核准日期：2020 年 6 月 17 日
修改日期：2021 年 9 月 7 日
2022 年 2 月 18 日
2023 年 5 月 26 日
2023 年 9 月 19 日
2023 年 9 月 26 日
2023 年 11 月 14 日
2024 年 6 月 13 日
2024 年 9 月 26 日
2024 年 9 月 30 日
2025 年 1 月 23 日
2025 年 1 月 24 日
2025 年 7 月 11 日
2026 年 2 月 25 日
2026 年 11 月 03 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】

特应性皮炎

本品用于治疗外用药控制不佳或不建议使用外用药的 6 个月及以上儿童和成人中重度特应性皮炎。本品可与或不与外用糖皮质激素联合使用。

结节性痒疹

本品用于治疗适合系统治疗的中度至重度结节性痒疹的成人患者。

哮喘

本品适用于 6 岁及以上儿童和成人哮喘患者的维持治疗，其中包括：

1）经中-高剂量吸入性糖皮质激素（ICS）联合其他哮喘控制药物治疗后仍控制不佳的伴有 2 型炎症（以嗜酸性粒细胞增加和/或呼出气一氧化氮（FeNO）升高为特征）的哮喘患者；

2）口服糖皮质激素依赖性的哮喘患者。

慢性阻塞性肺疾病

本品用于吸入性糖皮质激素（ICS）、长效β2 受体激动剂（LABA）和长效抗胆碱能药物（LAMA）三联治疗，或如果 ICS 不适用时 LABA/LAMA 二联治疗未控制的以血嗜酸性粒细胞升高为特征的慢性阻塞性肺疾病成人患者维持治疗。

大疱性类天疱疮

本品用于治疗大疱性类天疱疮的成人患者。

慢性鼻窦炎伴鼻息肉

本品与鼻用糖皮质激素联合使用，治疗经系统性糖皮质激素和/或手术治疗无法充分控制疾病的慢性鼻窦炎伴鼻息肉（CRSwNP）12 岁及以上青少年和成人患者。

【规格】

300 mg（2.0 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

特应性皮炎

成人

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

儿童（6 个月-17 岁）

6 个月至 17 岁儿童患者的推荐剂量详见表 1。

表 1：6 个月至 5 岁和 6-17 岁儿童特应性皮炎患者的度普利尤单抗注射液皮下给药剂量

6 个月至 5 岁儿童患者的给药剂量		
体重	**初始剂量 [a] 和后续给药***	
5 kg 至小于 15 kg	200 mg （一剂 200 mg 注射液）Q4W	
15 kg 至小于 30 kg	300 mg （一剂 300 mg 注射液）Q4W	
6-17 岁儿童患者的给药剂量		
体重	**初始剂量**	**后续给药***
15 kg 至小于 30 kg	600 mg （两剂 300 mg 注射液）	300 mg Q4W
30 kg 至小于 60 kg	400 mg （两剂 200 mg 注射液）	200 mg Q2W
60 kg 及以上	600 mg （两剂 300 mg 注射液）	300 mg Q2W

[a] 在 6 个月至 5 岁的特应性皮炎儿童患者中，不推荐使用初始负荷剂量。
*Q2W – 每两周一次；Q4W – 每四周一次

本品可与或不与外用糖皮质激素联合使用。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。

结节性痒疹

推荐成人患者使用本品的初始剂量为 600 mg（300 mg 注射两次），继以每两周一次（Q2W）给予 300 mg。

本品可与或不与外用糖皮质激素联合使用。

结节性痒疹临床试验数据适用于接受长达 24 周治疗的患者。本品治疗结节性痒疹 24 周后无效的患者应考虑停止治疗。

哮喘

成人和青少年（12 岁及以上）

12 岁及以上成人和青少年患者的推荐剂量详见表 2。

表 2：12 岁及以上成人和青少年哮喘患者的度普利尤单抗注射液皮下给药剂量

初始剂量	后续给药*
400 mg（两剂 200 mg 注射液）	200 mg Q2W
口服糖皮质激素依赖性哮喘患者或合并中重度特应性皮炎患者的剂量	
600 mg（两剂 300 mg 注射液）	300 mg Q2W

*Q2W – 每两周一次

儿童（6-11 岁）

6-11 岁儿童哮喘患者的推荐剂量详见表 3。

表 3：6-11 岁儿童哮喘患者的度普利尤单抗注射液皮下给药剂量

体重	初始剂量[a]和后续给药[*]
15 kg 至小于 30 kg	300 mg Q4W
30 kg 及以上	200 mg Q2W

[a] 对于 6 至 11 岁儿童哮喘患者，不推荐使用初始负荷剂量。
[*] Q2W – 每两周一次；Q4W – 每四周一次

对于合并中重度特应性皮炎的 6 至 11 岁儿童哮喘患者的推荐剂量参见表 1，该推荐剂量包括了初始负荷剂量。

慢性阻塞性肺疾病

推荐成人患者使用本品 300 mg，每两周给药一次（Q2W）。

本品用于长期治疗。尚未研究用药超过 52 周的情况。经本品治疗 52 周后仍无效的 COPD 患者，应考虑对其停止治疗。

大疱性类天疱疮

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

本品应与口服糖皮质激素联合使用，当病情得到控制时，可逐渐减少口服糖皮质激素的用量，随后可继续本品单药治疗。如果复发，可根据医学建议增加口服糖皮质激素治疗。

慢性鼻窦炎伴鼻息肉

推荐成人和 12 岁及以上青少年患者使用本品 300 mg，每两周给药一次（Q2W）。

本品用于长期治疗。经本品治疗 24 周后仍无效的 CRSwNP 患者，应考虑对其停止治疗。一些治疗初期部分缓解的患者在持续治疗超过 24 周后可能会有改善。

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。

每支预充式注射器仅供一次性使用。

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

对于初始剂量为 600 mg 的适应症，应在不同的注射部位接连注射两次 300 mg 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。12 岁及以上青少年使用度普利尤单抗时，建议由成人实施给药或在成人监督下用药。在 12 岁以下儿童中，应由看护人员给药。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

每两周一次给药的患者错过一次给药时，在计划给药日后 7 天内补充给药，然后恢复原先的给药计划；如未能在计划给药日期后 7 天内完成补充给药，等待至下一个计划给药时点给药。

每四周一次给药的患者错过一次给药时，在计划给药日后 7 天内补充给药，然后恢复原先的给药计划；如未能在计划给药日期后 7 天内完成补充给药，补充注射后重新建立新的给药计划。

特殊人群

老年患者

对于老年患者（≥65 岁），不建议调整剂量（见【临床药理】）。

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【临床药理】）。

肝损伤

尚无本品在肝功能损害患者中的数据（见【临床药理】）。

体重

不建议对 12 岁及以上成人和青少年哮喘患者、特应性皮炎成人患者、结节性痒疹成人患者、慢性阻塞性肺疾病成人患者、大疱性类天疱疮成人患者或慢性鼻窦炎伴鼻息肉成人患者根据体重调整剂量（见【临床药理】）。

6 个月至 17 岁特应性皮炎患者的推荐维持剂量为 200 mg Q4W（5 kg 至小于 15 kg），300 mg Q4W（15 kg 至小于 30 kg），200 mg Q2W（30 kg 至小于 60 kg）和 300 mg Q2W（60 kg 及以上）（见表 1）。

6 至 11 岁哮喘患者的推荐维持剂量为 300 mg Q4W（15 kg 至小于 30 kg）和 200 mg Q2W（30 kg 及以上）（见表 3）。

【不良反应】

安全性特征概要

在特应性皮炎、哮喘和慢性鼻窦炎伴鼻息肉中，最常见的不良反应是注射部位反应（包括红斑、水肿、瘙痒、疼痛和肿胀）、结膜炎、过敏性结膜炎、关节痛、口腔疱疹和嗜酸性粒细胞增多。在慢性阻塞性肺疾病和其它适应症中报告的另外的不良反应为注射部位淤青。在慢性阻塞性肺疾病中报告的另外的不良反应为注射部位硬化、注射部位皮疹和注射部位皮炎。报告了血清病、血清病样反应、速发过敏反应和溃疡性角膜炎罕见病例（见【注意事项】）。

不良反应列表

下表 4 所列的本品安全性数据主要来源于在特应性皮炎、哮喘和慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者中进行的 12 项随机、安慰剂对照的临床研究。这些研究涉及在对照期接受度普利尤单抗治疗的 4,206 例患者，和接受安慰剂治疗的 2,326 例患者，体现了本品的整体安全性特征。

表 4 中列出了按系统器官分类和频率划分的在临床试验和/或上市后经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）、不详（根据现有数据无法估算）。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 4 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* 口腔疱疹*

血液及淋巴系统疾病	常见	嗜酸性粒细胞增多
免疫系统疾病	偶见 罕见	血管性水肿# 速发过敏反应 血清病反应 血清病样反应
眼器官疾病	常见 偶见 罕见	过敏性结膜炎* 角膜炎*# 睑缘炎*† 眼部瘙痒*† 干眼*† 溃疡性角膜炎*†#
皮肤及皮下组织疾病	偶见	面部皮疹#
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	常见	关节痛#
全身性疾病及给药部位各种反应	常见	注射部位反应（包括红斑、水肿、瘙痒、疼痛、肿胀和淤青）

*眼器官疾病和口腔疱疹主要发生在特应性皮炎研究中。

† 在特应性皮炎研究中，眼部瘙痒、睑缘炎和干眼的频率为常见，溃疡性角膜炎为偶见。

#来自上市后报告。

特定不良反应描述

超敏反应

本品给药后有速发过敏反应、血管性水肿和血清病/血清病样反应病例报告（见【注意事项】）。

结膜炎和角膜炎相关事件

在特应性皮炎研究中，与安慰剂相比，接受本品治疗的特应性皮炎患者出现结膜炎和角膜炎的频率升高。大部分患者的结膜炎或角膜炎在治疗期间痊愈或好转。在为期 5 年的长期开放性延长（OLE）特应性皮炎研究（AD-1225）中，结膜炎和角膜炎的发生率与在安慰剂对照特应性皮炎研究中度普利尤单抗组的相似。在大疱性类天疱疮患者中，度普利尤单抗组中结膜炎和角膜炎相关事件的发生率分别为 7.5%和 3.8%，安慰剂组为 0%和 0%。在慢性鼻窦炎伴鼻息肉和结节性痒疹患者中，度普利尤单抗组的结膜炎发生率高于安慰剂组，但低于特应性皮炎患者中观察到的结果。在慢性鼻窦炎伴鼻息肉和结节性痒疹开发项目中未报告角膜炎病例。在哮喘和慢性阻塞性肺疾病患者中，度普利尤单抗组和安慰剂组的结膜炎和角膜炎发生频率均较低且水平相似。（见【注意事项】）。

疱疹性湿疹

在 16 周特应性皮炎的单药治疗成人研究中，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+外用糖皮质激素（TCS）成人研究中，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%。此发生率在 5 年的长期 OLE 研究（AD-1225）中保持稳定。

感染

在 16 周特应性皮炎的单药治疗成人研究中，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 成人研究中，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。严重感染的发生率在5年的长期OLE研究（AD-1225）中保持稳定。

在结节性痒疹临床研究的安全性汇总数据中，与安慰剂组相比，没有观察到度普利尤单抗组总体感染发生率增加。在安全性汇总数据中，度普利尤单抗组和安慰剂组报告严重感染的患者比例均为 1.3%。

在哮喘临床研究的安全性汇总数据中，与安慰剂组相比，没有观察到度普利尤单抗组总体感染发生率增加。在 24 周安全性汇总数据中，度普利尤单抗组和安慰剂组分别有 1.0%和 1.1%的患者发生严重感染。在 52 周 QUEST 研究中，度普利尤单抗组和安慰剂组分别有 1.3%和 1.4%的患者报告严重感染。

在慢性阻塞性肺疾病临床研究的安全性汇总数据中，与安慰剂组相比，没有观察到度普利尤单抗组总体感染发生率增加。度普利尤单抗组和安慰剂组分别有4.9%和 4.8%报告严重感染。

在大疱性类天疱疮临床研究中，与安慰剂组相比，没有观察到度普利尤单抗组总体感染发生率增加。度普利尤单抗治疗组和安慰剂组分别有 7.5%和 7.5%的患者报告严重感染。

在慢性鼻窦炎伴鼻息肉临床研究的安全性汇总数据中，与安慰剂组相比，没有观察到度普利尤单抗组感染总体发生率增加。在为期 52 周的 SINUS-52 研究中，度普利尤单抗组和安慰剂组分别有 1.3%和 1.3%报告严重感染。

嗜酸性粒细胞增多

在特应性皮炎、哮喘、慢性阻塞性肺疾病和慢性鼻窦炎伴鼻息肉中，本品治疗患者和安慰剂治疗患者相比，嗜酸性粒细胞计数较基线的平均初始增长更高。在研究治疗期，嗜酸性粒细胞计数下降到接近基线水平，并且在哮喘开放性扩展研究（TRAVERSE）中恢复至基线水平。在长期 OLE 研究 （AD-1225）中，至第 20 周，平均血嗜酸性粒细胞水平降至基线以下，并且维持长达 5 年。与安慰剂相比，结节性痒疹研究（PRIME 和 PRIME2）中未观察到平均血嗜酸性粒细胞计数增加。在研究（BOREAS 和 NOTUS）治疗期间，血嗜酸性粒细胞平均值和中位数在慢性阻塞性肺疾病患者中下降至接近基线或保持低于基线水平。

在研究 ADEPT 中接受度普利尤单抗治疗的大疱性类天疱疮患者中，所有患

者均接受了口服糖皮质激素（OCS）背景治疗，研究治疗期间平均和中位嗜酸性粒细胞降低并保持低于基线水平。

据报告，度普利尤单抗治疗患者治疗中出现的嗜酸性粒细胞增多（≥5,000 细胞/mcL）的比例＜3%，安慰剂治疗患者<0.5%（SOLO1，SOLO2，AD-1021，DRI12544，QUEST 和 VOYAGE；SINUS-24 和 SINUS-52，PRIME 和 PRIME2；TREET A 部分和 B 部分；BOREAS 和 NOTUS）（见【注意事项】）。

在研究 ADEPT 中，1.9%的安慰剂治疗患者报告了治疗中出现的嗜酸性粒细胞增多（≥5,000 个细胞/mcL），度普利尤单抗治疗患者未报告。

在研究 AD-1539 中，8.4%的度普利尤单抗治疗患者报告了治疗中出现的嗜酸性粒细胞增多（≥5,000 细胞/ mcL），安慰剂治疗患者未报告，中位嗜酸性粒细胞计数在治疗期结束时降至基线以下。

心血管血栓栓塞事件

在患有特应性皮炎的受试者中开展的 1 年安慰剂对照试验（CHRONOS）中，度普利尤单抗+ TCS 300 mg Q2W 组、度普利尤单抗+ TCS 300 mg QW 组和安慰剂+ TCS 组的心血管血栓栓塞事件（心血管死亡、非致死性心肌梗死和非致死性卒中）发生率分别为 0.9%（1 例）、0.0%（0 例）和 0.3%（1 例）。

在慢性阻塞性肺疾病受试者中开展的为期 1 年的安慰剂对照试验（BOREAS 和 NOTUS）中，度普利尤单抗组和安慰剂组分别报告了 7 例（0.7%）和 16 例（1.7%）心血管血栓栓塞事件（心血管死亡、非致死性心肌梗死和非致死性卒中）。

在大疱性类天疱疮成人受试者中开展的为期 52 周的安慰剂对照试验（ADEPT）中，度普利尤单抗组和安慰剂组分别报告了 0 例（0.0%）和 1 例（1.9%）心血管血栓栓塞事件（心血管死亡、非致死性心肌梗死和非致死性卒中）。

在慢性鼻窦炎伴鼻息肉成人受试者中开展的为期 24 周的安慰剂对照试验（SINUS-24）中，度普利尤单抗组和安慰剂组分别报告了 1 例（0.7%）和 0 例（0.0%）心血管血栓栓塞事件（心血管死亡、非致死性心肌梗死和非致死性卒中）。

在慢性鼻窦炎伴鼻息肉成人受试者中开展的为期 1 年的安慰剂对照试验（SINUS-52）中，任一治疗组都没有报告心血管血栓栓塞事件（心血管死亡、非致死性心肌梗死和非致死性卒中）。

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。

特应性皮炎、哮喘和慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者按 300 mg Q2W 给药方案使用度普利尤单抗 52 周，约 5%的患者产生度普利尤单抗 ADA；约 2%出现持续性

ADA 反应，约 2%有中和抗体。在接受度普利尤单抗 300 mg Q2W 24 周的结节性痒疹成人患者、接受度普利尤单抗 200 mg Q2W、200 mg Q4W 或 300 mg Q4W 16 周的特应性皮炎儿童患者（6 个月-11 岁）和接受度普利尤单抗 100 mg Q2W 或 200 mg Q2W 52 周的哮喘儿童患者（6-11 岁）中观察到了相似的结果。在长期 OLE 研究（AD-1225）中，接受度普利尤单抗治疗长达 5 年的特应性皮炎成人患者中观察到相似的 ADA 反应。

特应性皮炎青少年患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%出现持续 ADA 反应，大约 5%有中和抗体。

哮喘患者接受度普利尤单抗 200 mg Q2W 给药方案，持续 52 周，约有 9%产生抗度普利尤单抗抗体；约 4%出现持续 ADA 反应，约 4%有中和抗体。

接受度普利尤单抗 300 mg Q2W 治疗 52 周的慢性阻塞性肺疾病患者，约有 8%的患者产生抗度普利尤单抗抗体；约 3%的患者出现持续 ADA 反应，约 3%的患者出现中和抗体。

接受度普利尤单抗 300 mg Q2W 治疗长达 52 周的大疱性类天疱疮患者中，约有 4%的患者产生抗度普利尤单抗抗体；无患者出现持续 ADA 反应，约 4%的患者出现中和抗体。

在安慰剂组中，无论年龄或人群如何，最多 7%的患者出现度普利尤单抗抗体阳性；最多 3%出现持续性 ADA 反应，最多 2%有中和抗体。

在接受度普利尤单抗和安慰剂的受试者中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【临床药理】）。

按照批准给药方案接受度普利尤单抗的患者中，少于 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

特应性皮炎临床试验中，在 6 个月-5 岁和 6-11 岁儿童患者以及 12 至 17 岁青少年中观察到的安全性特征与成人相似。

青少年特应性皮炎患者（12-17 岁）

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。

儿童特应性皮炎患者（6-11 岁）

研究 AD-1652 纳入了 367 例 6-11 岁重度特应性皮炎患者，对度普利尤单抗的安全性进行了评估。度普利尤单抗+TCS 直至第 16 周的安全性特征与特应性皮炎成人及青少年患者研究中的安全性特征相似。在儿童和青少年中观察到的度普利尤单抗的长期安全性特征与在特应性皮炎成人患者中观察到的特征一致。

儿童特应性皮炎患者（6 个月-5 岁）

在一项纳入了 161 例 6 个月至 5 岁中度至重度特应性皮炎受试者的研究中，评估了度普利尤单抗联合 TCS 治疗的安全性（AD-1539）。度普利尤单抗联合 TCS 在这些受试者中直至第 16 周的安全性特征与特应性皮炎成人和儿童受试者（6-17 岁）研究中所观察到的安全性特征相似。

特应性手足皮炎

以 27 例 12 至 17 岁中度至重度特应性手足皮炎儿童患者为试验对象开展研究（AD-1924），对度普利尤单抗安全性进行了评估。截至第 16 周，度普利尤单抗在这些患者中的安全性特征与成人和 6 月龄及以上儿童中度至重度 AD 患者研究中的安全性特征一致。

哮喘

青少年患者（12-17 岁）

为期 52 周的 QUEST 研究共纳入了 107 例 12-17 岁青少年哮喘患者，观察到的安全性特征与成人的安全性特征相似。

在中重度哮喘的开放性扩展研究（TRAVERSE）中共纳入了 89 例青少年患者，对度普利尤单抗的长期安全性进行了评估。在本研究中，患者随访长达 96 周。TRAVERSE 研究中度普利尤单抗的安全性特征与在 52 周的哮喘关键性研究（QUEST）中观察到的安全性特征一致。

儿童患者（6-11 岁）

为期 52 周的 6-11 岁中重度儿童哮喘研究（VOYAGE）共纳入 408 例 6-11 岁中重度哮喘儿童患者。除蠕虫感染外，6-11 岁儿童患者中观察到的安全性特征与 12 岁以上及以上青少年和成人的安全性特征相似。度普利尤单抗组 2.2%（6 例受试者）和安慰剂组 0.7%（1 例受试者）报告蠕虫感染；大多数病例为蛲虫病，度普利尤单抗组 1.8%（5 例受试者）报告，安慰剂组未报告；另有度普利尤单抗组中报告 1 例蛔虫病事件。所有蠕虫感染事件均为轻度至中度，患者在抗蠕虫治疗后恢复，未终止度普利尤单抗治疗。

在 6-11 岁中重度哮喘儿童中，度普利尤单抗组 6.6%的患者和安慰剂组 0.7%

的患者报告了嗜酸性粒细胞增多（血嗜酸性粒细胞≥3,000 个细胞/mcL 或被研究者视为不良事件）。大多数嗜酸性粒细胞增多事件为轻度至中度，且不伴临床症状。这些事件为一过性，随时间推移减少，且未导致度普利尤单抗治疗终止。

在一项开放性扩展研究（EXCURSION）中评估了度普利尤单抗在 6 至 11 岁中重度哮喘患者中的长期安全性，这些患者既往参加了 VOYAGE 研究。在 365 例进入 EXCURSION 研究的患者中，350 例在 EXCURSION 研究中完成了度普利尤单抗 52 周治疗，228 例在 VOYAGE 和 EXCURSION 研究中累计完成了度普利尤单抗 104 周治疗。度普利尤单抗在 EXCURSION 研究中的长期安全性特征与在 52 周的哮喘关键性研究（VOYAGE）中的安全性特征一致。

长期安全性

特应性皮炎

在度普利尤单抗+TCS（CHRONOS）研究中，成人特应性皮炎患者 52 周中的安全性特征与在第 16 周观察到的安全性特征一致。在一项开放性延长研究（AD-1434）中评估了度普利尤单抗在 6 个月至 17 岁中重度特应性皮炎患者中的长期安全性。随访至第 52 周的患者中度普利尤单抗的安全性特征与 AD-1526、AD-1652 和 AD-1539 研究中在第 16 周时观察到的安全性特征相似。在儿童和青少年中观察到的度普利尤单抗的长期安全性特征与在特应性皮炎成人患者中观察到的特征一致。

在一项三期、多中心、开放性延长（OLE）研究（AD-1225）中，在 2,677 名中度至重度 AD 成人中评估了度普利尤单抗重复给药的长期安全性，300 mg 每周给药（99.7%），其中 179 名成人完成了至少 260 周的研究治疗。本研究中观察到的 5 年的长期安全性特征与对照研究中观察到的度普利尤单抗安全性特征基本一致。

哮喘

在为期 96 周的长期安全性研究（TRAVERSE）中，度普利尤单抗的安全性特征与在 52 周的哮喘关键性研究（QUEST）中观察到的安全性特征一致。

在为期 52 周的长期安全性研究（EXCURSION）中，度普利尤单抗在 6 至 11 岁儿童哮喘患者中的安全性特征与在 52 周的哮喘关键性研究（VOYAGE）中观察到的安全性特征一致。

慢性鼻窦炎伴鼻息肉

在慢性鼻窦炎伴鼻息肉成人患者中，度普利尤单抗在 52 周的安全性特征与 24 周观察到的安全性特征一致。

中国患者经验

中国成人特应性皮炎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。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%）。

以中国哮喘患者为主的亚太三期临床研究（EFC13995）中的不良反应

EFC13995 是一项为期 24 周的随机、双盲、安慰剂对照、III期关键性研究，旨在中重度哮喘患者中评估度普利尤单抗的疗效和安全性。与全球关键性研究（QUEST）一致，在本研究中没有发现新的不良反应信号。

中国慢性鼻窦炎伴鼻息肉成人患者三期临床研究（EFC17026）中的不良反应

EFC17026 是一项三期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究，旨在评价度普利尤单抗 300 mg Q2W 与安慰剂相比，在标准治疗控制不佳的有中度至重度体征和症状的中国慢性鼻窦炎伴鼻息肉成人患者中的疗效和安全性。与度普利尤单抗的已知安全性特征相比，本研究中没有在中国成人患者中发现新的安全性问题。

【禁忌】

对本品活性成份或者其他任何辅料有超敏反应者禁用。

【注意事项】

哮喘急性发作或慢性阻塞性肺疾病急性加重

本品不用于治疗急性哮喘症状或哮喘急性发作，或者慢性阻塞性肺疾病的急性症状或急性加重。本品不用于治疗急性支气管痉挛或哮喘危象。

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。已报告速发过敏反应、血管性水肿和血清病/血清病样反应的病例。在注射本品后，速发过敏反应和血管性水肿发生的时间从几分钟到七天不等（见【不良反应】）。

嗜酸性粒细胞增加

哮喘研究中接受本品治疗的成人患者报告过嗜酸性肉芽肿性多血管炎（EGPA）的嗜酸性粒细胞性肺炎及血管炎。在慢性鼻窦炎伴鼻息肉研究中，接受本品和安慰剂治疗的合并哮喘的成人患者曾报告符合 EGPA 的血管炎。临床医生应注意嗜酸性粒细胞增多患者可能出现的血管炎性皮疹、肺部症状加重、心

脏并发症和/或神经病变。接受哮喘治疗的患者可能会出现严重的全身性嗜酸性粒细胞增多，有时还会出现符合嗜酸性肉芽肿性多血管炎的嗜酸性粒细胞性肺炎或血管炎的临床特征，这些疾病通常用全身性糖皮质激素治疗。这些事件可能与口服糖皮质激素治疗减量有关，但不一定始终如此。目前，本品与此事件因果关系尚未确立。

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。参加儿童哮喘研发项目的 6-11 岁儿童报告了蛲虫病病例（见【不良反应】）。

结膜炎和角膜炎相关事件

结膜炎和角膜炎相关事件在本品治疗中已有报告，主要见于特应性皮炎患者。部分患者报告了结膜炎或角膜炎伴发的视觉障碍（如视物模糊）（见【不良反应】）。

应建议患者向其医务人员报告新发或恶化的眼部症状。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，或有提示角膜炎的体征和症状，则应接受眼科检查（见【不良反应】）。

糖皮质激素

本品治疗开始后，请勿突然停止全身性、局部或吸入性糖皮质激素。如适用，糖皮质激素应在医生指导下逐渐减量。糖皮质激素减量可能会伴有全身性戒断症状和/或导致先前被全身性糖皮质激素控制的症状/病情显现出来。

2 型炎症生物标志物水平可被全身性糖皮质激素抑制，这点在评估使用口服糖皮质激素患者的 2 型炎症水平时应予充分考虑（见【临床药理】和【临床试验】）。

合并哮喘的患者

在未咨询医生的情况下，接受本品治疗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的患者。

疫苗接种

本品给药时，应避免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。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。尚无临床数据支持对接受本品治疗的患者给予活疫苗或减毒活疫苗的更具体指导。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】）。

钠含量

本品每 200 mg 或 300 mg 剂量含钠均低于 1 mmol （23 mg），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合。

【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】

本品批准用于 6 个月及以上儿童和成人中重度特应性皮炎，详见【适应症】、【用法用量】、【不良反应】、【临床药理】和【临床试验】。

本品在 6 个月以下特应性皮炎儿童患者中的安全性和有效性尚未确立。

本品在 18 岁以下结节性痒疹儿童患者的安全性和有效性尚未确立，尚无可用数据。

本品批准用于 6 岁及以上儿童和成人哮喘，详见【适应症】、【用法用量】、【不良反应】、【临床药理】和【临床试验】。

本品在 6 岁以下哮喘儿童患者的安全性和有效性尚未确立。

本品在 18 岁以下慢性阻塞性肺疾病儿童患者的安全性和有效性尚未确立。

本品在 18 岁以下大疱性类天疱疮儿童患者的安全性和有效性尚未确立。

本品批准用于成人和 12 岁及以上青少年慢性鼻窦炎伴鼻息肉，详见【适应症】和【用法用量】。

在 12 岁及以上儿童患者中确定了本品作为控制不佳的慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者的附加维持治疗的安全性和有效性。支持本品用于该适应症的证据为，在本品作为控制不佳的慢性鼻窦炎伴鼻息肉成人患者附加维持治疗的充分且具有良好对照的研究（SINUS-24 和 SINUS-52）中所获得的数据，以及如下额外数据：

- 中重度哮喘成人和 12 岁及以上儿童患者，以及控制不佳的慢性鼻窦炎伴鼻息肉成人患者的药代动力学（PK）数据
- 12 岁及以上中重度哮喘儿童患者的安全性数据（详见【不良反应】、【临床药理】和【临床试验】）

本品在 12 岁以下慢性鼻窦炎伴鼻息肉儿童患者的安全性和有效性尚未确立。

【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【临床药理】）。

【药物相互作用】

在使用本品 300 mg 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。

【临床药理】

作用机制

参见【药理毒理】相关内容。

药效学

在特应性皮炎临床试验中，度普利尤单抗治疗组出现 2 型免疫生物标志物浓度自基线降低，如胸腺和活化调节趋化因子（TARC/CCL17），血清总 IgE 和血清过敏原特异性 IgE。在特应性皮炎成人和青少年患者中，在度普利尤单抗治疗组观察到乳酸脱氢酶（LDH）降低，这是一种与特应性皮炎疾病活动和严重程度相关的生物标志物。

在成人和青少年哮喘患者中，与安慰剂相比，度普利尤单抗显著降低了临床试验中评价的 2 型炎症生物标志物水平（FeNO 以及嗜酸性粒细胞趋化因子-3、总 IgE、过敏原特异性 IgE、TARC 和骨膜蛋白的循环浓度）。200 mg Q2W 和 300 mg Q2W 给药方案引起的 2 型炎症生物标志物的下降程度相当。在儿童哮喘患者（6-11 岁）中，与安慰剂相比，度普利尤单抗治疗显著降低了临床试验中评价的 2 型炎症生物标志物水平（FeNO、总 IgE、过敏原特异性 IgE 和 TARC 的循环浓度）。经本品治疗 2 周后，除 IgE 下降较为缓慢之外，这些其他标志物均接近最大抑制水平。这些效应在整个治疗期持续存在。

在慢性阻塞性肺疾病患者中，与安慰剂相比，度普利尤单抗治疗降低了 2 型炎症生物标志物的水平，包括 FeNO 和总 IgE。第 4 周开始观察到 FeNO 降低。对 2 型炎症生物标志物的这种效应在整个度普利尤单抗治疗期间持续存在。

药代动力学

本品在特应性皮炎患者、结节性痒疹患者、哮喘患者、慢性阻塞性肺疾病患者、大疱性类天疱疮患者和慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者中的药代动力学特征相似。

吸收

成人单次皮下（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在特应性皮炎患者、结节性痒疹患者、哮喘患者、慢性阻塞性肺疾病患者、大疱性类天疱疮患者和慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者之间相似，范围为 61%- 66%。

起始给药剂量 600 mg，随后 300 mg 每两周一次给药（Q2W），或起始给药剂量 400 mg，随后 200 mg Q2W，或 300 mg Q2W（无初始负荷剂量），第 16 周达到稳态浓度。在临床试验中，对于 300 mg Q2W 剂量，稳态谷浓度平均值±SD 范围为 55.3 ±34.3 至 80.2±35.3 mcg/mL；对于 200 mg Q2W 剂量，稳态谷浓度平均值±SD 范围为 29.2±18.7 至 36.5±22.2 mcg/mL。

分布

通过群体 PK 分析估计本品的分布容积大约为 4.6 L，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 300 mg QW，300 mg Q2W，200 mg Q2W，300 mg Q4W 或 200 mg Q4W 末次稳态剂量给药后，群体 PK 分析表明，降至低于检测下限的中位时间在成人和青少年受试者中为 9-13 周，在 6 至 11 岁和 6 岁以下儿童受试者中分别为成人和青少年的约 1.5 倍和 2.5 倍。

线性/非线性

由于非线性清除，以浓度－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（75 mg-600 mg）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。

年龄

根据群体药代动力学分析，年龄不影响成人和 6 至 17 岁儿童受试者的度普利尤单抗的清除率。在 6 个月至 5 岁的儿童受试者中，清除率随着年龄的增长而增加，但包含在推荐的剂量方案内。

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 1539 例特应性皮炎患者（包括特应性手部和足部皮炎患者）接受本品治疗，其中共有 71 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。

在 152 例接受本品治疗的结节性痒疹患者中，37 例患者年龄在 65 岁或以上。8 例患者年龄在 75 岁或以上。这些年龄组中的疗效及安全性与总体研究人群相似。

在 1977 例接受本品治疗的哮喘患者中，240 例患者年龄在 65 岁或以上，39

例在 75 岁或以上。这些年龄组中的疗效及安全性与总体研究人群相似。

在 938 例接受本品治疗的慢性阻塞性肺疾病患者中，551 例患者年龄在 65 岁或以上，其中 116 例患者年龄在 75 岁或以上。这些年龄组中的疗效及安全性与总体研究人群相似。

在 53 例接受本品治疗的大疱性类天疱疮患者中，40 例患者年龄在 65 岁或以上，其中 22 例患者年龄在 75 岁或以上。经度普利尤单抗治疗的 65 岁及以上受试者中有 10%出现视物模糊的不良反应，而较年轻的受试者中未出现该不良反应。

在 440 例接受本品治疗的慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者中，79 例患者年龄在 65 岁或以上（其中 11 例患者年龄在 75 岁或以上）。这个年龄组中的疗效及安全性与总体研究人群相似。

儿科人群

特应性皮炎

当 12 至 17 岁特应性皮炎青少年患者接受 200 mg（小于 60 kg）或 300 mg（60 kg 及以上）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。

当 6 至 11 岁特应性皮炎儿童患者每两周接受 200 mg（30 kg 及以上）或每四周接受 300 mg（30 kg 以下）时，度普利尤单抗稳态谷浓度均值±SD 分别为 86.0±34.6 mcg/mL 和 98.7±33.2 mcg/mL。

当 6 个月至 5 岁特应性皮炎儿童患者接受 300 mg（15 kg 至小于 30 kg）或 200 mg（5 kg 至小于 15 kg）每四周一次（Q4W）给药时，度普利尤单抗稳态谷浓度均值±SD 分别为 110±42.8 mcg/mL 和 109±50.8 mcg/mL。

结节性痒疹

尚未研究本品在结节性痒疹儿童患者（<18 岁）中的药代动力学特征。

哮喘

当 12 至 17 岁哮喘青少年患者接受 300 mg 或 200 mg 每两周一次给药（Q2W）时，度普利尤单抗稳态谷浓度均值±SD 分别为 107±51.6 mcg/mL 和 46.7 ± 26.9 mcg/mL。

VOYAGE 研究中，在 270 例中重度哮喘患者中研究了度普利尤单抗 100 mg Q2W（91 例体重<30 kg 的儿童患者）或 200 mg Q2W（179 例体重≥30 kg 的儿童患者）经皮下给药后的药代动力学。稳态谷浓度平均值±SD 分别为 58.4±28.0 mcg/mL 和 85.1±44.9 mcg/mL。在体重≥15 kg 至<30 kg 的 6-11 岁儿童中，对 300 mg Q4W 皮下给药进行模拟，预计稳态谷浓度（98.7±41.0 mcg/mL）和平均浓度高于在 100 mg Q2W（<30 kg）给药剂量下观察到的谷浓度和平均浓度。

慢性阻塞性肺疾病

尚未研究本品在慢性阻塞性肺疾病儿童患者（<18 岁）中的药代动力学特征。

大疱性类天疱疮

大疱性类天疱疮通常不会在儿童发病。尚未研究本品在大疱性类天疱疮儿童患者（<18 岁）中的药代动力学特征。

慢性鼻窦炎伴鼻息肉

尚未在临床研究中对本品在慢性鼻窦炎伴鼻息肉儿童患者（<18 岁）中的药代动力学特征进行研究。基于群体药代动力学模型模拟，在 300 mg Q2W 推荐剂量下，12 岁及以上青少年患者的暴露量与成人患者相当。

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。

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。

遗传药理学

CYP 多样性：不适用。

【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糖皮质激素的疗效和安全性，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 600 mg 的度普利尤单抗 （300 mg，两次注射），然后每两周一次 300 mg （Q2W）；2）在第 1 天接受初始剂量为 600 mg 的度普利尤单抗，随后每周一次 300 mg （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（包括更高效的外用糖皮质激素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 300 mg Q2W 治疗，223 例接受度普利尤单抗 300 mg 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 300 mg Q2W 治疗，239 例接受度普利尤单抗 300 mg 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 300 mg Q2W+TCS 治疗，319 例接受度普利尤单抗 300 mg 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。

基线特征

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 76.9 kg，女性占 42.1%，白人占 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 74.5 kg，女性占 39.7%，白人占 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 5）。

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 5 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	14.7%	51.3%[e]	52.5%[e]	11.9%	44.2%[e]	48.1%[e]

百分比 [c]						
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。

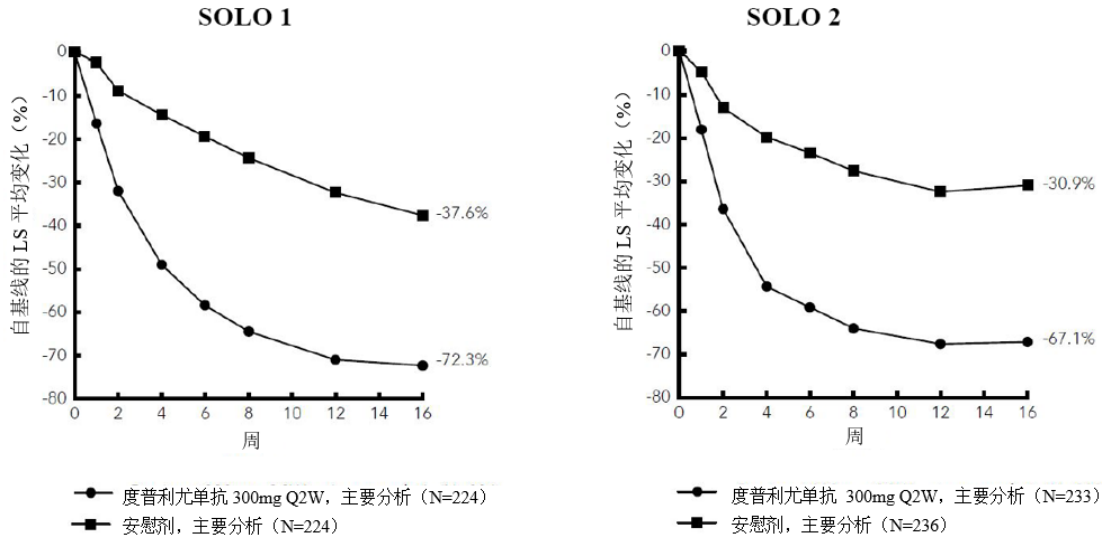
[b] 应答者定义为 IGA 0 或 1（“清除”或“几乎清除”）且 0-4 IGA 评分降低≥ 2 分的患者。

[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

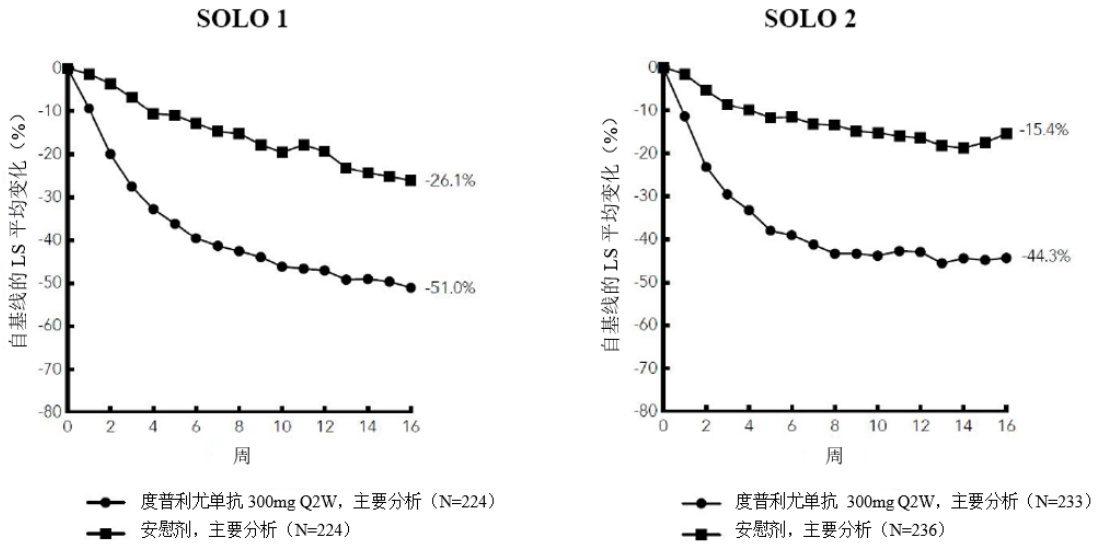


LS =最小二乘法

[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



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。

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 6）。

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 6 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糖皮质激素背景治疗，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

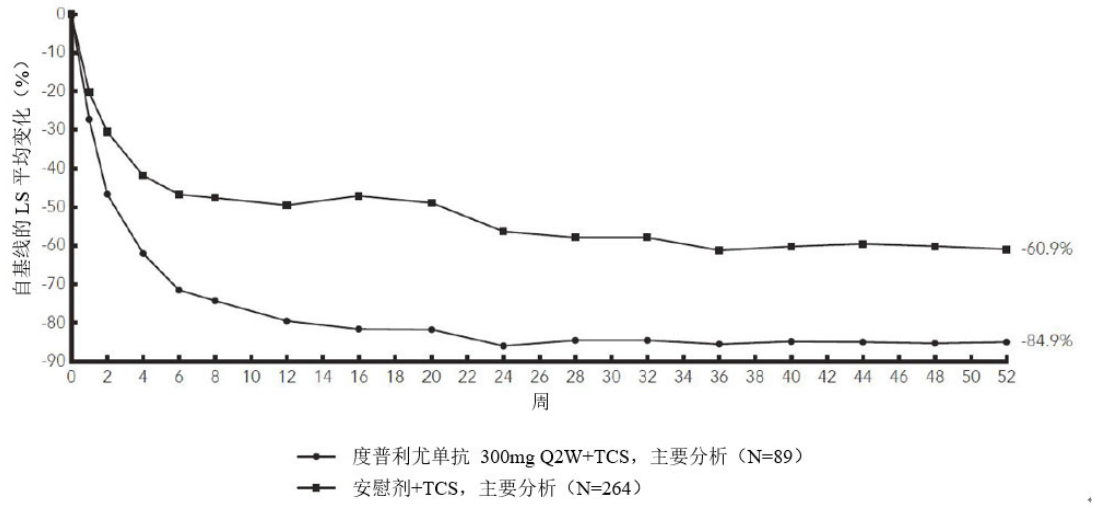
[g] p 值= 0.0015

[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

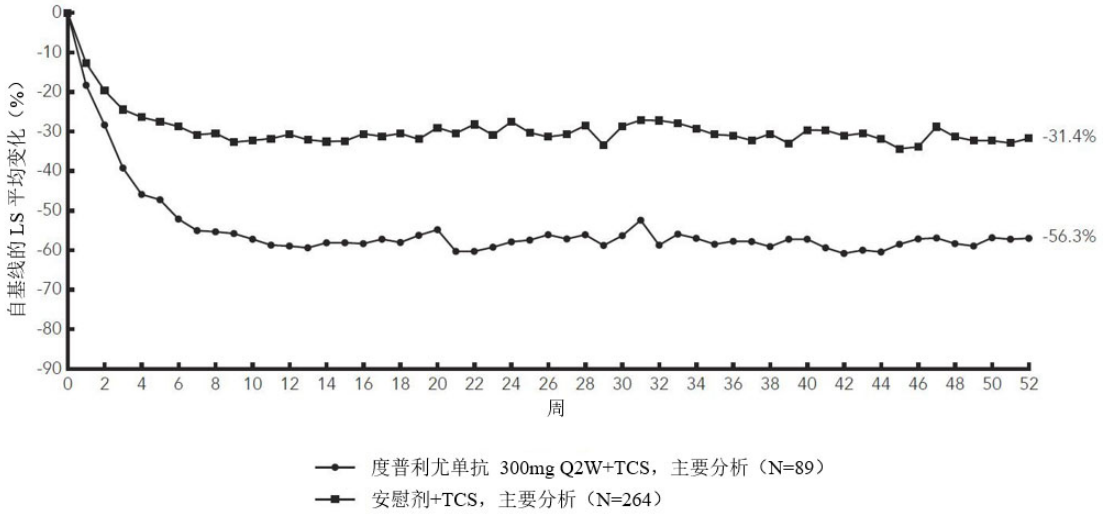


LS =最小二乘法

[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 7 总结了 16 周 CAFÉ 研究的主要和次要终点。

表 7 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 （2.76）	-79.8 （2.59）	-78.2 （2.55）
瘙痒 NRS，自基线的平均变化百分比（+/-SE）	-25.4% （3.39）	-53.9% （3.14）	-51.7% （3.09）
SCORAD，自基线的 LS 平均变化百分比（+/-SE）	-29.5% （2.55）	-62.4% （2.48）	-58.3% （2.45）
DLQI，自基线的 LS 平均变化（+/-SE）	-4.5 （0.49）	-9.5 （0.46）	-8.8 （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 300 mg 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 300 mg 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 300 mg 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 8 总结了 52 周 SOLO CONTINUE 研究的主要和次要终点。

表 8 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 9）。

表 9 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 300 mg 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 10）。

表 10 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%的病人对外用糖皮质激素治疗反应不充分。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 11）。

表 11 - 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）

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]
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）
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（12-17 岁）

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＜60 kg 时，第 1 天度普利尤单抗初始剂量为 400 mg（200 mg 两次注射），之后为 200 mg 每两周一次（Q2W）；当患者基线体重≥60 kg 时，第 1 天度普利尤单抗初始剂量为 600 mg（300 mg 两次注射），之后为 300 mg 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 600 mg（300 mg 两次注射），之后为 300 mg 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 12。

表 12：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。

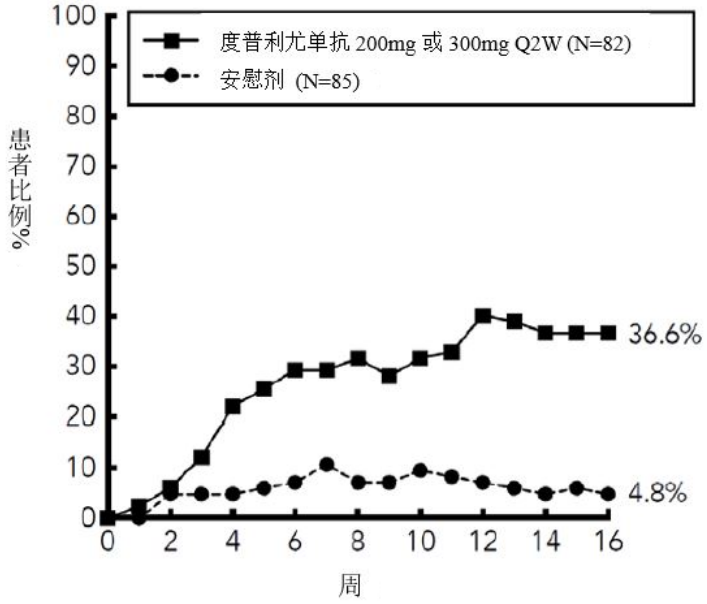
[c] 接受补救治疗或具有缺失数据的患者被视为非应答者（安慰剂组和度普利尤单抗组分别为 58.8%和 20.7%）。

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（外用糖皮质激素、全身性糖皮质激素、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（定义为早在第 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。

特应性皮炎儿童患者（6-11 岁）

在 367 例 6-11 岁特应性皮炎（定义为 IGA 评分=4 分[0-4 分量表]、EASI 评分≥21 分[0-72 分量表]和最低 BSA 受累≥15%）儿童受试者中开展多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究（AD-1652），对度普利尤单抗合用 TCS 治疗的疗效和安全性进行了评估。入选本研究的合格患者既往对外用药物疗效不足。按基线体重（<30 kg；≥30 kg）对入组进行分层。

度普利尤单抗 Q2W+TCS 组中基线体重<30 kg 的患者在第 1 天接受初始剂量 200 mg，然后在第 2 周至第 14 周接受 100 mg Q2W 给药，基线体重≥30 kg 的患者在第 1 天接受初始剂量 400 mg，然后在第 2 周至第 14 周接受 200 mg Q2W 给药。无论体重如何，度普利尤单抗 Q4W+TCS 组中的患者均在第 1 天接受初始剂量 600 mg，然后在第 4 周至第 12 周接受 300 mg Q4W 给药。根据研究者的决定可允许患者接受补救治疗。接受补救治疗的患者视为非应答者。

在本研究中，受试者平均年龄为 8.5 岁，中位体重为 29.8 kg，50.1%为女性，69.2%为白人，16.9%为黑人，7.6%为亚洲人。基线时平均 BSA 受累为 57.6%，16.9%既往曾接受过全身性非甾体类免疫抑制剂。此外，基线时平均 EASI 评分为 37.9 分，每日最差瘙痒评分周平均值为 7.8 分（0-10 分量表），基线平均 SCORAD 评分为 73.6 分，基线 POEM 评分为 20.9 分，基线平均 CDLQI 为 15.1 分。总计有 91.7%的受试者有至少一种合并过敏性病症；64.4%的患者有食物过敏、62.7%的患者有其他过敏、60.2%的患者有过敏性鼻炎、46.7%的患者有哮喘。

并列主要终点是从基线至第 16 周 IGA 0 或 1（“清除”或“几乎清除”）且改善至少 2 分的患者比例和达到 EASI-75（EASI 改善至少 75%）患者的比例。其他评价结局包括达到 EASI-50 和 EASI-90 的患者比例（EASI 相对于基线分别改善至少 50%和 90%）、EASI 评分从基线至第 16 周的变化百分比，以及由峰值瘙痒 NRS 测量的瘙痒减轻程度（≥4 分改善）。其他次要终点包括从基线至第 16 周 POEM 评分和 CDLQI 评分的平均变化。

临床应答

表 13 按基线体重分层列出了获批剂量方案的结果。

表 13：研究 AD-1652 第 16 周时度普利尤单抗合用 TCS 的疗效结果（FAS）[a]

	度普利尤单抗 300 mg Q4W[d] +TCS	**安慰剂 +TCS**	**度普利尤单抗 200 mg Q2W[e] +TCS**	**安慰剂 +TCS**
	（N=122）	**（N=123）**	**（N=59）**	**（N=62）**
	≥ 15 kg	**≥ 15 kg**	**≥ 30 kg**	**≥ 30 kg**
IGA 0 或 1[b]，应答者%[c]	32.8%	11.4%	39.0%	9.7%
EASI-50，应答者%[c]	91.0%	43.1%	86.4%	43.5%
EASI-75，应答者%[c]	69.7%	16.8%	74.6%	25.8%
EASI-90，应答者%[c]	41.8%	7.3%	35.6%	8.1%
EASI，相对于基线的 LS 平均%变化（+/-SE）	-82.1%（2.37）	-48.6%（2.46）	-80.4%（3.61）	-48.3%（3.63）
SCORAD，自基线的 LS 平均变化%（+/-SE）	-62.4%（2.13）	-29.8%（2.26）	-62.7%（3.14）	-30.7%（3.28）
瘙痒 NRS，自基线的 LS 平均变化%（+/-SE）	-54.6%（2.89）	-25.9%（2.90）	-58.2%（4.01）	-25.0%（3.95）
瘙痒 NRS（改善≥4 分），应答者%[c]	50.8%	12.3%	61.4%	12.9%
BSA，自基线的 LS 平均变化（+/-SE）	-40.5（1.65）	-21.7（1.72）	-38.4（2.47）	-19.8（2.50）
CDLQI，自基线的 LS 平均变化（+/-SE）	-10.6（0.47）	-6.4（0.51）	-9.8（0.63）	-5.6（0.66）
CDLQI，（改善≥6 分），应答者%	77.3%	38.8%	80.8%	35.8%
POEM，自基线的 LS 平均变化（+/-SE）	-13.6（0.65）	-5.3（0.69）	-13.6（0.90）	-4.7（0.91）
POEM，（改善≥6 分），应答者%	81.7%	32.0%	79.3%	31.1%

[a] 全分析集（FAS）包括所有随机分组患者。

[b] 应答者定义为 IGA 为 0 或 1（“清除”或“几乎清除”）的患者。
[c] 接受补救治疗或有缺失数据的患者视为非应答者。
[d] 在第 1 天，患者接受了 600 mg 度普利尤单抗（见【临床药理】）
[e] 在第 1 天，患者接受了 400 mg（基线体重≥30 kg）度普利尤单抗。

与安慰剂+TCS 相比，在随机分配接受度普利尤单抗+TCS 的患者中，更大比例的患者实现了峰值瘙痒 NRS 改善（定义为第 4 周时改善≥4 分）。

与安慰剂相比，16 周时，度普利尤单抗组显著改善了患者报告的症状、AD 对睡眠的影响及健康相关生活质量，通过 POEM、SCORAD 和 CDLQI 评分测量。

开放性延长研究（AD-1434）评估了既往参加度普利尤单抗+TCS 临床试验的中度至重度特应性皮炎儿童患者的长期疗效和安全性。本研究疗效数据表明，在第 16 周时出现的临床获益可一直持续至第 52 周。接受度普利尤单抗 300 mg Q4W+TCS 的部分患者，当剂量递增至度普利尤单抗 200 mg Q2W+TCS 时，显示出进一步的临床获益。随访至第 52 周的患者中度普利尤单抗的安全性特征与 AD-1526 和 AD-1652 研究中在第 16 周时观察到的安全性特征相似。

特应性皮炎儿童患者（6 个月-5 岁）

在 162 例中度至重度 AD（定义为 IGA 评分≥3 分（0-4 分量表）、EASI 评分≥16 分（0-72 分量表）和最低 BSA 受累≥10）的 6 个月至 5 岁儿童受试者中开展了一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验（AD-1539），评估了度普利尤单抗联合 TCS 用于儿童受试者的疗效和安全性，其中 125 例受试者 IGA 评分为 4 分，为重度 AD。入选本试验的合格受试者既往使用外用药物疗效不足。按基线体重（≥5 至＜15 kg 和≥15 至＜30 kg）对入组进行分层。

度普利尤单抗 Q4W+TCS 组中基线体重≥5 至＜15 kg 的受试者在第 1 天接受初始剂量 200 mg，然后在第 4 周至第 12 周接受 200 mg Q4W 给药，基线体重≥15 至＜30 kg 的受试者在第 1 天接受初始剂量 300 mg，然后在第 4 周至第 12 周接受 300 mg Q4W 给药。根据研究者的决定可允许受试者接受补救治疗。将接受补救治疗的受试者视为非应答者。

在 AD-1539 中，受试者平均年龄为 3.8 岁，中位体重为 16.5 kg，38.9%为女性，68.5%为白人，18.5%为黑人，6.2%为亚洲人。基线时平均 BSA 受累为 58.4%，15.5%既往曾接受过全身性非甾体类免疫抑制剂。此外，基线时平均 EASI 评分为 34.1 分，每日最差搔抓/瘙痒评分周平均值为 7.6 分（0-10 分量表）。总计有 81.4%的受试者合并至少一种过敏性病症；68.3%的受试者有食物过敏、52.8%的受试者有其他过敏、44.1%的受试者有过敏性鼻炎、25.5%的受试者有哮喘。

这些基线疾病特征在中度至重度和重度 AD 人群之间具有可比性。

并列主要终点是从基线到第 16 周 IGA 为 0 或 1（“清除”或“几乎清除”，至少改善 2 分）的受试者比例和 EASI-75 的受试者比例（EASI 改善至少 75%）。

临床应答

AD-1539 第 16 周的疗效结果见表 14。

表 14： AD-1539 研究第 16 周时度普利尤单抗联合 TCS 的疗效结果（FAS）[a]

	度普利尤单抗 200 mg（5 至 < 15 kg）或 300 mg（15 至 < 30 kg）Q4W[d]+ TCS（意向治疗人群）（N=83）[a]	安慰剂 + TCS（意向治疗人群）（N=79）	度普利尤单抗 200 mg（5 至 < 15 kg）或 300 mg（15 至 < 30 kg）Q4W[d]+ TCS（重度特应性皮炎人群）（N=63）	安慰剂 + TCS（重度特应性皮炎人群）（N=62）
IGA 0 或 1[b,c]	27.7%[e]	3.9%	14.3%[f]	1.7%
EASI-50，应答者%[c]	68.7%[e]	20.2%	60.3%[g]	19.2%
EASI-75[c]	53.0%[e]	10.7%	46.0%[g]	7.2%
EASI-90[c]	25.3%[e]	2.8%	15.9%[h]	0%
EASI，相对于基线的 LS 平均%变化（+/-SE）	-70.0%[e]（4.85）	-19.6%（5.13）	-55.4%[g]（5.01）	-10.3%（5.16）
最差搔抓/瘙痒 NRS，自基线的 LS 平均变化%（+/-SE）*	-49.4%[e]（5.03）	-2.2%（5.22）	-41.8[g]（5.35）	0.5（5.40）
最差搔抓/瘙痒 NRS（改善≥4 分）[c]*	48.1%[e]	8.9%	42.3%[i]	8.8%
患者睡眠质量 NRS，自基线的 LS 平均变化（+/-SE）*	2.0[e]（0.25）	0.3（0.26）	1.7[g]（0.25）	0.2（0.25）
患者皮肤疼痛 NRS，自基线的 LS 平均变化（+/-SE）*	-3.9[e]（0.30）	-0.6（0.30）	-3.4[g]（0.29）	-0.3（0.29）

POEM，自基线的 LS 平均变化（+/- SE）*	-12.9[e]（0.89）	-3.8（0.92）	-10.6[g]（0.93）	-2.5（0.95）

[a] 全分析集（FAS）包括所有随机化受试者。

[b] 应答者定义为 IGA 为 0 或 1（“清除”或“几乎清除”）的受试者。

[c] 接受补救治疗（安慰剂组和度普利尤单抗组分别为 63%和 19%）或数据缺失的受试者被视为非应答者。

[d] 在第 1 天，受试者接受了 200 mg（5 至＜15 kg）或 300 mg（15 至＜30 kg）度普利尤单抗给药。

[e] P 值 ＜ 0.0001，[f] 名义 P 值 ＜ 0.05，[g] 名义 P 值 ＜ 0.0001，[h] 名义 P 值 ＜ 0.005，[i] 名义 P 值 ＜ 0.001

*看护者报告结果。

与安慰剂+ TCS 组相比，在随机分配接受度普利尤单抗+ TCS 的患者中，在最差搔抓/瘙痒 NRS 方面取得快速改善（定义为早在第 3 周时改善≥4 分，名义 p<0.005）的患者比例显著更高，并且在整个治疗期，在最差搔抓/瘙痒 NRS 上有应答的患者比例继续增加。

在这项研究中，通过 CDLQI（85 名 4 至 5 岁的患者）和 IDQOL（77 名 6 个月至 3 岁的患者）测量，度普利尤单抗显著改善了与健康相关的生活质量。在意向治疗人群中，与安慰剂+ TCS 组（-2.5 和-2.0）相比，度普利尤单抗+ TCS 组（-10.0 和-10.9）从基线到第 16 周的 CDLQI 和 IDQOL 评分的 LS 平均变化更大（p<0.0001）。在重度特应性皮炎人群中观察到 CDLQI 和 IDQOL 有相似的改善。

开放性延长研究（AD-1434）评估了既往参加度普利尤单抗+TCS 临床试验的中度至重度特应性皮炎儿童患者的长期疗效和安全性。本研究疗效数据表明，在第 16 周时出现的临床获益可一直持续至第 52 周。随访至第 52 周的患者中度普利尤单抗的安全性特征与 AD-1539 研究中在第 16 周时观察到的安全性特征相似。

特应性手足皮炎（成人和青少年）

在一项为期 16 周的多中心、随机、双盲、平行组、安慰剂对照试验（AD-1924）中，在 133 例成人和 12-17 岁儿童中度至重度特应性手足皮炎患者中评价了度普利尤单抗的疗效和安全性，这些患者的 IGA（手足）评分≥3（量表分值为 0-4）和手足部瘙痒最严重时的瘙痒峰值数字评定量表（NRS）评分≥4（量表分值为 0-10）。合格的患者既往接受外用 AD 药物治疗手足皮炎后的缓解情况不佳或对药物不耐受。

在 AD-1924 中，38%的患者为男性，80%为白人，72%的受试者的基线 IGA（手足）评分为 3（中度特应性手足皮炎），28%的患者的基线 IGA（手足）评分为 4（重度特应性手足皮炎）。基线时每周平均手足瘙痒峰值 NRS 评分为 7.1。

主要终点为第 16 周手足 IGA 评分为 0（清除）或 1（几乎清除）的患者比例。关键次要终点是通过手足瘙痒峰值 NRS 测量的瘙痒程度减轻（改善≥4 分）。其他患者报告结局包括手足皮肤疼痛 NRS（0-10）、睡眠质量 NRS（0-10）、手湿疹-生活质量问卷（0-117）（QoLHEQ）和工作效率和损害（WPAI）（0-100%）评估。

度普利尤单抗组和安慰剂组在第 16 周时 IGA（手足）评分为 0 至 1 的患者比例分别为 40.3%和 16.7%（治疗差异：23.6，95% CI：8.84，38.42）。第 16 周时，度普利尤单抗组每周平均手足瘙痒峰值 NRS 改善（降低）≥4 的患者比例为 52.2%，安慰剂组为 13.6%（治疗差异 38.6，95% CI：24.06，53.15）。

与安慰剂组相比，度普利尤单抗组手足皮肤疼痛 NRS、睡眠质量 NRS、QoLHEQ 评分和 WPAI 总体工作障碍和常规活动障碍评分从基线至第 16 周的改善幅度更大（度普利尤单抗组与安慰剂组这几项评分的 LS 平均变化分别为：-4.66 和-1.93［p<0.0001］、0.88 和-0.00［p<0.05］、-40.28 和-16.18［p<0.0001］、-38.57%和-22.83%［名义 p<0.001］以及-36.39%和-21.26%［名义 p<0.001］）。

结节性痒疹成人患者

全球两项关键性多中心、随机、双盲、安慰剂对照、为期 24 周研究（PRIME 和 PRIME2）评估了本品改善瘙痒症状以及结节性痒疹病灶的情况。在 311 例外用处方药治疗控制不充分或不建议使用外用处方药治疗的 18 岁至 80 岁结节性痒疹（PN）成人患者中开展，患者入组研究需要在第 1 天前的 7 天内的平均 WI-NRS 评分≥7 分，双腿及/或双臂和/或躯干总共存在至少 20 个 PN 病灶。进入研究时，特应性患者人数控制在不超过 60%（存在 AD、过敏性鼻炎/鼻结膜炎、哮喘或食物过敏病史），患有活动性轻度 AD 的受试者不超过 10%，中度至重度 AD 是排除标准之一。

两项研究中，受试者在第 1 天接受皮下注射度普利尤单抗 600 mg（300 mg 注射两次），随后每两周一次（Q2W）给予 300 mg 持续 24 周，或匹配安慰剂。允许在整个研究期间持续稳定使用保湿剂（润肤剂）和/或弱至中效 TCS 或 TCI。允许按需使用强效或超强效 TCS/TCI 进行补救治疗，接受补救治疗视为无应答者。

主要和关键次要终点基于 2 个结局指标：WI-NRS 和 IGA PN-S。通过 WI-NRS 评分改善（降低）≥4 分的受试者比例、IGA PN-S 0 或 1（相当于 0-5 个结

节）的受试者比例，以及根据上述标准达到 WI-NRS 和 IGA PN-S 应答的受试者比例来评估疗效。

WI-NRS 通过 0（无瘙痒）至 10（最剧烈瘙痒）分的量表评定，要求使用该量表评定过去 24 小时内最剧烈瘙痒（瘙痒）的强度。结节性痒疹分期研究者总体评估（IGA PN-S）量表，通过使用 0（清除）至 4（重度）的 5 分量表测量结节数量。

汇总两项研究数据，受试者平均年龄为 49.5 岁，中位体重为 71kg，65%为女性，57%为白人，34%为亚洲人，6%为黑人。基线时，平均最剧烈瘙痒数字评估量表（WI-NRS）为 8.5，66%有 20-100 个结节（中度），34%有超过 100 个结节（重度）。11%的受试者在基线时使用稳定剂量的抗抑郁药，并被允许在试验期间继续使用这些药物。43%有特应性过敏病史（定义为有特应性皮炎、过敏性鼻炎/鼻结膜炎、哮喘或食物过敏病史）。

PRIME 和 PRIME2 的疗效结果见**表 15** 以及图 6、图 7 和图 8。

表 15: PRIME 和 PRIME2 中度普利尤单抗的疗效结果

	PRIME			**PRIME2**		
	安慰剂 (N=76)	**度普利尤单抗 300 mg Q2W (N=75)**	**度普利尤单抗相比安慰剂的差异（95% CI）**	**安慰剂 (N=82)**	**度普利尤单抗 300 mg Q2W (N=78)**	**度普利尤单抗相比安慰剂的差异（95% CI）**
第 24 周时 WI-NRS 较基线改善（降低）≥4 分的受试者比例 [b]（PRIME 主要终点）	18.4%	60.0%	42.7% (27.8, 57.7)	19.5%	57.7%	42.6% (29.1, 56.1)
第 12 周时 WI-NRS 较基线改善（降低）≥4 分的受试者比例 [b]（PRIME 2 主要终点）	15.8%[a]	44.0%[a]	29.2% (14.5, 43.8)[a]	22.0%	37.2%	16.8% (2.3, 31.2)
第 24 周时 IGA PN-S 为 0 或 1 的受试者比例 [b]	18.4%	48.0%	28.3% (13.4, 43.2)	15.9%	44.9%	30.8% (16.4, 45.2)
第 24 周时 WI-NRS 较基线改善（降低）≥4 分和第 24 周时 IGA PN-S 为 0 或 1 的受试者比例 [b]	9.2%	38.7%	29.6% (16.4, 42.8)	8.5%	32.1%	25.5% (13.1, 37.9)

[a] 未针对 PRIME 的多重性进行校正。

[b] 既往接受补救治疗或有缺失数据的受试者视为无应答者。

图 6 在 PRIME 和 PRIME2 中随时间推移出现 WI-NRS 改善≥4 分和 IGA PN-S 为 0 或 1 的结节性痒疹成人受试者比例

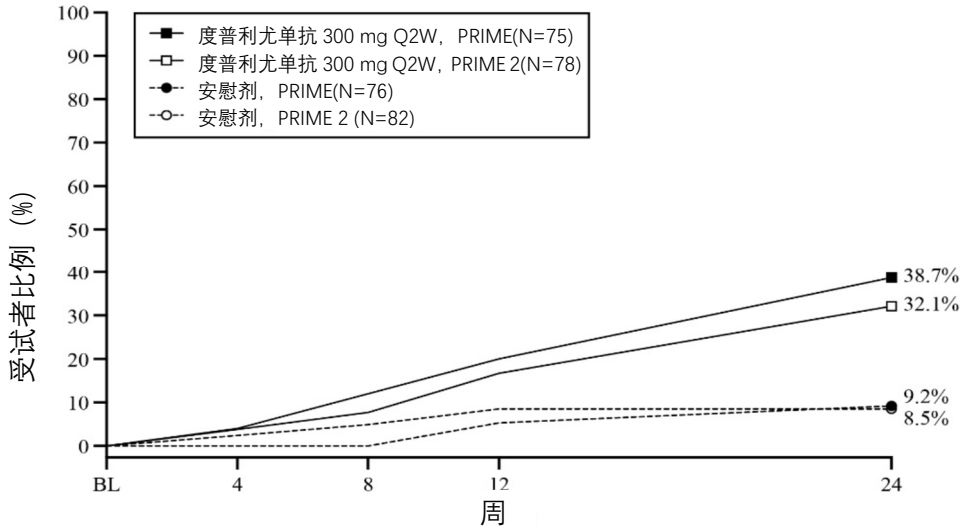


图 7 在 PRIME 和 PRIME2 中随时间推移出现 WI-NRS 改善≥4 分的结节性痒疹成人受试者比例

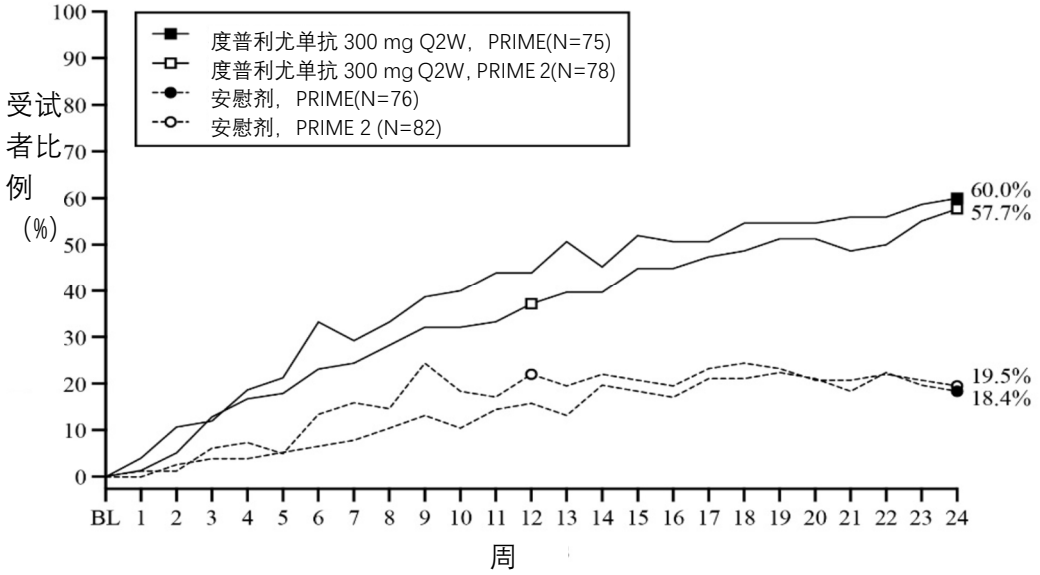
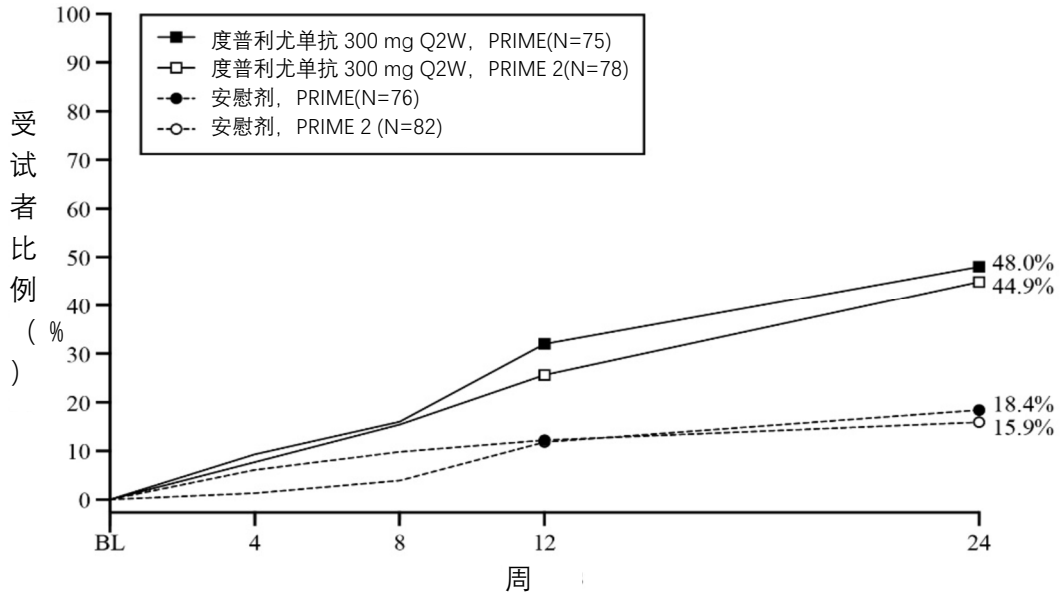


图 8 在 PRIME 和 PRIME2 中随时间推移 IGA PN-S 为 0 或 1 的成人受试者比例



哮喘青少年和成人患者（12 岁及以上）

哮喘整体研发项目共包含 3 项持续时间为 24 至 52 周的随机、双盲、安慰剂对照、平行分组、多中心研究（DRI12544、QUEST 及 VENTURE），共招募患者 2,888 例（12 岁及以上）。患者入组标准中并未对血嗜酸性粒细胞或其他 2 型炎症生物标志物（如 FeNO 或 IgE）水平有要求。哮喘治疗指南中将 2 型炎症定义为嗜酸性粒细胞增多≥150 细胞/mcL 和/或 FeNO ≥ 20 ppb。在 DRI12544 和 QUEST 研究中，预先设定的亚组分析包括血嗜酸性粒细胞≥150 和≥300 细胞/mcL，FeNO≥25 和≥50ppb。

DRI12544 研究是一项为期 24 周的剂量范围探索研究，共招募 776 例患者（18 岁及以上）。在中-高剂量的吸入性糖皮质激素（ICS）及长效 β 受体激动剂（LABA）的中重度哮喘成人患者中，对度普利尤单抗和安慰剂进行对比评价。主要终点是在总体人群（入组时未限制嗜酸性粒细胞及其他 2 型炎症标志物水平）中第 12 周 FEV_1（1 秒用力呼气容积）（L）较基线的变化。亦对 24 周安慰剂对照治疗期内哮喘重度急性发作的年化发生率进行了评估。并根据基线血嗜酸性粒细胞计数水平在亚组人群中对结果进行了分析。

QUEST 研究是一项为期 52 周的确证性研究，在 1,902 例患者（12 岁及以上），（107 例青少年及 1,795 例成人）持续性哮喘患者中，对度普利尤单抗的疗效与安全性进行了评估，纳入的人群均为在使用中-高剂量的吸入性糖皮质激素（ICS）及至少一种控制用药后哮喘仍控制不佳的患者。主要终点为在总体人群（入组时未限制嗜酸性粒细胞及其他 2 型炎症标志物水平）中 52 周观察期内哮喘急性发作年化发生率以及第 12 周支气管扩张剂前 FEV1 较基线的变化。并根据基线血嗜酸性粒细胞计数及 FeNO 水平进行了亚组分析。

VENTURE 是一项在 210 例 2 型炎症生物标志物基线水平未受限制的哮喘患者中进行的为期 24 周的口服糖皮质激素减量研究，纳入患者需长期稳定使用高剂量的吸入性糖皮质激素（ICS）及至少一种控制药物以外，还需每日口服糖皮质激素。在筛选期内对 OCS 剂量进行调整。患者在研究期间需继续使用现有哮喘药物；但在哮喘维持控制的情况下，在 OCS 减量期内（第 4-20 周），患者 OCS 剂量每 4 周降低一次。研究主要终点为第 20 周至 24 周期间口服糖皮质激素剂量较基线的下降的比例。

这 3 项研究的人口统计学和基线特征见下面的表 16。

表 16 哮喘临床研究的人口统计学数据和基线特征

参数	**DRI12544 (n = 776)**	**QUEST (n = 1902)**	**VENTURE (n=210)**
平均年龄（岁）（SD）	48.6 (13.0)	47.9 (15.3)	51.3 (12.6)
女性%	63.1	62.9	60.5
白种人%	78.2	82.9	93.8
哮喘持续时间（年），均值± SD	22.03 (15.42)	20.94 (15.36)	19.95 (13.90)
从不吸烟（%）	77.4	80.7	80.5
前一年平均急性发作±SD	2.17 (2.14)	2.09 (2.15)	2.09 (2.16)
高剂量 ICS 用药（%）[a]	49.5	51.5	88.6
基线时给药前 FEV_1 (L)±SD	1.84 (0.54)	1.78 (0.60)	1.58 (0.57)
基线时 FEV_1 占预计值百分比平均值（%）（±SD）	60.77 (10.72)	58.43 (13.52)	52.18 (15.18)
%可逆性（±SD）	26.85 (15.43)	26.29 (21.73)	19.47 (23.25)
平均 ACQ-5 评分（± SD）	2.74 (0.81)	2.76 (0.77)	2.50 (1.16)
平均 AQLQ 评分（± SD）	4.02 (1.09)	4.29 (1.05)	4.35 (1.17)
特应性病史总计% （AD %, NP %, AR %）	72.9 (8.0, 10.6, 61.7)	77.7 (10.3, 12.7, 68.6)	72.4 (7.6, 21.0, 55.7)
平均 FeNO ppb（±SD）	39.10 (35.09)	34.97 (32.85)	37.61 (31.38)
具有 FeNO ppb 的患者% ≥ 25 ≥ 50	 49.9 21.6	 49.6 20.5	 54.3 25.2

参数	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1902)	VENTURE (n=210)
平均总 IgE IU/mL（± SD）	435.05 (753.88)	432.40 (746.66)	430.58 (775.96)
平均基线嗜酸性粒细胞计数（±SD）细胞/mL	350 (430)	360 (370)	350 (310)
有 EOS 的患者%			
≥150 细胞/mcL	77.8	71.4	71.4
≥300 细胞/mcL	41.9	43.7	42.4

ICS=吸入性糖皮质激素；FEV_1=1秒用力呼气容积；ACQ-5=哮喘控制问卷-5；AQLQ=哮喘生活质量问卷；AD=特应性皮炎；NP=鼻息肉；AR=过敏性鼻炎；FeNO=呼出气一氧化氮；EOS=血嗜酸性粒细胞

[a]度普利尤单抗哮喘研究人群包括使用中-高剂量ICS的患者。中等ICS剂量是指每日使用500mcg氟替卡松或等效剂量药物。

哮喘急性发作

DRI12544 及 QUEST 研究中度普利尤单抗 200 mg q2w 或 300 mg q2w 组的哮喘重度急性发作发生率与安慰剂组相比显著下降。受试者 2 型炎症生物标志物如血嗜酸性粒细胞或 FeNO 基线水平越高，其哮喘急性发作率降低幅度越大（表 17 及表 18）。

表 17 DRI12544 及 QUEST 研究内哮喘重度急性发作发生率（血嗜酸性粒细胞基线水平≥150 和≥300 细胞/mcL）

治疗	基线血 EOS							
	≥150 细胞/mcL				≥300 细胞/mcL			
	哮喘急性发作/年			降低%	哮喘急性发作/年			降低%
	N	发生率 (95% CI)	发生率比值(95%CI)		N	发生率 (95% CI)	发生率比值(95% CI)	
所有哮喘重度急性发作								
DRI12544 研究								
度普利尤单抗 200 mg Q2W	120	0.29 (0.16, 0.53)	0.28[a] (0.14, 0.55)	72%	65	0.30 (0.13, 0.68)	0.29[c] (0.11, 0.76)	71%
度普利尤单抗 300 mg Q2W	129	0.28 (0.16, 0.50)	0.27[b] (0.14, 0.52)	73%	64	0.20 (0.08, 0.52)	0.19[d] (0.07, 0.56)	81%
安慰剂	127	1.05 (0.69, 1.60)			68	1.04 (0.57, 1.90)		
QUEST 研究								
度普利	437	0.45	0.44[f]	56%	264	0.37	0.34[f]	66%

尤单抗 200 mg Q2W		(0.37, 0.54)	(0.34,0.58)			(0.29, 0.48)	(0.24,0.48)	
安慰剂	232	1.01 (0.81, 1.25)			148	1.08 (0.85, 1.38)		
度普利尤单抗 300 mg Q2W	452	0.43 (0.36, 0.53)	0.40[e] (0.31,0.53)	60%	277	0.40 (0.32, 0.51)	0.33[e] (0.23,0.45)	67%
安慰剂	237	1.08 (0.88, 1.33)			142	1.24 (0.97, 1.57)		

[a] p 值 = 0.0003，[b]p 值 = 0.0001，[c]p 值 = 0.0116，[d]p 值 = 0.0024，[e]p 值 <0.0001（经对多重性进行调整，与安慰剂相比均具有统计学意义）；[f] 名义 p 值< 0.0001

表 18 QUEST 研究中按基线 FeNO 水平分组列示的哮喘重度急性发作发生率

治疗	哮喘急性发作/年			降低%
	N	发生率(95% CI)	发生率比值(95%CI)	
FeNO ≥ 25 ppb				
度普利尤单抗 200 mg Q2W	299	0.35 (0.27, 0.45)	0.35 (0.25, 0.50)[a]	65%
安慰剂	162	1.00 (0.78, 1.30)		
度普利尤单抗 300 mg Q2W	310	0.43 (0.35, 0.54)	0.39 (0.28, 0.54) [a]	61%
安慰剂	172	1.12 (0.88, 1.43)		
FeNO ≥ 50 ppb				
度普利尤单抗 200 mg Q2W	119	0.33 (0.22, 0.48)	0.31 (0.18, 0.52) [a]	69%
安慰剂	71	1.057 (0.72, 1.55)		
度普利尤单抗 300 mg Q2W	124	0.39 (0.27, 0.558)	0.31 (0.19, 0.49) [a]	69%
安慰剂	75	1.27 (0.90, 1.80)		

[a] 名义 p 值<0.0001

在 DRI12544 及 QUEST 研究汇总分析中，接受度普利尤单抗 200 mg 或 300 mg q2w 的患者中，因哮喘重度急性发作导致的住院和/或急诊数量分别下降了 25.5%和 46.9%。

肺功能

DRI12544 研究及 QUEST 研究中，第 12 周支气管扩张剂使用前的 FEV_1 水平较基线出现具有临床意义的升高。受试者 2 型炎症生物标志物如血嗜酸性粒细胞或 FeNO 的基线水平越高，其 FEV_1 改善就越明显（表 19 及表 20）。

度普利尤单抗（200 mg 及 300 mg）首次给药后，FEV_1 最早可在第 2 周时出现显著改善，并能保持至第 24 周（DRI12544），在 QUEST 研究中可保持至第 52 周（见图 9）。

图 9 QUEST 研究中支气管扩张剂使用前 FEV_1（L）随时间推移相对基线的平均变化（嗜酸性粒细胞基线水平≥150 和≥300 细胞/mcL，FeNO≥25ppb）

QUEST：血嗜酸性粒细胞≥150 细胞/mcL　　**QUEST：血嗜酸性粒细胞≥300 细胞/mcL**　　**QUEST：FeNO ≥ 25 ppb**

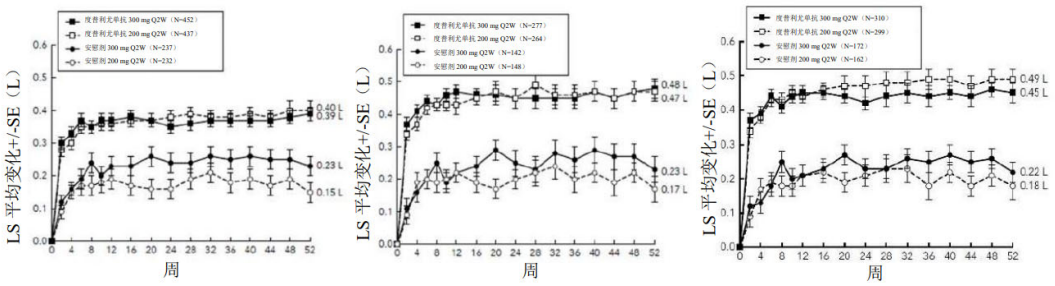


表 19 DRI12544 及 QUEST 研究中第 12 周支气管扩张剂使用前 FEV_1 较基线的平均变化（血嗜酸性粒细胞基线水平≥150 和≥300 细胞/mcL）

治疗	基线血 EOS					
	≥150 细胞/mcL	≥300 细胞/mcL				
	N	相对于基线的 LS 平均 Δ L (%)	与安慰剂相比的 LS 平均差异 (95% CI)	N	相对于基线的 LS 平均 Δ L (%)	与安慰剂相比的 LS 平均差异 (95% CI)
DRI12544 研究						
度普利尤单抗 200 mg Q2W	120	0.32 (18.25)	0.23[a] (0.13, 0.33)	65	0.43 (25.9)	0.26[c] (0.11, 0.40)
度普利尤单抗 300 mg Q2W	129	0.26 (17.1)	0.18[b] (0.08, 0.27)	64	0.39 (25.8)	0.21[d] (0.06, 0.36)
安慰剂	127	0.09 (4.36)		68	0.18 (10.2)	
QUEST 研究						
度普利尤单抗 200 mg Q2W	437	0.36 (23.6)	0.17[f] (0.11, 0.23)	264	0.43 (29.0)	0.21[f] (0.13, 0.29)
安慰剂	232	0.18 (12.4)		148	0.21 (15.6)	
度普利尤单抗 300 mg Q2W	452	0.37 (25.3)	0.15[e] (0.09, 0.21)	277	0.47 (32.5)	0.24[e] (0.16, 0.32)
安慰剂	237	0.22 (14.2)		142	0.22 (14.4)	

[a]p 值 <0.0001，[b]p 值 =0.0004，[c]p 值= 0.0008，[d]p 值 =0.0063，[e]p 值 <0.0001（经对多重性进行调整，与安慰剂相比均具有统计学意义）；[f]名义 p 值< 0.0001

表 20 QUEST 研究中按基线 FeNO 水平分组的第 12 周和第 52 周支气管扩张剂使用前 FEV_1 较基线的平均变化

治疗		第 12 周	第 52 周		
	N	相对于基线的 LS 平均 Δ L (%)	与安慰剂相比的 LS 平均差异 (95% CI)	相对于基线的 LS 平均 Δ L (%)	与安慰剂相比的 LS 平均差异 (95% CI)
FeNO ≥ 25 ppb					
度普利尤单抗 200 mg Q2W	288	0.44 (29.0%)	0.23 (0.15, 0.31)[a]	0.49 (31.6%)	0.30 (0.22, 0.39)[a]
安慰剂	157	0.21 (14.1%)		0.18 (13.2%)	
度普利尤单抗	295	0.45 (29.8%)	0.24 (0.16, 0.31)[a]	0.45 (30.5%)	0.23 (0.15, 0.31)[a]

300 mg Q2W					
安慰剂	167	0.21 (13.7%)		0.22 (13.6%)	
FeNO ≥ 50 ppb					
度普利尤单抗 200 mg Q2W	114	0.53 (33.5%)	0.30 (0.17, 0.44)[a]	0.59 (36.4%)	0.38 (0.24, 0.53)[a]
安慰剂	69	0.23 (14.9%)		0.21 (14.6%)	
度普利尤单抗 300 mg Q2W	113	0.59 (37.6%)	0.39 (0.26, 0.52)[a]	0.55 (35.8%)	0.30 (0.16, 0.44)[a]
安慰剂	73	0.19 (13.0%)		0.25 (13.6%)	

[a] 名义 p 值< 0.0001

哮喘生活质量/患者报告结局

在第 24 周（DRI12544 及 VENTURE 研究）和第 52 周（QUEST，表 21）对 ACQ-5 和 AQLQ 应答率预设次要终点进行分析。应答率是指评分改善 0.5 或更多（ACQ-5 量表评分范围为 0-6，AQLQ 为 1-7）。ACQ-5 及 AQLQ 最早可在第 2 周时出现改善，在 DRI12544 研究中可保持至 24 周，在 QUEST 研究中可保持至 52 周。在 VENTURE 研究中观察到了类似结果。

表 21 QUEST 研究中第 52 周时 ACQ-5 及 AQLQ 应答率

PRO	**治疗**	**EOS ≥150 细胞/mcL**		**EOS ≥300 细胞/mcL**		**FeNO ≥ 25 ppb**	
		N	**应答率%**	**N**	**应答率(%)**	**N**	**应答率(%)**
ACQ-5	度普利尤单抗 200 mg Q2W	395	72.9	239	74.5	262	74.4
	安慰剂	201	64.2	124	66.9	141	65.2
	度普利尤单抗 300 mg Q2W	408	70.1	248	71.0	277	75.8
	安慰剂	217	64.5	129	64.3	159	64.2
AQLQ	度普利尤单抗 200 mg Q2W	395	66.6	239	71.1	262	67.6
	安慰剂	201	53.2	124	54.8	141	54.6
	度普利尤单抗 300 mg Q2W	408	62.0	248	64.5	277	65.3
	安慰剂	217	53.9	129	55.0	159	58.5

口服糖皮质激素减量研究（VENTURE）

VENTURE 研究评价了度普利尤单抗对维持性口服糖皮质激素减量的影响。基线特征见表 16。所有患者在研究开始前需口服糖皮质激素至少 6 个月。在基线时，安慰剂组口服糖皮质激素剂量均值为 11.75 mg，度普利尤单抗组为 10.75 mg。

在该24周研究当中，度普利尤单抗组与安慰剂组相比，哮喘急性发作（定义为口服糖皮质激素剂量暂时性升高至少3天）减少了59%（度普利尤单抗组和安慰剂组哮喘急性发作年化发生率分别为0.65和1.60；发生率比值比为0.41[95% CI 0.26, 0.63]），第24周支气管扩张剂使用前FEV_1较基线改善水平更高（度普利尤单抗对比安慰剂的LS平均差异为0.22L[95% CI：0.09-0.34L]）。对肺功能、口服糖皮质激素剂及哮喘急性发作减少的影响大致相似，与2型炎症生物标志物（如血嗜

酸性粒细胞、FeNO）基线水平无关。VENTURE研究亦对ACQ-5及AQLQ进行了评估，显示的改善与QUEST研究相似。

按基线生物标志物分层列示的 VENTURE 研究结果见表 22。

表 22 度普利尤单抗对 OCS 剂量降低的影响，VENTURE 研究（血嗜酸性粒细胞基线水平≥150 和≥300 细胞/mcL，FeNO ≥ 25 ppb）

	基线血 EOS ≥150 细胞/mcL	基线血 EOS ≥300 细胞/mcL	FeNO ≥ 25 ppb			
	度普利尤单抗 300 mg Q2W N=81	安慰剂 N=69	度普利尤单抗 300 mg Q2W N=48	安慰剂 N=41	度普利尤单抗 300 mg Q2W N=57	安慰剂 N=57
主要终点（第 24 周）						
OCS 较基线的下降百分比						
较基线的平均总下降百分比（%）	75.91	46.51	79.54	42.71	77.46	42.93
差异（% [95% CI]）（度普利尤单抗 vs. 安慰剂）	29.39[b] (15.67, 43.12)		36.83[b] (18.94, 54.71)		34.53[b] (19.08, 49.97)	
每日 OCS 剂量较基线减少%的中位数	100	50	100	50	100	50
相对基线下降百分比						
100%	54.3	33.3	60.4	31.7	52.6	28.1
≥ 90%	58.0	34.8	66.7	34.1	54.4	29.8
≥ 75%	72.8	44.9	77.1	41.5	73.7	36.8
≥ 50%	82.7	55.1	85.4	53.7	86.0	50.9
> 0%	87.7	66.7	85.4	63.4	89.5	66.7
OCS 剂量未下降或上升，也未有退出研究情况	12.3	33.3	14.6	36.6	10.5	33.3
次要终点（第 24 周）[a]						
OCS 剂量下降至<5 mg/天的患者比例	77	44	84	40	79	34
比值比（95% CI）	4.29[c] (2.04, 9.04)		8.04[d] (2.71, 23.82)		7.21[b] (2.69, 19.28)	

[a] 根据逻辑回归得出的模型估计值，[b] 名义 p 值<0.0001，[c] 名义 p 值=0.0001，[d] 名义 p 值=0.0002

长期扩展研究（TRAVERSE）

在开放性扩展研究（TRAVERSE）中评估了度普利尤单抗在 2,193 例中重度成人和 89 例青少年患者中的长期安全性，其中包括 185 例患有口服糖皮质激素依赖性哮喘且既往参与过度普利尤单抗临床试验（DRI12544、QUEST 和 VENTURE）的成人患者（见第 4.8 节）。通过次要终点对疗效进行了评估，与关键性研究中观察到的结果相似，并持续长达 96 周。在口服糖皮质激素依赖性哮喘成人患者中，尽管降低口服糖皮质激素的剂量或中止给药，但哮喘急性发作持

续减少且肺功能持续改善长达 96 周。

以中国哮喘患者为主的亚太三期临床研究（EFC13995）

本研究是一项为期 24 周的、3 期、随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究，旨在在接受现有标准治疗方案（吸入性糖皮质激素[ICS]联合至少一种控制药物）后哮喘仍控制不佳的中国和印度≥12 岁的持续性哮喘患者中，评价度普利尤单抗作为维持附加治疗的疗效和安全性。符合方案要求的受试者被随机分配接受度普利尤单抗（200 mg q2w 或 300 mg q2w）或匹配的安慰剂治疗。主要终点为第 12 周时，支气管扩张剂给药前 FEV1 较基线的绝对变化，关键次要终点包括第 24 周 ACQ-5 较基线的变化。

共有 486 例受试者（ITT 人群）被随机：度普利尤单抗总体组 242 例，安慰剂总体组 244 例。其中未使用 OCS 维持治疗的度普利尤单抗 200 mg q2w 组 205 例受试者和匹配的安慰剂组的 209 例受试者。使用 OCS 维持治疗的人群包括 35 例受试者：度普利尤单抗 300 mg q2w 组 17 例，匹配的安慰剂组 18 例。研究整体人群的 84.8%为中国人，15.2%来自印度。随机化人群的中位年龄为 52.0 岁，57%为女性，86.4%受试者在基线时使用中剂量 ICS，13.6%的受试者使用高剂量 ICS。69.8%的受试者至少合并一种持续的特应性疾病。上一年哮喘重度急性发作的平均（SD）次数为 1.5，此外，47.5%的受试者在上一年至少发生过一次需要住院治疗或急诊就诊的哮喘重度急性发作事件。

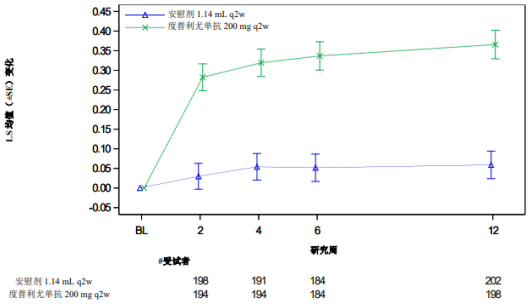
研究达到了预设的主要及次要终点并且显示出统计学显著性和具有临床意义的改善。在 2 型炎症未使用 OCS 维持治疗人群中，与安慰剂组相比，度普利尤单抗 200 mg q2w 治疗可显著改善肺功能和哮喘控制（见下表 23，图 10，图 11），哮喘重度急性发作的风险降低了 62.0%，并延迟了发生首次哮喘重度急性发作事件的时间（风险比[HR]=0.359 [95% CI：0.195 至 0.658]）。对于使用 OCS 维持治疗的人群，观察到度普利尤单抗 300 mg q2w 治疗组和安慰剂组受试者的肺功能改善、哮喘控制改善以及哮喘急性发作减少趋势相似。按照基线生物标志物水平及 ICS 剂量进行了亚组分析（见下图 12，图 13）。

表 23 分层检验程序中主要终点和选定的次要终点总结 - Type 2 non-OCS（未使用 OCS 维持治疗的 2 型炎症型）哮喘人群

参数	**安慰剂 1.14 mL q2w (N=209)**	**度普利尤单抗 200 mg q2w (N=205)**	**度普利尤单抗 200 mg q2w vs 安慰剂 1.14 mL q2w 的 LS 均值差（95% CI）**	**p 值**
主要终点				
第 12 周支气管扩张剂给药前 FEV_1（L）较基线的变化	0.06 (0.04)	0.37 (0.04)	0.31 (0.23, 0.39)	<.0001

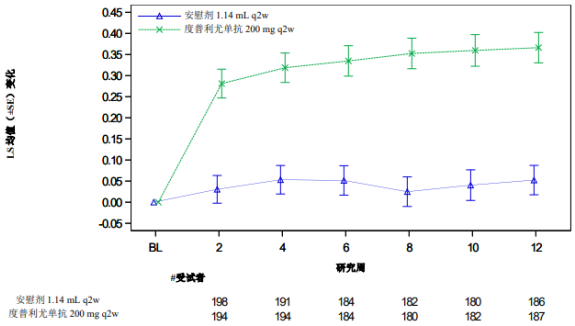
次要终点				
第 24 周 ACQ-5 较基线的变化	-1.09 (0.06)	-1.29 (0.07)	-0.20 (-0.35, -0.05)	0.009 7

图 10 支气管扩张剂给药前 FEV1（L）随时间较基线的 LS 均值变化图（MMRM 模型包括直至第 12 周的测量值）- Type 2 non-OCS 哮喘人群



BL：基线

图 11 支气管扩张剂给药前 FEV1（L）随时间较基线的 LS 均值变化图（MMRM 模型包括直至第 12 周的测量值）-使用 OCS 维持治疗的人群



BL：基线

图 12 亚组分析：按照生物标志物定义的各亚组第 12 周支气管扩张剂给药前 FEV1（L）较基线变化的森林图- Type 2 non-OCS 哮喘人群

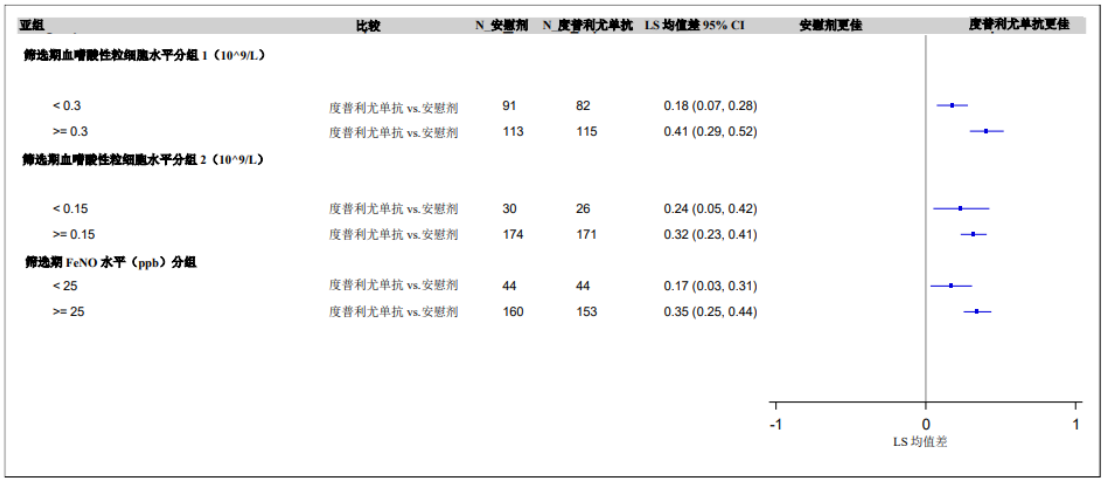
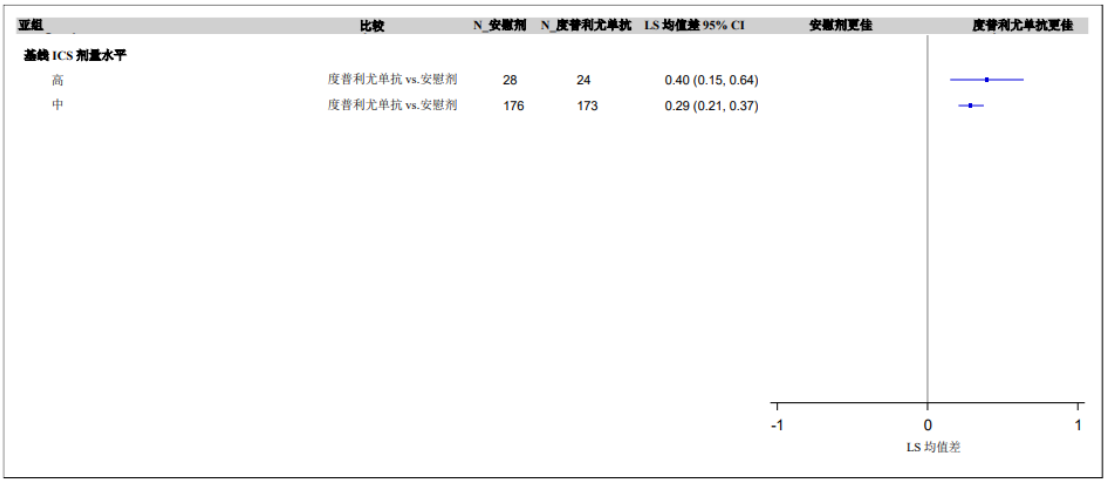


图 13 亚组分析：按照 ICS 剂量水平定义的各亚组第 12 周支气管扩张剂给药前 FEV1（L）较基线的变化森林图- Type 2 non-OCS 哮喘人群



哮喘儿童患者（6-11 岁）

儿童研究（6-11 岁；VOYAGE）

在一项为期 52 周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究（VOYAGE）中评价了度普利尤单抗在接受中-高剂量 ICS 加用 1 种控制药物或高剂量 ICS 单药治疗的 408 例 6-11 岁中重度哮喘儿童患者中的疗效和安全性。根据体重≤30 kg 或>30 kg，患者分别随机分配至度普利尤单抗组（N=273）或匹配安慰剂组（N=135），每两周一次给药。在基于血嗜酸性粒细胞水平≥150 个细胞/mcL 或 FeNO≥20 ppb 定义的 2 型炎症表型人群中评价其疗效。

主要终点为 52 周安慰剂对照期内重度哮喘发作事件的年化发生率，关键次要终点为第 12 周支气管扩张剂给药前 FEV1 占预计值百分比较基线的变化。其他次要终点包括 ACQ-7-IA（哮喘控制问卷-访谈者实施-7 问题版）和 PAQLQ（S）-IA（儿童哮喘生活质量问卷（含标准化活动）-访谈者实施）评分较基线的平均变化和应答率。

VOYAGE 研究的人口统计学和基线特征见下表 24。

表 24 VOYAGE 研究的人口统计学和基线特征

参数	**EOS≥150 个细胞/mcL 或 FeNO≥20 ppb（N=350）**	**EOS≥300 个细胞/mcL（N=259）**
平均年龄（岁）（SD）	8.9 (1.6)	9.0 (1.6)
女性%	34.3	32.8
白种人%	88.6	87.3
平均体重（kg）	36.09	35.94
前一年的平均急性发作次数（±SD）	2.47 (2.30)	2.64 (2.58)
ICS 剂量（%） 中等 高	 55.7 43.4	 54.4 44.4
支扩剂前 FEV_1（L）（±SD）	1.49 (0.41)	1.47 (0.42)

平均 FEV_1 占预计值百分比（%）（±SD）	77.89 (14.40)	76.85 (14.78)
平均可逆性%（±SD）	27.79 (19.34)	22.59 (20.78)
平均 ACQ-7-IA 评分（±SD）	2.14 (0.72)	2.16 (0.75)
平均 PAQLQ（S）-IA 评分（±SD）	4.94 (1.10)	4.93 (1.12)
伴特应性病史总体% （AD%，AR%）	94 (38.9, 82.6)	96.5 (44.4, 85.7)
中位总 IgE IU/mL（±SD）	905.52 (1140.41)	1077.00 (1230.83)
平均 FeNO ppb（±SD）	30.71 (24.42)	33.50 (25.11)
FeNO ≥20 ppb 的患者%	58	64.1
平均嗜酸性粒细胞计数（±SD）细胞/mcL	570 (380)	710(360)
EOS 的患者% ≥150 个细胞/mcL ≥300 个细胞/mcL	 94.6 74	 0 100

ICS=吸入性糖皮质激素；FEV1=第 1 秒用力呼气量；ACQ-7-IA=哮喘控制问卷 - 访谈者实施-7 问题版；PAQLQ（S）-IA=儿童哮喘生活质量问卷（含标准化活动）- 访谈者实施；AD=特应性皮炎；AR=过敏性鼻炎；EOS=血嗜酸性粒细胞；FeNO=呼出气一氧化氮

在 2 型炎症表型人群和基线血嗜酸性粒细胞≥300 个细胞/mcL 或基线 FeNO≥20 ppb 的人群中，与安慰剂相比，度普利尤单抗在 52 周治疗期间显著降低重度哮喘发作事件的年化发生率。第 12 周观察到支气管扩张剂给药前 FEV1 占预计值的百分比出现显著临床改善。还观察到第 24 周时 ACQ-7-IA 和 PAQLQ（S）-IA 出现改善，并在第 52 周时仍维持。第 24 周时，观察到 ACQ-7-IA 和 PAQLQ（S）-IA 的应答率高于安慰剂。VOYAGE 研究的疗效结果见表 25。

在 2 型炎症表型人群中，度普利尤单抗组第 12 周支气管扩张剂给药前 FEV1 较基线的 LS 变化为 0.22 L，安慰剂组为 0.12 L，与安慰剂的 LS 平均差异为 0.10 L（95% CI：0.04，0.16）。该治疗效应在 52 周治疗期间持续存在，第 52 周与安慰剂相比的 LS 平均差异为 0.17 L（95% CI：0.09，0.24）。

在基线血嗜酸性粒细胞≥300 个细胞/mcL 的人群中，度普利尤单抗组第 12 周支气管扩张剂给药前 FEV1 较基线的 LS 平均变化为 0.22 L，安慰剂组为 0.12 L，与安慰剂的 LS 平均差异为 0.10 L（95% CI：0.03，0.17）。该治疗效应在 52 周治疗期间持续存在，第 52 周与安慰剂相比的 LS 平均差异为 0.17 L（95% CI：0.09，0.26）。

在两个主要疗效人群中，FEF25-75%（用力呼气流量）和 FEV1/FVC（用力肺活量）（早在第 2 周就观察到差异）迅速改善，并在 52 周治疗期间维持改善，见表 25。

表 25：VOYAGE 研究重度哮喘急性发作发生率、FEV1 较基线的平均变化、ACQ-7-IA 和 PAQLQ（S）-IA 应答率

治疗	EOS≥150 个细胞/mcL 或 FeNO≥20 ppb	EOS≥300 个细胞/mcL	FeNO≥20 ppb

52 周内的重度哮喘急性发作年化发生率									
	N	**发生率（95% CI）**	**比值比（95% CI）**	**N**	**发生率（95% CI）**	**比值比（95% CI）**	**N**	**发生率（95% CI）**	**比值比（95% CI）**
度普利尤单抗 100 mg Q2W（<30 kg）/ 200 mg Q2W（>30 kg）	236	0.305 (0.223, 0.416)	0.407[b] (0.274, 0.605)	175	0.235 (0.160, 0.345)	0.353[b] (0.222, 0.562)	141	0.271 (0.170, 0.432)	0.384[c] (0.227, 0.649)
安慰剂	114	0.748 (0.542, 1.034)		84	0.665 (0.467, 0.949)		62	0.705 (0.421, 1.180)	
第 12 周时 FEV1 占预计值百分比相对于基线的平均变化									
	N	**相对于基线的 LS 平均 Δ**	**与安慰剂相比的 LS 平均差异（95% CI）**	**N**	**相对于基线的 LS 平均 Δ**	**与安慰剂相比的 LS 平均差异（95% CI）**	**N**	**相对于基线的 LS 平均 Δ**	**与安慰剂相比的 LS 平均差异（95% CI）**
度普利尤单抗 100 mg Q2W（<30 kg）/ 200 mg Q2W（>30 kg）	229	10.53	5.21[c] (2.14, 8.27)	168	10.15	5.32[d] (1.76, 8.88)	141	11.36	6.74[d] (2.54, 10.93)
安慰剂	110	5.32		80	4.83		62	4.62	
第 12 周时 FEF 25-75%占预计值百分比相对于基线的平均变化									
	N	**相对于基线的 LS 平均 Δ**	**与安慰剂相比的 LS 平均差异（95% CI）**	**N**	**相对于基线的 LS 平均 Δ**	**与安慰剂相比的 LS 平均差异（95% CI）**	**N**	**相对于基线的 LS 平均 Δ**	**与安慰剂相比的 LS 平均差异（95% CI）**
度普利尤单抗 100 mg Q2W（<30 kg）/ 200 mg Q2W（>30 kg）	229	16.70	11.93[e] (7.44, 16.43)	168	16.91	13.92[e] (8.89, 18.95)	141	17.96	13.97[e] (8.30, 19.65)
安慰剂	110	4.76		80	2.99		62	3.98	
第 12 周时 FEV1/FVC%较基线的平均变化									
	N	**相对于基线的 LS 平均 Δ**	**与安慰剂相比的 LS 平均差异（95% CI）**	**N**	**相对于基线的 LS 平均 Δ**	**与安慰剂相比的 LS 平均差异（95% CI）**	**N**	**相对于基线的 LS 平均 Δ**	**与安慰剂相比的 LS 平均差异（95% CI）**
度普利尤单抗 100 mg Q2W（<30 kg）/ 200 mg Q2W（>30 kg）	229	5.67	3.73[e] (2.25, 5.21)	168	6.10	4.63[e] (2.97, 6.29)	141	6.84	4.95[e] (3.08, 6.81)
安慰剂	110	1.94		80	1.47		62	1.89	
第 24 周的 ACQ-7-IA[a]									
	N	**应答率%**	**与安慰剂相比的 OR（95% CI）**	**N**	**应答率%**	**与安慰剂相比的 OR（95% CI）**	**N**	**应答率%**	**与安慰剂相比的 OR（95% CI）**
度普利尤单抗 100 mg Q2W（<30 kg）/	236	79.2	1.82[g] (1.02, 3.24)	175	80.6	2.79[f] (1.43, 5.44)	141	80.9	2.60[g] (1.21, 5.59)

200 mg Q2W（>30 kg）									
安慰剂	114	69.3		84	64.3		62	66.1	
第 24 周的 PAQLQ（S）-IA[a]									
	N	**应答率%**	**与安慰剂相比的 OR（95% CI）**	**N**	**应答率%**	**与安慰剂相比的 OR（95% CI）**	**N**	**应答率%**	**与安慰剂相比的 OR（95% CI）**
度普利尤单抗 100 mg Q2W（<30 kg）/ 200 mg Q2W（>30 kg）	211	73.0	1.57 (0.87, 2.84)	158	72.8	1.84 (0.92, 3.65)	131	75.6	2.09 (0.95, 4.61)
安慰剂	107	65.4		81	63.0		61	67.2	

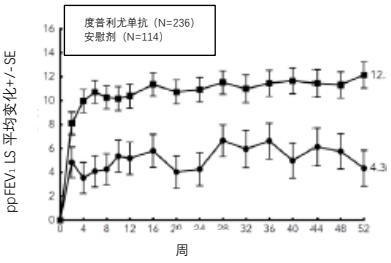
[a] 有应答定义为评分改善 0.5 或以上（ACQ-7-IA 量表范围 0-6，PAQLQ（S）为 1-7）
[b]p 值 ＜0.0001；[c]p 值 ＜0.001， [d]p 值 ＜0.01（经对多重性进行调整，与安慰剂相比均具有统计学意义）；[e] 名义 p 值 ＜0.0001， [f] 名义 p 值 ＜0.01， [g] 名义 p 值 ＜0.05

在 VOYAGE 研究中，早在第 2 周就观察到 FEV1 占预计值百分比显著改善，并维持至第 52 周。

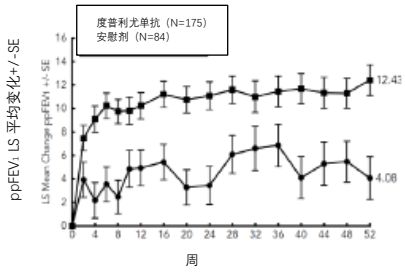
在 VOYAGE 研究中，FEV1 占预计值百分比随时间推移的改善见图 14。

图 14：在 VOYAGE 研究中（基线血嗜酸性粒细胞≥150 个细胞/mcL 或 FeNO≥20 ppb、基线嗜酸性粒细胞≥300 个细胞/mcL、基线 FeNO≥20 ppb），支气管扩张剂给药前 FEV1（L）占预计值百分比随时间推移较基线的平均变化

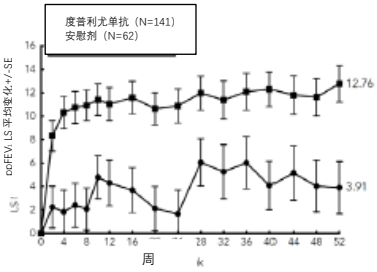
基线血嗜酸粒细胞≥150 个细胞/mcL 或 FeNO≥20 ppb



基线血嗜酸粒细胞≥300 个细胞/mcL



基线 FeNO≥20 ppb



在 VOYAGE 中，对于 2 型炎症表型人群，与安慰剂相比，因哮喘导致的全身性糖皮质激素年化平均总疗程数减少了 59.3%（0.350[95% CI：0.256，0.477]和 0.860[95% CI：0.616，1.200]）。在按基线血嗜酸性粒细胞≥300 个细胞/mcL 定义的人群中，与安慰剂相比，因哮喘导致的全身性糖皮质激素年化平均总疗程数减少了 66.0%（0.274[95% CI：0.188，0.399]和 0.806[95% CI：0.563，1.154]）。

第 52 周时，通过欧洲青年生活质量五维视觉模拟量表（EQ-VAS）测量，度普利尤单抗改善了 2 型炎症和基线血嗜酸性粒细胞计数≥300 个细胞/mcL 人群的总体健康状况；与安慰剂相比的 LS 平均差异为 4.73（95% CI：1.18，8.28）和 3.38（95% CI：-0.66，7.43）。

第 52 周时，在 2 型炎症和基线血嗜酸性粒细胞计数≥300 个细胞/mcL 人群中，通过儿童哮喘看护者生活质量问卷（PACQLQ）测量，度普利尤单抗改善了儿童患者哮喘对看护者生活质量的影响；与安慰剂相比的 LS 平均差异分别为 0.47（95% CI：0.22，0.72）和 0.50（95% CI：0.21，0.79）。

长期扩展研究（EXCURSION）

在长期扩展研究（EXCURSION）中，对 365 例儿童哮喘患者（6 - 11 岁）中度普利尤单抗的疗效（作为次要终点）进行了评估。因哮喘急性发作导致的住院和/或急诊就诊数量持续减少，全身口服糖皮质激素暴露量也减少。观察到肺功能多个指标持续改善：包括 FEV1 占预计值百分比、FVC 占预计值百分比、FEV1/FVC 比值和 FEF 25 -75%占预计值百分比。此外，在 EXCURSION 研究结束时，75%的患者达到和/或维持正常的肺功能，支气管扩张剂给药前 FEV1 占预计值百分比> 80%。度普利尤单抗的疗效在 VOYAGE 和 EXCURSION 研究中 104 周的累积治疗期间持续存在。

慢性阻塞性肺疾病成人患者

慢性阻塞性肺疾病（COPD）项目包括两项为期 52 周的随机、双盲、多中心、平行组、安慰剂对照试验（BOREAS 和 NOTUS），共入组 1874 例 COPD 成人患者，旨在评价度普利尤单抗 300 mg Q2W 治疗 COPD 成人患者的疗效和安全性。

两项试验中入组的患者被诊断为 COPD 伴中度至重度气流受限（使用支气管扩张剂后 $FEV_1/FVC<0.7$ 且使用支气管扩张剂后 FEV_1 为预测值的 30%-70%），过去一年中慢性咳痰至少持续 3 个月，具有 2 型炎症的证据（定义为筛选时血嗜酸性粒细胞计数最低为 300 个细胞/mcL）。医学研究委员会（MRC）呼吸困难评分≥2（范围 0-4）且过去一年内至少发生 2 次中度急性加重或 1 次重度急性加重的 COPD 患者，尽管接受了由长效抗胆碱能拮抗剂（LAMA）、长效 β 受体激动剂（LABA）和吸入性糖皮质激素（ICS）组成的三联维持治疗，上述患者的 COPD 仍未得到控制。如果 ICS 不适用，允许患者接受由 LAMA 和 LABA 组成的维持治疗。如果需要全身性糖皮质激素和/或抗生素治疗，则急性加重的严重程度为中度；如果急性加重导致住院或在急诊室科或紧急护理机构观察超过 24 小时，则急性加重的严重程度为重度。

两项试验中，患者在原有维持治疗方案的基础上随机接受度普利尤单抗 300 mg 每两周一次（Q2W）或安慰剂治疗 52 周。两项试验中，主要终点是 52 周治疗期间中度或重度 COPD 急性加重的年发生率。次要终点包括第 12 周和第 52 周时总体人群和基线 FeNO≥20 ppb 的患者亚组中使用支气管扩张剂前 FEV_1 较基线的变化、第 52 周时圣乔治呼吸问卷（SGRQ）总评分较基线的变化、第 52

周时 SGRQ 应答率（定义为 SGRQ 较基线改善至少 4 分的患者比例）以及 52 周治疗期间基线 FeNO≥20 ppb 的患者亚组中中度或重度 COPD 急性加重的年发生率。

BOREAS 和 NOTUS 的人口统计学和基线特征见表 26。

表 26：人口统计学和基线特征（BOREAS 和 NOTUS）

参数	BOREAS (N = 939)	NOTUS (N = 935)
平均年龄（岁）（±SD）	65.1 (8.1)	65.0 (8.3)
男性（%）	66.0	67.6
白人（%）[c]	84.1	89.6
平均吸烟史（包-年）（±SD）	40.48 (23.35)	40.3 (27.2)
当前吸烟者（%）	30	29.5
肺气肿（%）	32.6	30.4
COPD 的平均持续时间（年）（±SD）	8.8 (6.0)	9.3 (6.4)
前一年中度[a]或重度[b]急性加重的平均次数（±SD）	2.3 (1.0)	2.1 (0.9)
前一年重度急性加重[b]的平均次数（±SD）	0.3 (0.7)	0.3 (0.6)
随机化时的原有 COPD 药物：ICS/LAMA/LABA（%）	97.6	98.8
使用支气管扩张剂后 FEV_1/FVC 比值平均值（±SD）	0.49 (0.12)	0.50 (0.12)
使用支气管扩张剂前 FEV_1 平均值（L）（±SD）	1.30 (0.46)	1.36 (0.50)
使用支气管扩张剂后 FEV_1 平均值（L）（±SD）	1.40 (0.47)	1.45 (0.49)
使用支气管扩张剂后 FEV_1 的平均预测百分比（%）（±SD）	50.6 (13.1)	50.1 (12.6)
使用支气管扩张剂后 FEV_1 的平均预测百分比<50%（%）（±SD）	467 (49.7)	478 (51.3)
SGRQ 总评分平均值（±SD）	48.42 (17.42)	51.5 (17.0)
E-RS:COPD[总评分]平均值（±SD）	12.9 (7.1)	13.3 (7.0)
BODE 指数评分平均值（±SD）	4.06 (1.66)	4.0 (1.6)
FeNO 平均值（ppb）（±SD）	24.3 (22.4)	24.6 (26.0)
基线血嗜酸性粒细胞计数平均值（细胞/mcL）（±SD）	401 (298)	407 (336)
基线血嗜酸性粒细胞计数中位数（细胞/mcL）（Q1-Q3）	340 (240-460)	330 (220-460)

ICS=吸入性糖皮质激素；LAMA=长效抗胆碱能拮抗剂；LABA=长效 β 受体激动剂，FEV1=1 秒用力呼气量；FVC=用力肺活量；FeNO=呼出气一氧化氮分数；BODE=体质指数、气流阻塞、呼吸困难、运动能力

[a] 需要使用全身性糖皮质激素和/或抗生素治疗的急性加重

[b] 需要住院或在急诊科或紧急护理机构观察超过 24 小时的急性加重

[c] 在 BOREAS 中，0.5%为黑人，14.3%为亚洲人。在 NOTUS 中，1.3%为黑人，1.1%为亚洲人。

COPD 急性加重

两项试验中，当在原有维持治疗方案的基础上加用度普利尤单抗后，与安慰剂相比，中度或重度 COPD 急性加重的年发生率降低，具有统计学意义（见表 27）。

表 27：BOREAS 和 NOTUS 中中度[a]或重度[b] COPD 急性加重的年发生率

试验	治疗（N）	发生率（急性加重/年）	与安慰剂的发生率比值（95% CI）	相比安慰剂的急性加重发生率的降低%
主要终点：中度[a]或重度[b]COPD 急性加重				
BOREAS	度普利尤单抗 300 mg Q2W（N=468）	0.78	0.705 (0.581, 0.857)[c]	30%
	安慰剂（N=471）	1.10		
NOTUS	度普利尤单抗 300 mg Q2W（N=470）	0.86	0.664 (0.535, 0.823)[d]	34%
	安慰剂（N=465）	1.30		
主要终点的汇总组成[e]：重度[b] COPD 急性加重				
BOREAS 和 NOTUS	度普利尤单抗 300 mg Q2W（N=938）	0.08	0.674 (0.438 至 1.037)	33%
	安慰剂（N=936）	0.12		

[a] 需要使用全身性糖皮质激素和/或抗生素治疗的急性加重

[b] 需要住院治疗或在急诊科/紧急护理机构观察>24 小时或导致死亡的急性加重

[c] p 值=0.0005

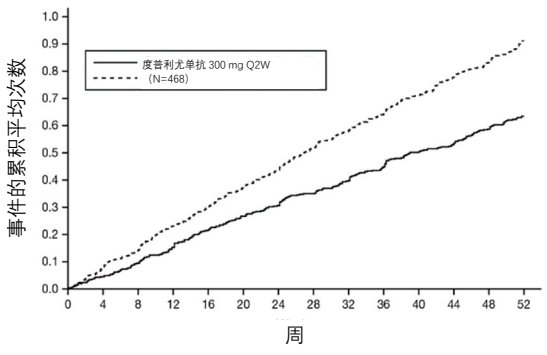
[d] p 值=0.0002

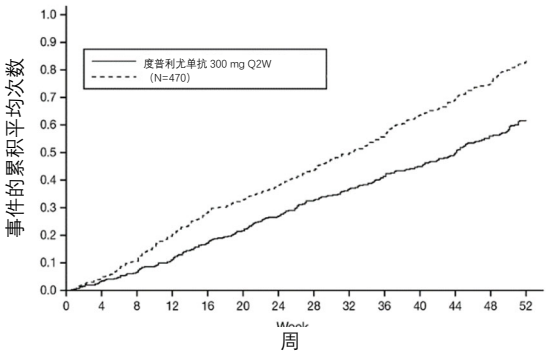
[e] 对主要终点组成的分析没有根据多重性进行校正

在两项试验中，度普利尤单抗组在 52 周内观察到的中度或重度急性加重的累积平均次数小于安慰剂组（见图 15a 和 15b）。

图 15：BOREAS 和 NOTUS 中 52 周内中度或重度 COPD 急性加重的累积平均次数

图 15a. BOREAS　　图 15b. NOTUS





度普利尤单抗组患者至首次中度或重度 COPD 急性加重的时间长于安慰剂组，在 BOREAS 中，HR：0.803；95% CI：0.658，0.980；在 NOTUS 中，HR: 0.71；95% CI: 0.57，0.889。

在 BOREAS 中，在基线 FeNO 较高（≥20 ppb）患者的亚组分析（N=383）中，接受度普利尤单抗治疗后，与安慰剂相比，52 周内中度或重度 COPD 急性加重的年发生率出现有统计学意义的降低（发生率比值：0.625；95% CI：0.45，0.869；p=0.005）。在 NOTUS 中，在基线 FeNO 较高（≥20 ppb）患者亚组（N=355）中，接受度普利尤单抗治疗后，与安慰剂相比，中度或重度 COPD 急性加重的年发生率出现名义上显著降低（发生率比值：0.471；95% CI：0.328, 0.675；p <0.0001）。

在所有预定亚组（包括年龄、性别、人种、吸烟状态、血嗜酸性粒细胞计数、前一年急性加重次数（≤2、3 和≥4）、基线时高剂量 ICS 和使用支气管扩张剂后 FEV_1 的基线百分比预测值（＜50%、≥50%））之间，观察到中度或重度急性加重的年发生率的降低。在肺气肿患者中，中度或重度急性加重发生率的降低与总体人群一致。

肺功能

在两项试验中，当在原有维持治疗的基础上加用度普利尤单抗后，与安慰剂相比，第 12 周和第 52 周时使用支气管扩张剂前 FEV_1 出现有统计学意义的改善（见表 28）。早在第 2 周（BOREAS）（首次评估）和第 4 周（NOTUS）就观察到度普利尤单抗组的肺功能改善（使用支气管扩张剂前 FEV_1 较基线的 LS 平均变化）大于安慰剂组，并维持至第 52 周（见图 16a 和 16b）。

在 BOREAS 中，早在第 2 周（首次评估）就观察到度普利尤单抗组的使用支气管扩张剂后 FEV_1、使用支气管扩张剂后 FEV_1/FVC 比值和使用支气管扩张剂前 FVC 相比安慰剂组出现快速改善，并维持至第 52 周。在 NOTUS 中，分别早在第 8 周和第 2 周就观察到度普利尤单抗组的使用支气管扩张剂后 FEV_1 和使用支气管扩张剂后 FEV_1/FVC 比值相比安慰剂组出现快速改善，并维持至第 52 周。

表 28：BOREAS 和 NOTUS 中肺功能终点较基线的平均变化

	BOREAS			NOTUS		
	度普利尤单抗（N=468）	安慰剂（N=471）	度普利尤单抗相比安慰剂的差异（95% CI）	度普利尤单抗（N=470）	安慰剂（N=465）	度普利尤单抗相比安慰剂的差异（95% CI）
第 12 周使用支气管扩张剂前 FEV_1 较基线的变化，LS 平均值（SE）	0.160 (0.018)	0.077 (0.018)	0.083 (0.042 至 0.125)[a]	0.139 (0.017)	0.057 (0.017)	0.082 (0.040 至 0.124)[f]
第 52 周使用支气管扩张剂前 FEV_1 较基线的变化，LS 平均值（SE）[k]	0.153 (0.019)	0.070 (0.019)	0.083 (0.038 至 0.128)[b]	0.115 (0.021)	0.054 (0.020)	0.062 (0.011 至 0.113)[g]
第 12 周使用支气管扩张剂后 FEV_1 较基线的变化，LS 平均值（SE）	0.156 (0.018)	0.084 (0.018)	0.072 (0.030 至 0.115)[c]	0.136 (0.020)	0.064 (0.020)	0.072 (0.023 至 0.121)[h]
第 12 周使用支气管扩张剂后 FEV_1/FVC 比值较基线的变化，LS 平均值（SE）	0.037 (0.004)	0.023 (0.004)	0.014 (0.005 至 0.023)[d]	0.030 (0.004)	0.013 (0.004)	0.017 (0.006 至 0.028)[i]
第 12 周使用支气管扩张剂前 FVC 较基线的变化，LS 平均值（SE）	0.098 (0.022)	0.029 (0.022)	0.069 (0.016 至 0.121)[e]	0.083 (0.024)	0.018 (0.024)	0.066 (0.005 至 0.126)[j]

LS=最小二乘法，SE=标准误，FEV_1=1 秒用力呼气量，FVC=用力肺活量

[a] p 值<0.0001, [b] p 值=0.0003（与安慰剂相比有统计学意义，并对多重性进行了校正）

[c] 名义 p 值=0.0010，[d] 名义 p 值=0.0016，[e] 名义 p 值=0.0103

[f] p 值=0.0001，[g] p 值=0.0182（与安慰剂相比有统计学意义，并对多重性进行了校正）

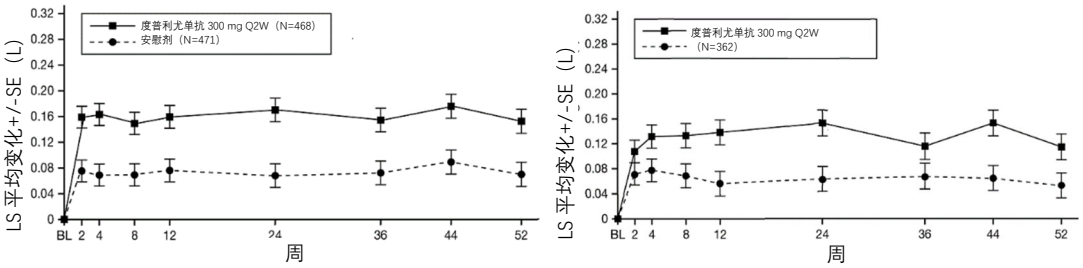
[h] 名义 p 值=0.0042，[i] 名义 p 值=0.0020，[j] 名义 p 值=0.0327

[k] 第 52 周支气管扩张剂前 FEV_1 较基线变化平均值的疗效结果的分析人群是，935 名患者中那些完成 52 周治疗期或在数据分析时退出试验的 721 名患者。

图 16：BOREAS 和 NOTUS [a] 中使用支气管扩张剂前 FEV_1（L）随时间较基线

的平均变化

图 16a. BOREAS　　图 16b. NOTUS



[a] 支气管扩张剂前 FEV_1 随时间较基线平均变化的疗效结果的分析人群是，935 名患者中那些完成 52 周治疗期或在数据分析时退出试验的 721 名患者。

在 BOREAS 中，在基线 FeNO 较高（≥20ppb）患者的亚组分析（N=383）中，接受度普利尤单抗治疗后，与安慰剂相比，使用支气管扩张剂前 FEV_1 较基线的变化在第 12 周（LS 平均变化：度普利尤单抗组为 0.232 L，安慰剂组为 0.108 L；LS 平均差异：0.124 L [95% CI: 0.045, 0.203]；p=0.002）和第 52 周（LS 平均变化：度普利尤单抗组为 0.247 L，安慰剂组为 0.120 L；LS 平均差异: 0.127 L [95% CI: 0.042, 0.212]；p=0.003）时均出现有统计学意义的显著改善。在 NOTUS 中，在基线 FeNO 较高（≥20ppb）患者的亚组中，使用支气管扩张剂前 FEV_1 较基线的变化在第 12 周（N=355，LS 平均变化：度普利尤单抗组为 0.221 L，安慰剂组为 0.081 L；LS 平均差异：0.141 L [95% CI: 0.058, 0.223]；p=0.001）出现有统计学意义的显著改善。在基线 FeNO 较高（≥20ppb）患者的亚组中，接受度普利尤单抗治疗后，与安慰剂相比，使用支气管扩张剂前 FEV_1 较基线的变化在第 52 周（N=264，LS 平均变化：度普利尤单抗组为 0.176 L，安慰剂组为 0.095 L；LS 平均差异：0.081 L [95% CI: -0.019, 0.181]）时有改善，但没有统计学显著性。

在所有预先设定的亚组（包括年龄、性别、人种、吸烟状态、血嗜酸性粒细胞计数、前一年急性加重次数（≤2、3 和≥4）、基线时高剂量 ICS 和支气管扩张剂后的 FEV1 的基线百分比预测值（＜50%、≥50%））中，观察到支气管扩张剂前 FEV_1 肺功能改善。在肺气肿患者中，支气管扩张剂前 FEV_1 肺功能改善情况与总体人群一致。

<u>健康相关生活质量</u>

在 BOREAS 中，接受度普利尤单抗治疗后，与安慰剂相比，观察到 SGRQ 总评分出现有统计学意义的显著改善（LS 平均变化：度普利尤单抗组为-9.73，安慰剂组为-6.37；LS 平均差异：-3.36 [95% CI: -5.46, -1.27]；p=0.0017）。在 NOTUS 中，接受度普利尤单抗治疗后，与安慰剂相比，在第 52 周时名义上改善了 SGRQ 总评分（LS 平均变化：度普利尤单抗组为-9.82，安慰剂组为-6.44；LS 平均差异：

-3.37 [95% CI: -5.81, -0.93]；p=0.007）。

使用支气管扩张剂后 FEV1 <30%或>70%的患者

筛选时，将使用支气管扩张剂后 FEV_1 <30%或>70%的患者从 BOREAS 和 NOTUS 中排除。然而，在基线时使用支气管扩张剂后 FEV_1 <30%或>70%的患者数据有限。

大疱性类天疱疮成人患者

大疱性类天疱疮（BP）临床开发项目包括一项在 106 例 18 岁及以上成人患者中进行的 52 周随机、双盲、平行组、多中心、安慰剂对照试验（ADEPT），这些患者的大疱性类天疱疮疾病面积指数（BPDAI）活动度评分≥24（0-360 分量表）和周平均峰值瘙痒 NRS 评分≥4（0-10 分量表）。

在该试验中，患者被随机分配，第 1 天接受皮下注射度普利尤单抗 600 mg（300 mg 注射两次），继以每两周一次（Q2W）给予 300 mg，或匹配安慰剂，持续 52 周。所有患者还在第 1 天开始接受口服糖皮质激素的标准治疗方案（泼尼松或泼尼松龙；0.5 或 0.75 mg/kg/天）。在达到疾病活动度控制 2 周后，逐渐降低口服糖皮质激素的剂量，目标是在疾病活动度的控制得以维持的前提下最晚于第 16 周逐渐停药。OCS 逐渐减量期间疾病活动度失控（形成新病灶且现有病灶停止恢复）或在逐渐减量后复发或使用补救药物的患者被视为治疗失败。在 OCS 逐渐减量期间，允许患者增加一次 OCS 剂量，任何后续增加均被视为补救治疗。研究期间，患者可接受外用或口服糖皮质激素、非甾体类免疫抑制药物或免疫调节生物制剂进行补救治疗。如果使用外用或口服糖皮质激素进行补救治疗，允许患者继续接受研究治疗。

两个治疗组间的人口统计学和基线特征相似。在入组的 106 例患者中，平均年龄为 71.3 岁；女性占 52.8%；白人占 67.9%，亚洲人占 15.1%。基线时，平均 BPDAI 活动度评分为 60.5，66%的患者评分≥24 至＜60，34%的患者评分≥60；63.2%的患者既往使用过全身性糖皮质激素治疗大疱性类天疱疮。基线时每日峰值瘙痒 NRS 评分的周平均值为 7.5。

主要终点是第 36 周时实现持续缓解的患者比例。持续缓解定义为达到完全缓解且最晚在第 16 周停用 OCS，从完成糖皮质激素逐渐减量至第 36 周无疾病复发，并且在 36 周双盲治疗期间未接受补救治疗。次要终点包括患者在第 52 周持续缓解的比例，在第 36 周和第 52 周每日峰值瘙痒 NRS 的周平均值较基线的变化百分比、至第 36 周和第 52 周不需要 OCS 的完全缓解持续时间、从基线至第 36 周和第 52 周 OCS 的总累积剂量、从基线至第 36 周和第 52 周 BPDAI 活动度评分的变化百分比、从基线至第 36 周和第 52 周 BPDAI 活动度评分降低至少

90%的患者比例、从基线至第 36 周和第 52 周瘙痒减轻（定义为每日峰值瘙痒 NRS 的周平均值至少改善[降低]4 分）的患者比例以及至第 36 周首次使用补救药物的时间。

与安慰剂相比，度普利尤单抗在第 36 周时达到持续缓解的患者比例方面有显著的改善。ADEPT 的疗效结果见表 29。

表 29：ADEPT 研究中度普利尤单抗的疗效结果

	度普利尤单抗 300 mg Q2W (N=53)	**安慰剂 (N=53)**	**度普利尤单抗与安慰剂的差异（95% CI）**
第 36 周时的主要终点			
达到持续缓解的患者比例	18.2%	4%	14.2% (1.97, 27.74)
第 36 周时主要终点的组分 [a]			
从完成糖皮质激素逐渐减量至第 36 周期间无疾病复发 [b]	48.6%	15.9%	32.7%
36 周治疗期内不需要补救治疗 [c]	40.1%	11.8%	28.2%
达到完全缓解且第 16 周后未接受口服糖皮质激素 [d]	34.6%	26.6%	8.0%
第 36 周时的次要终点			
达到 BPDAI 活动度评分降低≥90%的患者比例	38.6%	9.8%	28.8% (12.79, 44.06)
每日峰值瘙痒 NRS 的周平均值较基线改善（降低）≥4 分的患者比例	39.8%	10.5%	29.3% (12.79, 45.04)
BPDAI 活动度评分较基线的变化百分比	-76.7%	-50.5%	-26.2% (-42.83, -9.50)
OCS 的平均总累积剂量（g）	4.18	5.12	-0.94 (-2.09, -0.21)
不需要 OCS 的完全缓解持续时间（天）	38.7	12.9	25.7 (5.85, 45.63)
每日峰值瘙痒 NRS 的周平均值较基线的变化百分比	-51.8%	-26.7%	-25.2% (-41.47, -8.85)
第 52 周时的次要终点			
第 52 周达到持续缓解的患者比例。	14.2%	4.0%	10.2% (-1.35, 23.11)
达到 BPDAI 活动度评分降低≥90%的患者比例	34.4%	9.9%	24.5% (8.89, 39.75)
峰值瘙痒 NRS 较基线改善（降低）≥4 分的患者比例	36.4%	8.3%	28.1% (12.44, 43.55)
BPDAI 活动度评分较基线的变化百分比	-76.1%	-49.1%	-27.0% (-43.59, -10.37)
OCS 的平均总累积剂量（g）	5.13	7.16	-2.03 (-4.02, -0.03)

不需要 OCS 的完全缓解持续时间（天）	67.2	24.7	42.5 (6.77, 78.24)
每日峰值瘙痒 NRS 的周平均值较基线的变化百分比	-53.0%	-23.4%	-29.5% (-45.23, -13.80)

[a] 在层级检验之外评价了主要终点的组分。

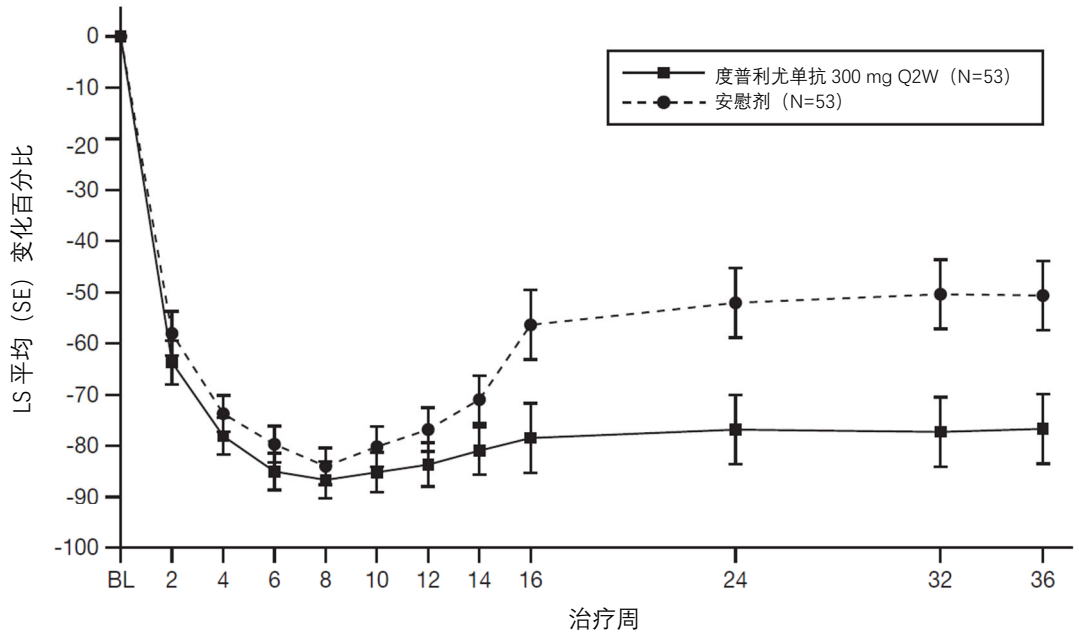
[b] 疾病复发定义为 1 个月内出现 3 处或以上新发病灶（水泡、湿疹性病灶或荨麻疹斑块）或至少 1 处大（直径＞10 cm）湿疹性病灶或荨麻疹斑块，且在 1 周内未愈合。对最晚在第 16 周完成 OCS 逐渐减量的患者进行分析。

[c] 补救治疗包括在逐渐减量期间第二次增加 OCS 剂量、在完成 OCS 逐渐减量/第 16 周后使用 OCS，或开始使用高效外用糖皮质激素、全身性非甾体类免疫抑制药物或免疫调节生物制剂。

[d] 完全缓解定义为无新病灶和旧病灶上皮化。

在 ADEPT 中，度普利尤单抗治疗组患者 BPDAI 活动度评分从基线至第 36 周的平均变化百分比（降低）大于安慰剂组（见图 17）。这种差异一直持续到第 52 周。

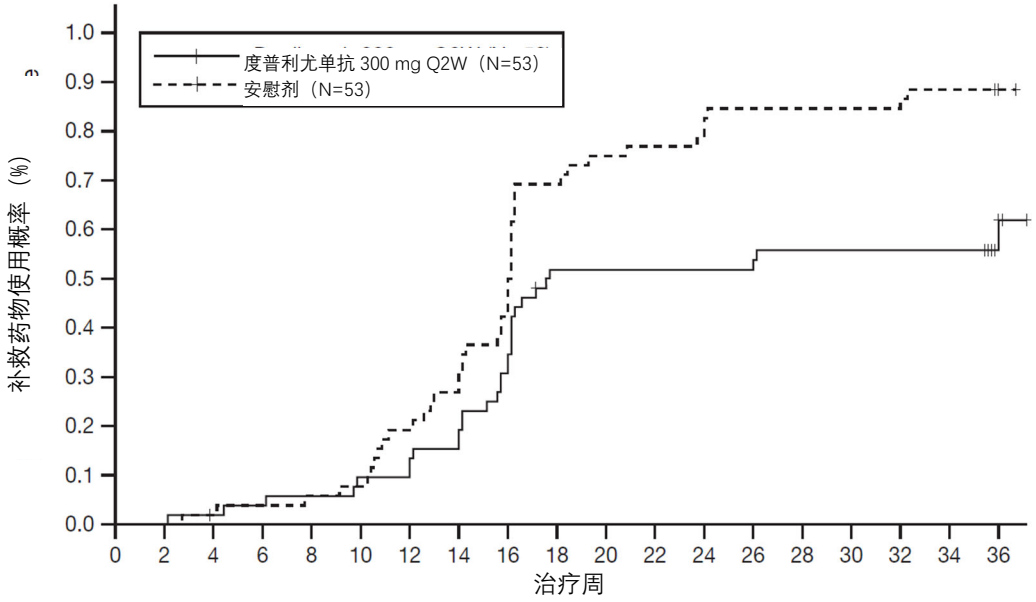
图 17：大疱性类天疱疮患者 BPDAI 活动度评分从基线至第 36 周的变化百分比（ADEPT）



在 ADEPT 中，接受度普利尤单抗治疗的患者至首次使用补救药物的平均时间（169 天）显著长于安慰剂组（127 天）。与安慰剂相比，度普利尤单抗治疗将

使用补救药物的风险显著降低 52%（HR：0.48；95% CI：0.30，0.77）（见图 18）。

图 18：截至第 36 周 BP 患者至首次使用补救药物时间的 Kaplan-Meier 曲线（ADEPT）*



存在风险的受试者数量

度普利尤单抗 300 mg Q2W (N=53)	3	53	51	50	49	47	47	44	36	24	24	24	24	24	22	22	22	22	15
安慰剂（N=53）	3	52	51	50	49	48	42	38	30	16	13	12	11	8	8	8	8	6	5

*两个治疗组的所有受试者均在随机化时开始 OCS 治疗，从第 6 周开始逐渐减量，目的是在第 16 周前逐渐停药。

健康相关生活质量

使用自身免疫性大疱性疾病生活质量（ABQOL）调查问卷评估了健康相关生活质量。ABQOL 评分范围为 0 至 51，评分越高表示生活质量越差。基线时，度普利尤单抗治疗患者的平均 ABQOL 评分为 22.92 分，安慰剂治疗患者为 21.70 分。第 36 周和第 52 周时，观察到接受度普利尤单抗治疗的患者的 ABQOL 改善程度高于安慰剂组。

慢性鼻窦炎伴鼻息肉（CRSwNP）

在两项随机、双盲、平行组、多中心、安慰剂对照研究（SINUS-24（NCT02912468）和 SINUS-52（NCT02898454））中，在 724 例接受鼻内糖皮质激素（INCS）背景治疗的 18 岁及以上成人受试者中评价了度普利尤单抗作为附加维持治疗在控制不佳的慢性鼻窦炎伴鼻息肉（CRSwNP）成人患者中的疗效。这些研究纳入了既往接受过鼻腔鼻窦手术或在过去 2 年内接受过系统性糖皮质激素治疗，或者不宜接受或不耐受系统性糖皮质激素治疗的 CRSwNP 受试者。

这些研究未纳入患有慢性鼻窦炎不伴鼻息肉的受试者。研究期间允许研究者酌情使用系统性糖皮质激素或手术进行补救治疗。在 SINUS-24 研究中，共 276 例受试者随机接受 300 mg 度普利尤单抗（N＝143）或安慰剂（N＝133）每 2 周一次给药，持续 24 周。在 SINUS-52 研究中，448 例受试者随机接受 300 mg 度普利尤单抗（N =150）每 2 周一次，持续 52 周；或 300 mg 度普利尤单抗（N＝145）每 2 周一次直至第 24 周，随后 300 mg 度普利尤单抗每 4 周一次直至第 52 周；或安慰剂（N＝153）。所有受试者均在 Lund Mackay（LMK）鼻窦 CT 扫描中有鼻窦浑浊的证据，73%到 90%的受试者所有鼻窦均存在浑浊。根据既往手术史和合并哮喘/非甾体类抗炎药加重性呼吸系统疾病（NSAID-ERD）对受试者进行分层。共有 63%的受试者报告既往鼻窦手术，既往手术的平均次数为 2.0；74%的受试者在过去 2 年内使用过系统性糖皮质激素，在过去 2 年内平均使用了 1.6 个系统性糖皮质激素疗程；59%的受试者合并哮喘；28%的受试者合并 NSAID-ERD。

并列主要疗效终点为由中心设盲阅片员评定的双侧内窥镜下鼻息肉评分（NPS；0-8 量表）从基线至第 24 周的变化，以及由受试者使用每日日记评定的 28 天平均鼻塞 / 鼻堵评分（NC；0-3 量表）从基线至第 24 周的变化。对于 NPS，在分类量表上对鼻部每侧的息肉进行分级（0=无息肉；1=中鼻道小息肉未达中鼻甲下缘以下；2=息肉已达中鼻甲下缘以下；3=大息肉达下鼻甲下缘或息肉在中鼻甲内侧；4=大息肉引起下鼻腔完全堵塞）。总分为左右侧评分之和。受试者每天采用 0-3 的严重程度分类量表对鼻塞进行评级（0=无症状；1=轻度症状；2=中度症状；3=重度症状）。

在两项研究中，第 24 周时的关键次要终点包括：LMK 鼻窦 CT 扫描评分、每日嗅觉丧失和 22 项鼻腔鼻窦结局测试（SNOT-22）较基线的变化。LMK 鼻窦 CT 扫描评分使用 0-2 量表（0=正常；1=部分浑浊；2=完全浑浊）评价了每个鼻窦的浑浊情况，得出每侧的最大评分为 12，总最大评分为 24（评分越高表明浑浊越严重）。受试者每天早晨使用 0-3 量表（0=无症状，1=轻度症状，2=中度症状，3=重度症状）对嗅觉丧失进行回顾性评分。SNOT-22 包括 22 个项目，评估与 CRSwNP 相关的症状和症状影响，每个项目的评分为 0（无任何困扰）至 5（极重度困扰），总分范围为 0 至 110。SNOT-22 的回忆期为 2 周。在汇总的疗效结果中，评价了使用系统性糖皮质激素和/或鼻腔鼻窦手术（直至第 52 周）进行补救治疗的受试者比例的降低。

这 2 项研究的人口统计学和基线特征见表 30。

表 30：CRSwNP 研究的人口统计学和基线特征

参数	**SINUS-24 (N=276)**	**SINUS-52 (N=448)**

平均年龄（岁）（SD）	50 (13)	52 (12)
男性（%）	57	62
平均 CRSwNP 持续时间（年）（SD）	11 (9)	11 (10)
既往接受过≥1 次手术的受试者（%）	72	58
过去 2 年内使用系统性糖皮质激素的受试者（%）	65	80
平均双侧内窥镜 NPS[a]（SD），范围 0-8	5.8 (1.3)	6.1 (1.2)
平均鼻塞（NC）评分[a]（SD），范围 0-3	2.4 (0.6)	2.4 (0.6)
平均 LMK 鼻窦 CT 总评分[a]（SD），范围 0-24	19 (4.4)	18 (3.8)
平均嗅觉丧失评分[a]（AM），（SD）范围 0-3	2.7 (0.5)	2.8 (0.5)
平均 SNOT-22 总评分[a]（SD），范围 0-110	49.4 (20.2)	51.9 (20.9)
平均血嗜酸性粒细胞（细胞/mcL）（SD）	440 (330)	430 (350)
平均总 IgE IU/mL（SD）	212 (276)	240 (342)
特应性病史 总体%	75	82
哮喘（%）	58	60
NSAID-ERD（%）	30	27

[a] 更高评分代表疾病更严重

SD＝ 标准差；AM＝ 上午；NPS＝ 鼻息肉评分；SNOT-22＝22 项鼻腔鼻窦结局测试；NSAID-ERD＝ 哮喘/非甾体类抗炎药加重性呼吸系统疾病

临床应答（研究 SINUS-24 和 SINUS-52）

CRSwNP 研究中主要终点的结果见表 31。

表 31： CRSwNP 试验的主要终点结果

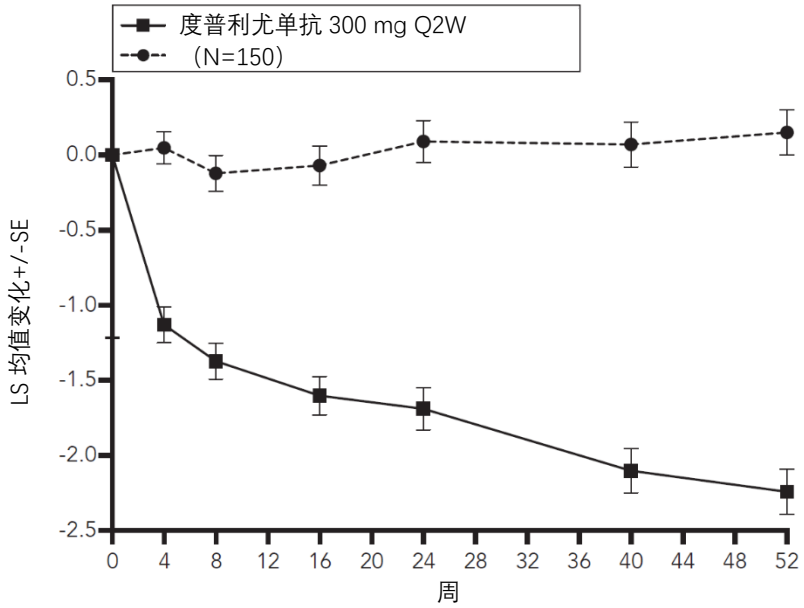
	SINUS-24					**SINUS-52**				
	安慰剂 (n=133)		**度普利尤单抗 300 mg Q2W (n=143)**		**与安慰剂相比的 LS 均值差异（95% CI）**	**安慰剂 (n=153)**		**度普利尤单抗 300 mg Q2W (n=295)**		**与安慰剂相比的 LS 均值差异（95% CI）**
第 24 周时的主要终点										
评分	基线平均值	LS 均值变化	基线平均值	LS 均值变化		基线平均值	LS 均值变化	基线平均值	LS 均值变化	
NPS	5.86	0.17	5.64	-1.89	-2.06 (-2.43, -1.69)	5.96	0.10	6.18	-1.71	-1.80 (-2.10, -1.51)
NC	2.45	-0.45	2.26	-1.34	-0.89 (-1.07, -0.71)	2.38	-0.38	2.46	-1.25	-0.87 (-1.03, -0.71)

评分降低表明有改善。

NPS = 鼻息肉评分；NC = 鼻塞 / 鼻堵

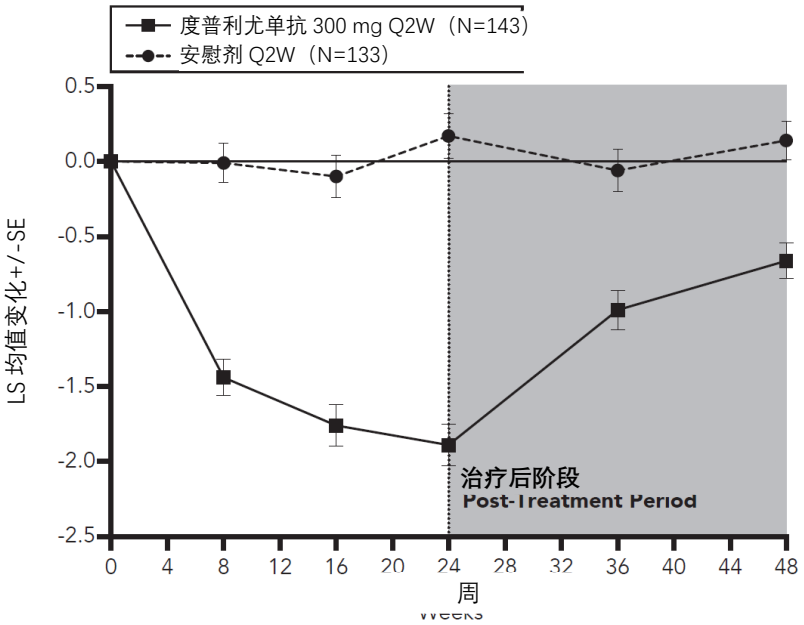
在 SINUS-52 研究中，在第 24 周和第 52 周双侧内窥镜 NPS 评分改善方面观察到具有统计学显著性的疗效（见图 19）。

图 19： 18 岁及以上 CRSwNP 受试者中至第 52 周双侧鼻息肉评分（NPS）较基线的 LS 均值变化（SINUS-52 – ITT 人群）



在 SINUS-24 研究中，第 24 周时观察到相似结果。在治疗后阶段，当受试者停用度普利尤单抗时，治疗效果随时间减弱（见图 20）。

图 20： 18 岁及以上 CRSwNP 受试者中至第 48 周双侧鼻息肉评分（NPS）较基线的 LS 均值变化（SINUS-24 – ITT 人群）



第 52 周时，度普利尤单抗组与安慰剂组鼻塞的 LS 均值差异为-0.98（95% CI -1.17，-0.79）。在两项研究中，早在第 4 周首次评估时就观察到鼻塞的显著改善。度普利尤单抗组与安慰剂组相比，第 4 周时鼻塞的 LS 均值差异在 SINUS-24 研究中为-0.41（95% CI：-0.52，-0.30），在 SINUS-52 研究中为-0.37（95% CI：-0.46，-0.27）。

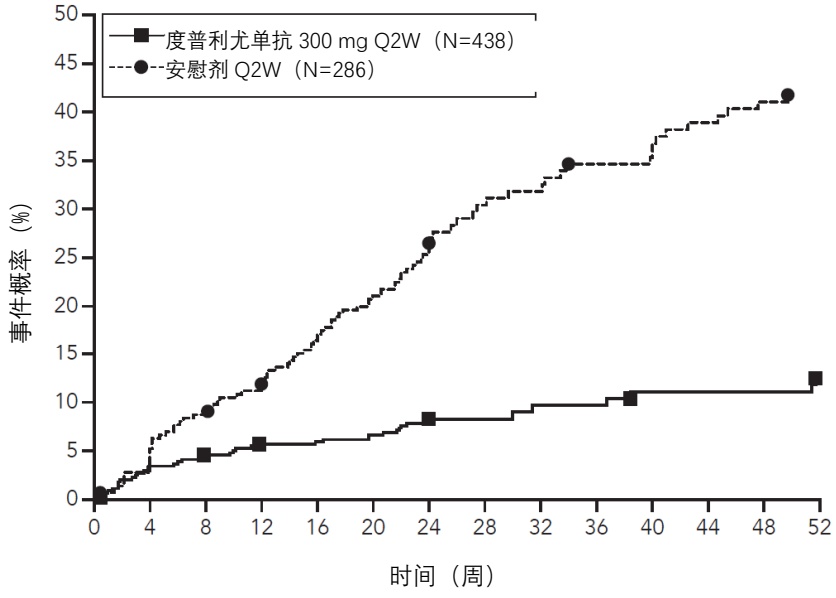
观察到LMK鼻窦CT扫描评分显著降低。度普利尤单抗组与安慰剂组相比，第 24 周时 LMK 鼻窦 CT 扫描评分的 LS 均值差异在 SINUS-24 研究中为-7.44（95% CI：-8.35，-6.53），在 SINUS-52 研究中为-5.13（95% CI：-5.80，-4.46）。在 SINUS-52 研究中，第 52 周时度普利尤单抗组与安慰剂组的 LMK 鼻窦 CT 扫描评分的 LS 均值差异为-6.94（95% CI：-7.87，-6.01）。

与安慰剂相比，度普利尤单抗显著改善了嗅觉丧失。度普利尤单抗组与安慰剂组相比，第 24 周时嗅觉丧失的 LS 均值差异在 SINUS-24 研究中为-1.12（95% CI：-1.31，-0.93），在 SINUS-52 研究中为-0.98（95% CI：-1.15，-0.81）。第 52 周时，度普利尤单抗组与安慰剂组嗅觉丧失的 LS 均值差异为-1.10（95% CI -1.31，-0.89）。在两项研究中，均早在第 4 周首次评估时就观察到每日嗅觉丧失严重程度的显著改善。

根据 SNOT-22 测量结果，与安慰剂相比，度普利尤单抗显著降低了鼻腔鼻窦症状。度普利尤单抗组与安慰剂组相比，第 24 周时 SNOT-22 的 LS 均值差异在 SINUS-24 研究中为-21.12（95% CI：-25.17，-17.06），在 SINUS-52 研究中为-17.36（95% CI：-20.87，-13.85）。第 52 周时，度普利尤单抗组与安慰剂组的 LS 均值差异为-20.96（95% CI：-25.03，-16.89）。

在两项研究的预先设定的经多重性校正的汇总分析中，与安慰剂相比，度普利尤单抗治疗使系统性糖皮质激素使用和鼻腔鼻窦手术需求显著减少（HR 为 0.24；95% CI：0.17，0.35）（见图 21）。需要系统性糖皮质激素治疗的受试者比例降低了 74%（HR 为 0.26；95% CI：0.18，0.38）。每年系统性糖皮质激素疗程总数减少了 75%（RR 为 0.25；95% CI：0.17，0.37）。需要手术的受试者比例降低了 83%（HR 为 0.17；95% CI：0.07，0.46）。

图 21： 18 岁及以上 CRSwNP 受试者在治疗期间至首次系统性糖皮质激素使用和／或鼻腔鼻窦手术时间的 Kaplan Meier 曲线（汇总 SINUS-24 和 SINUS-52 -ITT 人群）



存在风险的患者数量						
度普利尤单抗 300 mg Q2W	438	416	411	376	129	100
安慰剂 Q2W	286	260	253	187	93	61

在有既往手术史和无既往手术史的受试者中，度普利尤单抗对主要终点 NPS 和鼻塞以及关键次要终点 LMK 鼻窦 CT 扫描评分的影响一致。

在合并哮喘的受试者中，使用支气管扩张剂前 FEV_1 的改善与哮喘研究中的受试者相似。

中国慢性鼻窦炎伴鼻息肉成人患者的 III 期临床研究（EFC17026）

EFC17026 是一项 III 期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究，旨在评价度普利尤单抗 300 mg Q2W 与安慰剂相比，在标准治疗控制不佳的有中度至重度的中国慢性鼻窦炎伴鼻息肉成人患者中的疗效和安全性。符合方案要求的受试者被随机分配接受度普利尤单抗（300 mg Q2W）或匹配的安慰剂治疗。

主要终点为第 24 周时鼻息肉评分（NPS）较基线的变化。次要终点包括第 24 周时鼻塞/鼻堵评分（NCS）较基线的变化（基于受试者每日早晨评估）、症状总评分（TSS）、嗅觉减退/丧失评分和鼻腔鼻窦结局测试-22 项（SNOT-22）总评分。

共有 63 例受试者被随机分配：度普利尤单抗组 31 例，安慰剂组 32 例。度普利尤单抗组和安慰剂组在基线时的人口统计学和受试者特征基本均衡。随机化人群的平均年龄（SD）为 48.3（11.6）岁。总体而言，本研究中随机了中度至重度慢性鼻窦炎伴鼻息肉受试者。2 个干预组在基线时的疾病特征基本相似。基线时，平均 NPS 为 5.69（最高为 8 分），平均 NCS 为 2.21（最高为 3 分）。共有 47.6%的受试者既往接受过鼻息肉手术，基线时距首次诊断鼻息肉的平均时间为

6.38 年（范围：0.1 至 41.1 年）。大多数（63.5%）受试者在过去 2 年内接受了系统性糖皮质激素治疗。所有受试者均有持续性鼻塞/鼻阻/鼻堵症状；50 例受试者（79.4%）有合并过敏性疾病史。

在每日鼻内糖皮质激素治疗的基础上，度普利尤单抗在治疗 24 周时与安慰剂相比，NPS 的 LS 均值差异为-1.84（95% CI：-2.53 至-1.15，p<0.0001）；在治疗 24 周时与安慰剂相比，NCS 的 LS 均值差异为-0.54（95% CI：-0.97 至-0.12，p=0.0126）（见下表 32）。与安慰剂相比，度普利尤单抗在 TSS、嗅觉减退/丧失评分和 SNOT-22 评分方面具有统计学意义。在本研究中，度普利尤单抗组无受试者需要系统性糖皮质激素或鼻息肉手术进行补救治疗，安慰剂组有 3 例受试者需要系统性糖皮质激素或鼻息肉手术进行补救治疗。

表 32-主要终点和选定的次要终点总结-ITT 人群

参数	安慰剂 [a] (N=32)	度普利尤单抗 300 mg Q2W[a] (N=31)	差值(95% CI)[b] 度普利尤单抗 300 mg Q2W vs. 安慰剂	p 值 [c]
主要终点				
第 24 周时 NPS 较基线的变化	-0.50 (0.30)	-2.34 (0.30)	-1.84 (-2.53, -1.15)	**<0.0001**
次要终点				
第 24 周时 NCS 较基线的变化	-0.52 (0.18)	-1.06 (0.18)	-0.54 (-0.97, -0.12)	**0.0126**

NPS：鼻息肉评分；NCS: 鼻塞/鼻堵评分

[a] 列出的数值为连续变量较基线的 LS 均值变化和标准误。

[b] 差值为连续变量的 LS 均值差异。

[c] 根据分层检验程序，所有粗体数值均具有统计学显著性。

【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。度普利尤单抗的作用机制尚未完全阐明。

IL-4 和 IL-13 介导的炎症是哮喘、特应性皮炎、结节性痒疹、慢性阻塞性肺疾病、大疱性类天疱疮和慢性鼻窦炎伴鼻息肉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。

毒理研究

遗传毒性

尚未开展度普利尤单抗遗传毒性试验。

生殖毒性

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

妊娠食蟹猴从器官发生期开始至分娩，皮下注射抗 IL-4Rα 同源抗体 100 mg/kg/周（以 mg/kg 计，约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的胚胎-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

尚未开展度普利尤单抗致癌性试验。

【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】

预充式注射器：2 mL（300 mg）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 2 支/盒。

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

JS20240045

【批准文号】

国药准字 SJ20200017

【上市许可持有人】

名称： Sanofi Winthrop Industrie

注册地址：82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

邮政编码：94250

电话号码：400-820-8884，800-820-8884（仅限座机拨打）

网址：www.sanofi.cn

【生产企业】

企业名称：Sanofi Winthrop Industrie

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

邮政编码：76580

电话号码：400-820-8884，800-820-8884（仅限座机拨打）

网址：www.sanofi.cn

【境内责任人】

名称：上海荣恒医药有限公司

地址：上海市静安区延安中路 1228 号 1906、1907 室

联系方式：400-820-8884，800-820-8884（仅限座机拨打）

邮编：200040

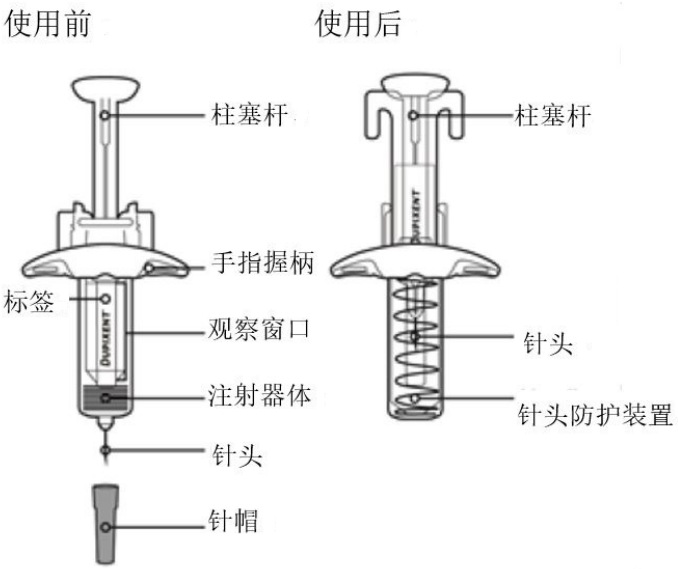
网址：www.sanofi.cn

度普利尤单抗注射液 300 mg

（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 300 mg 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。在 12 岁以下儿童中，应由看护人员给药。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

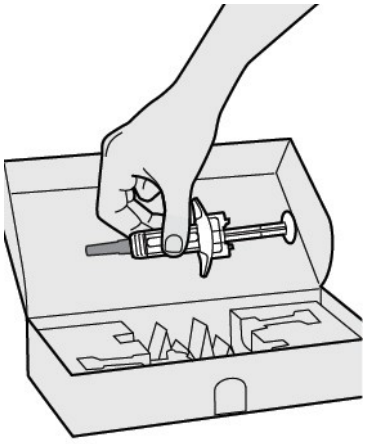
- 将注射器置于儿童无法接触的地方。
- 将未使用的注射器存放于原包装盒内，并在 2℃-8℃条件下存放于冰箱中。
- **请勿**将度普利尤单抗于室温（<25℃）下保存超过 14 天。如果您需要从冰箱中永久取出包装盒，请在外包装盒上的空白处记录取出日期，并在 14 天内使用度普利尤单抗。
- 任何时候**请勿**振摇注射器。
- **请勿**加热注射器。
- **请勿**冷冻注射器。
- **请勿**将注射器置于阳光直射的地方。

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）

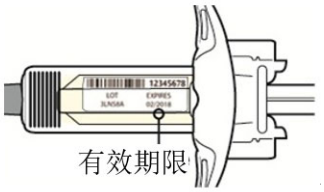
**不包含在包装盒内的物品*

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。**

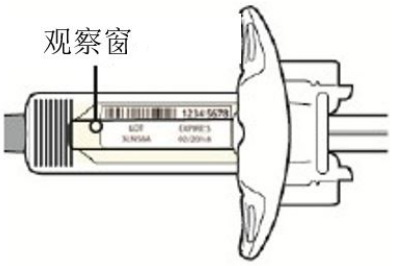


第 3 步：检查

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。**



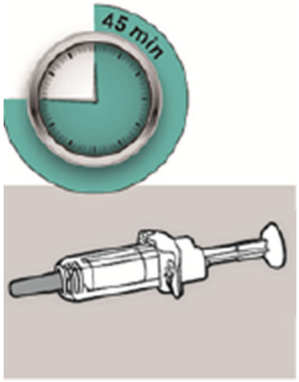
第 4 步：等待 45 分钟（300 mg 规格）

将本品 300 mg 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。

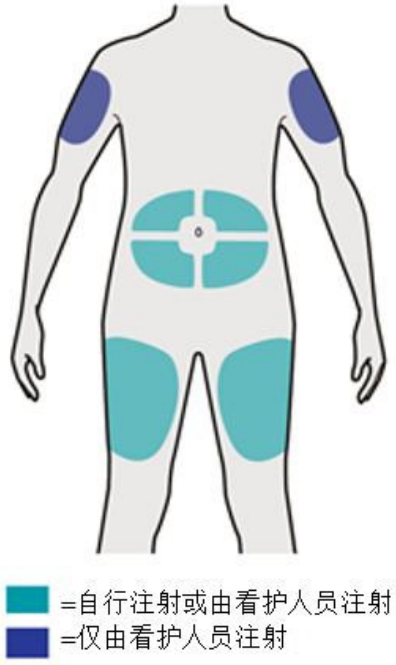


第 5 步：选择

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。



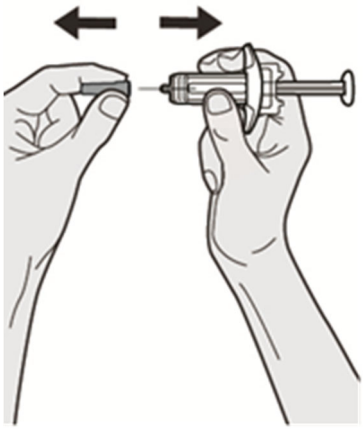
第 7 步：拉

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。

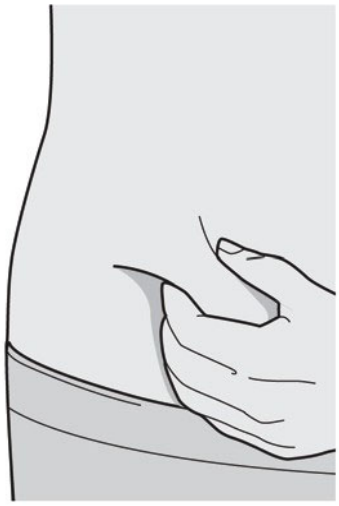
请勿触碰针头。

取下针帽后立即注射药物。



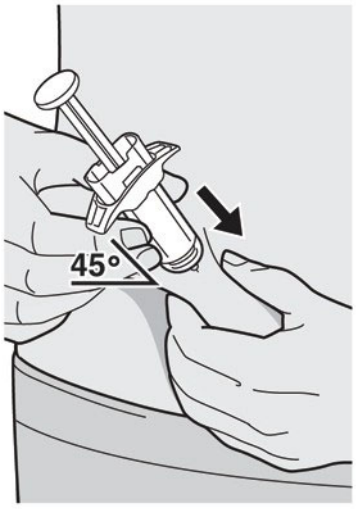
第 8 步：捏

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。



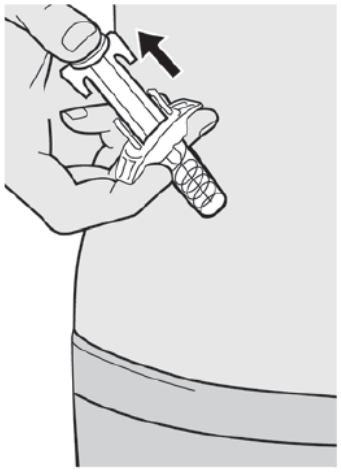
第 11 步：释放和拔出

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。

