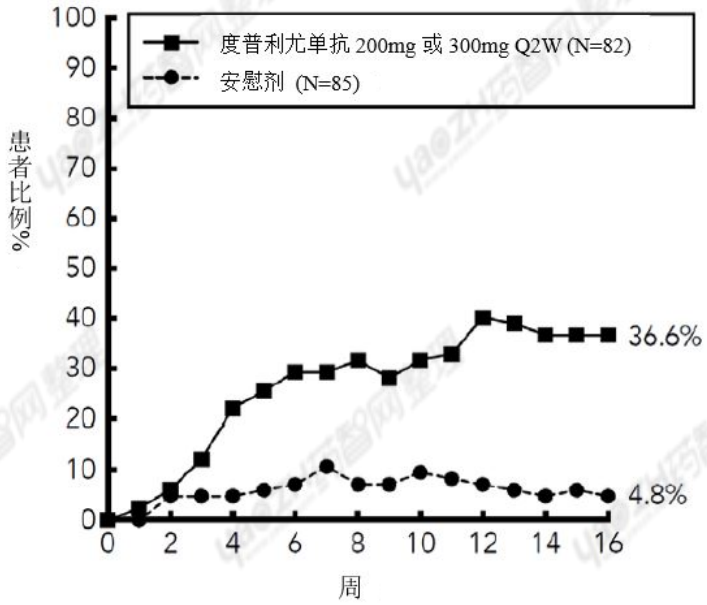
[c] 接受补救治疗或具有缺失数据的患者被视为非应答者（安慰剂组和度普利尤单抗组分别为 58.8%和 20.7%）。

所有的 p 值<0.0001

随机分配至安慰剂组的患者与度普利尤单抗组相比，需要补救治疗（外用皮质类固醇、全身性皮质类固醇、或全身性非类固醇免疫抑制剂）的患者比例更高（分别为 58.8%和 20.7%）。

随机分配至度普利尤单抗组的患者与安慰剂组相比，实现瘙痒 NRS 快速改善（定义为最早可在第 4 周时实现改善≥4 分，名义 p＜0.001）的患者比例明显更高，而且瘙痒 NRS 应答的患者比例在整个治疗期间不断上升（见图 5）。瘙痒 NRS 改善伴随特应性皮炎客观体征得到改善。

**图 5：AD-1526 研究中瘙痒 NRS 改善≥4 分的青少年患者比例 [a] (FAS)[b]**




[a] 在疗效终点主要分析中，接受补救治疗或具有缺失数据的受试者被视为非应答者。

[b] 全分析集（FAS）包括所有随机化受试者。

度普利尤单抗组和安慰剂组相比，第 16 周时患者报告的症状、AD 对睡眠和健康相关生活质量的影响（由 POEM、SCORAD 和 CDLQI 评分衡量）均得到明显改善。

开放性延长研究（AD-1434）评估了参与过既往度普利尤单抗临床试验的中度至重度 AD 青少年患者中度普利尤单抗的长期疗效。本研究所得疗效数据表明，第 16 周出现的临床获益可一直持续至第 52 周。

## 【药理毒理】

### 药理作用

#### 作用机制

度普利尤单抗是一种全人单克隆抗体（IgG4 型），可通过与白介素-4（IL-4）和白介素-13（IL-13）受体复合物共享的 IL-4Rα 亚单位特异性结合而抑制 IL-4 和 IL-13 的信号传导。度普利尤单抗通过 I 型受体抑制 IL-4 信号传导，并通过 II 型受体抑制 IL-4 和 IL-13 信号传导。

炎症是哮喘和特应性皮炎发病机理的重要组成部分。炎症涉及可表达 IL-4Rα 的多种细胞类型（如：肥大细胞、嗜酸粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、上皮细胞、杯状细胞）和炎性介质（如：组胺、类花生酸、白三烯、细胞因子、趋化因子）。利用度普利尤单抗阻断 IL-4Rα，可抑制 IL-4 和 IL-13 细胞因子诱导的炎性反应，

包括：促炎细胞因子、趋化因子、一氧化氮和 IgE 的释放；但度普利尤单抗对哮喘的作用机制尚未明确。

**毒理研究**

**遗传毒性**

尚未开展动物试验评价度普利尤单抗的致突变性。

**生殖毒性**

性成熟小鼠皮下注射剂量高达 200 mg/kg/周的抗 IL-4Rα 同源抗体，未见对生殖器官、月经周期或精子分析等生育力指标的影响。

妊娠食蟹猴从器官生成期开始至分娩，皮下注射抗 IL-4Rα 同源抗体 100 mg/kg/周（以 mg/kg 计，为最大推荐人用剂量 MRHD 的 10 倍）。在出生至 6 月龄胎仔中未见与给药相关胚胎-胎仔毒性或畸形及对形态学、功能或免疫学发育的不良影响。

**致癌性**

尚未开展动物试验评价度普利尤单抗的致癌性。

**【药代动力学】**

吸收

单次皮下(SC)注射 75-600 mg 剂量的本品后，达到血清峰浓度的中位时间为 3-7 天。通过群体药代动力学(PK)分析确定，皮下注射给药后，估计本品的绝对生物利用度为 64%。

起始给药剂量 600mg，随后每两周给药 300mg，第 16 周达到稳态浓度。在所有临床试验中，每两周给予 300 mg 剂量，稳态谷浓度平均值±SD 范围为 73.3±40.0 mcg/mL 至 79.9±41.4 mcg/mL。

分布

通过群体 PK 分析估计本品的分布容积大约为 4.6L，表明本品主要分布在血管系统中。

生物转化

未进行特定的代谢研究，因为本品是一种蛋白质。预期本品会降解为小肽和单个氨基酸。

消除

本品可通过平行线性和非线性途径消除。在较高浓度下，本品主要通过非饱

和的蛋白水解途径进行消除，而在较低浓度时，非线性饱和 IL-4Rα 靶点介导的消除占优势。在末次稳态剂量给药后，通过群体 PK 分析估计，300mg Q2W 方案度普利尤单抗浓度降至低于检测下限的中位时间为 10 周，300mg QW 方案为 13 周。

线性/非线性

由于非线性清除，以浓度一时间曲线下面积测量的本品暴露随着单次皮下注射剂量的增加(75mg-600mg)以高于剂量增加比例的方式增加。

特殊人群

*性别*

通过群体 PK 分析确定，未发现性别对本品全身暴露有任何临床有意义的影响。

*老年患者*

在 2 期剂量范围研究或 3 期安慰剂对照研究中，共有 1472 例特应性皮炎患者接受本品治疗，其中共有 67 例患者年龄在 65 岁或以上。虽然老年患者和年轻特应性皮炎成人患者之间的安全性或有效性没有差异，65 岁及以上的患者人数不足以确定是否与年轻患者的反应不同。

通过群体 PK 分析确定，未发现年龄对本品全身暴露有任何临床有意义的影响。然而，本分析中仅有 61 例 65 岁以上的患者。

*种族*

通过群体 PK 分析确定，未发现种族对本品全身暴露有任何临床有意义的影响。

*肝损害*

作为单克隆抗体，本品预期不会发生显著的肝脏消除。未进行临床研究评估肝损害对本品药代动力学的影响。

*肾损害*

作为单克隆抗体，本品预期不会发生显著的肾脏消除。未进行临床研究评估肾损害对本品药代动力学的影响。群体 PK 分析未发现轻度或中度肾损害对本品全身暴露有临床意义的影响。本品在严重肾损害患者中的资料非常有限。

*体重*

在体重较高的受试者中本品谷浓度较低，对疗效未产生有意义的影响。

*免疫原性*

度普利尤单抗高滴度抗体的产生伴有血清度普利尤单抗浓度降低。少数具有高抗体滴度的受试者未检测到血清度普利尤单抗浓度。

*儿科人群*

当 12 至 17 岁特应性皮炎青少年患者接受 200mg(小于 60 kg)或 300mg (≥60kg) 每两周一次给药(Q2W)时，度普利尤单抗稳态谷浓度均值±SD 为 54.5±27.0 mcg/mL。

*中国药代动力学数据*

在中国健康成人受试者中单次皮下注射本品 200 mg、300 mg 和 600 mg 后，达到血清峰浓度的中位时间为 7-8.5 天。血清中功能性度普利尤单抗的平均最大浓度（$C_{max}$）分别为 25.4、37.2 和 77.3 mcg/mL，随剂量近似成比例增加。AUC 和 $AUC_{last}$ 以大于剂量比例的方式增加，AUC 的平均值分别为 425，807 和 2150 mcg·day/mL，$AUC_{last}$ 的平均值分别为 402, 792 和 2110 mcg·day/mL。

**【贮藏】**

于 2~8℃避光、密封贮藏，避免冷冻。

运输过程中：冷藏储存（2～8℃），注射器应保存在包装盒内，不能进行冷冻。

患者使用时：通常情况下需冷藏储存（2～8℃）。如有特殊需要，可在常温（＜25℃）条件下储存 14 天，须避光保存，且不可再返回冷藏储存（2～8℃）。如果在 14 天内没有使用或储存温度超过 25℃应丢弃。

**【包装】**

2mL(300mg)或 1.14mL(200mg)溶液装于带有一个固定不锈钢针头的预充式注射器（1 型透明玻璃）中，预充式注射器带有针头防护的安全装置。

包装规格为 1 支/盒和 2 支/盒。

**【有效期】**

36 个月。

**【执行标准】**

300 mg (2.0 mL)/支（预充式注射器）: JS20190073

200mg (1.14 mL)/支（预充式注射器）: JS20210026

**【批准文号】**药品批准文号

300mg(2.0mL): S20200017
200mg(1.14mL): 国药准字 SJ20210024

**【上市许可持有人】**

名称： Sanofi-aventis groupe

注册地址：54, rue La Boétie, 75008 Paris, France

**【生产企业】**

企业名称：Sanofi Winthrop Industrie

生产地址：1051 Boulevard Industriel, 76580 Le Trait, France

**【境内联系机构】**

名称：赛诺菲（中国）投资有限公司

地址：北京市朝阳区建国路 112 号 7 层

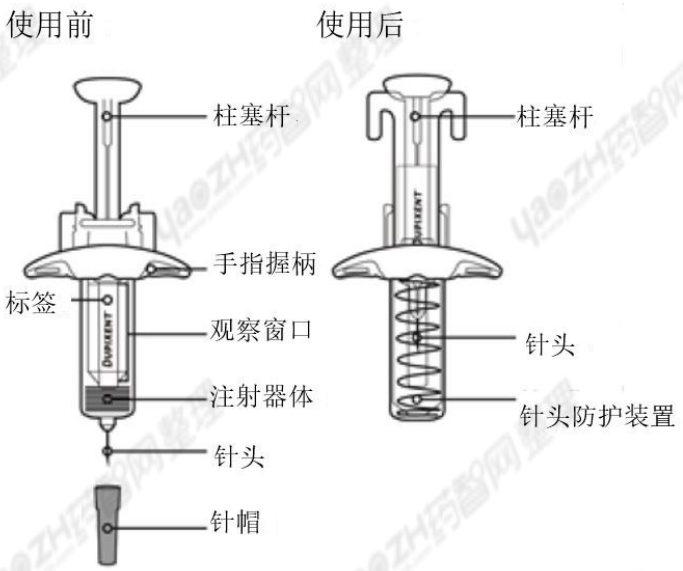
产品咨询电话：800(400)-820-8884

# 度普利尤单抗注射液 200mg 和 300mg

# (带有针头防护装置的预充式注射器)使用说明

使用本品之前请仔细阅读该说明书的全部内容，因为该说明书中包含重要的用药信息。

图 1　带有针头防护装置的预充式注射器的示意图




**重要信息**

- 该装置为一次性使用的预充式注射器，含有 200mg 或 300mg 用于注射至皮肤下的度普利尤单抗(皮下注射)。除非您的医疗卫生专业人员对您进行过培训，否则您不得尝试自行或给他人注射本品。12 岁及以上青少年使用本品时，建议由成人实施给药或在成人监督下用药。使用注射器之前，请仔细阅读所有使用说明。
- 咨询您的医疗卫生专业人员您需要多长时间注射一次药物。
- 要求您的医疗卫生专业人员在首次注射前向您展示正确使用注射器的方法。
- 每次注射更换注射部位。
- 如果注射器掉落在坚硬的表面上或损坏，**请勿**使用注射器。
- 如果针帽缺失或未牢固连接，**请勿**使用注射器。
- 在准备好注射之前，**请勿**触碰柱塞杆。
- **请勿**透过衣服注射。
- **请勿**去除注射器中的气泡。
- 为防止意外的针头损伤，每个预充式注射器都有一个针头防护装置，在您注射后，针头防护装置会自动启动以覆盖针头。
- **请勿**回拉柱塞杆。

- **请勿**重复使用注射器。

**如何存储度普利尤单抗**

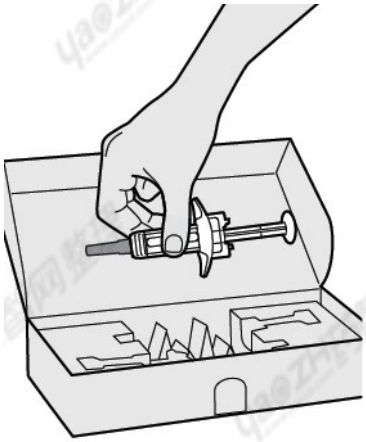
- 将注射器置于儿童无法接触的地方。
- 将未使用的注射器存放于原包装盒内，并在 2℃-8℃条件下存放于冰箱中。
- **请勿**将度普利尤单抗于室温(<25℃)下保存超过 14 天。如果您需要从冰箱中永久取出包装盒，请在外包装盒上的空白处记录取出日期，并在 14 天内使用度普利尤单抗。
- 任何时候**请勿**振摇注射器。
- **请勿**加热注射器。
- **请勿**冷冻注射器。
- **请勿**将注射器置于阳光直射的地方。

**第 1 步：取出注射器**

握住注射器主体中部，从包装盒中取出注射器。

⚠ **在准备好注射之前，请勿拔下针帽。**

⚠ **如果注射器掉落到坚硬的表面或损坏，请勿使用。**



**第 2 步：准备**

确保您有以下几件物品：

- 度普利尤单抗预充式注射器
- 1 块酒精擦拭片*
- 1 个棉球或纱布*
- 防刺穿容器*(请参阅步骤 12)

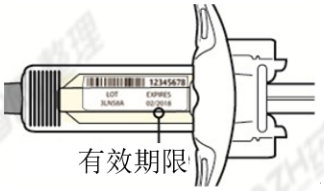
**不包含在包装盒内的物品*

**看标签：**

- 检查有效期限。
- 检查是否为正确的产品和剂量。

⚠ **如果有效期限已过，请勿使用注射器。**

⚠ **请勿将本品于室温下放置超过 14 天。**

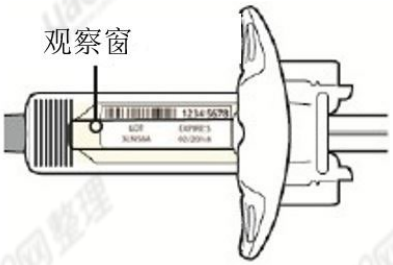



**第 3 步：检查**

通过注射器的观察窗观察药物：检查液体是否为透明无色至浅黄色。

注意：您可能会看到气泡，此为正常现象。

⚠ **如果液体变色或浑浊，或含有块状物或颗粒，请勿使用注射器。**




**第 4 步：等待 30 分钟（200mg 规格）或 45 分钟（300mg 规格）**







将本品 200mg 注射器置于平坦表面上至少 30 分钟，使其自然达到室温。

将本品 300mg 注射器置于平坦表面上至少 45 分钟，使其自然达到室温。

**请勿在微波炉、热水中或阳光直射下加热注射器。**

**请勿将注射器置于阳光直射的地方。**

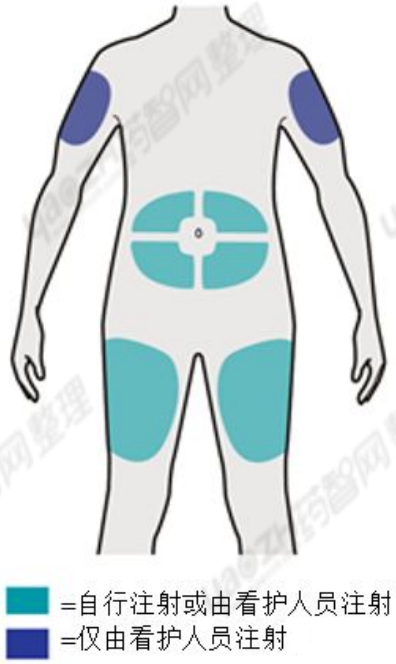
**请勿将度普利尤单抗于室温下放置超过 14 天。**

**第 5 步：选择**

选择注射部位。

- 可以注射至大腿或腹部(肚子)，肚脐周围 5 厘米之内的区域除外。
- 如果别人给您注射，也可以注射至您的上臂。
- 每次注射更换部位。

**请勿注射至脆弱、损伤或有瘀伤或疤痕的皮肤上。**




**第 6 步：清洁**

清洗您的双手。

用酒精擦拭片清洁注射部位。

注射前让皮肤干燥。

**注射前请勿再次触摸注射部位或吹干注射部位。**



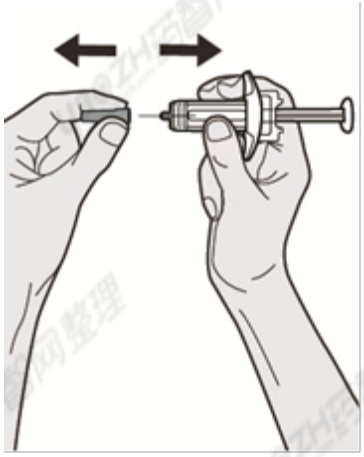
**第 7 步：拉**

手持注射器体中部，针头置于背离您的方向，并拔下针帽。

**请勿将针帽重新盖上。**

**请勿触碰针头。**

取下针帽后立即注射药物。



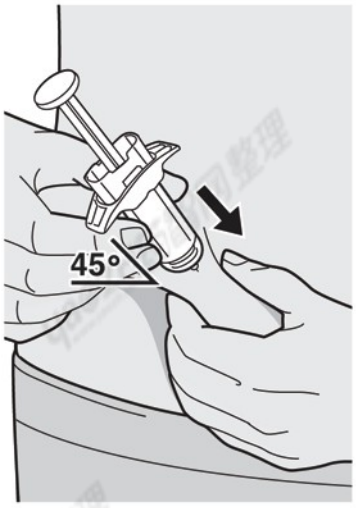
**第 8 步：捏**

如图所示，在注射部位捏起一道皮肤。



**第 9 步：插入**

将针头以大约 45º 的角度完全插入捏起的皮肤处。




**第 10 步：推**

放松捏起的部位。

将柱塞杆缓慢且匀速地向下推，直至将注射器排空。

*注意：您会感觉到一些阻力，此为正常现象。*



**第 11 步：释放和拔出**

松开拇指并释放柱塞杆，直至针头防护装置包裹针头，然后从注射部位取下注射器。

若出血，可以用棉球或纱布轻轻按住注射部位。。

**请勿将针帽重新盖上。**

**注射后，请勿摩擦注射部位皮肤。**



**第 12 步：处置**

将注射器和针帽置于防刺穿容器中。

**请勿将针帽重新盖上。**

始终将容器置于儿童不易接触的地方。


针帽
注射器