

銳虎持續性藥效錠15毫克

RINVOQ Extended-Release Tablets 15 mg

衛部藥輸字第 027902 號

須由醫師處方使用

版本日期 2025-12-15

1 性狀

1.1 有效成分及含量

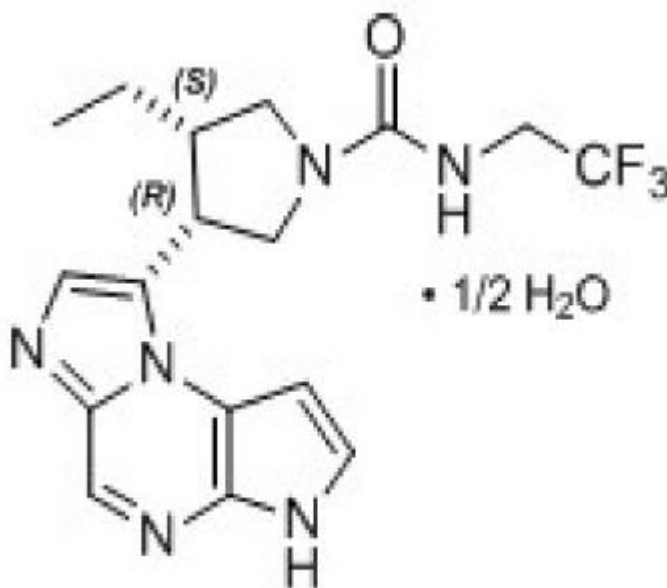
RINVOQ[®]是upadacitinib製劑，其為一種JAK抑制劑。

Upadacitinib的化學名如下：(3*S*,4*R*)-3-Ethyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidine-1-carboxamide hydrate (2:1)。

RINVOQ[®]的劑量是依據無水upadacitinib。Upadacitinib於水中的溶解度，在37°C與pH值範圍2-9之間為38至小於0.2 mg/mL。

Upadacitinib的分子量為389.38 g/mol，分子式為C₁₇H₁₉F₃N₆O • ½ H₂O。

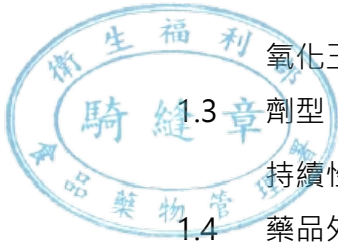
Upadacitinib的化學結構為：



本品每錠中含upadacitinib半水化合物15.4 mg，相當於無水upadacitinib 15 mg。

1.2 賦形劑

銳虎持續性藥效錠15毫克所含的非活性成分：微晶纖維素、羥丙基甲基纖維素、甘露醇、酒石酸、膠態二氧化矽、硬脂酸鎂、聚乙烯醇、聚乙二醇、滑石、二氧化鈦、四



氧化三鐵，以及氧化鐵紅。

1.3 劑型

持續性藥效錠

1.4 藥品外觀

銳虎持續性藥效錠15毫克為口服錠劑，外觀為紫色、雙凸面橢圓形，大小為14 x 8 mm，其中一面刻有「a15」。

2 適應症

2.1 類風濕性關節炎

治療患有中至重度活動性類風濕性關節炎且對至少一種疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病人。
可用於單一療法或與methotrexate合併使用。

2.2 乾癬性關節炎

治療患有活動性乾癬性關節炎且對至少一種疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)無法產生適當治療反應或無法耐受的成人病人。RINVOQ®可用於單一療法或與非生物製劑疾病緩解型抗風濕藥物(non-biologic DMARDs)合併使用。

2.3 僵直性脊椎炎

治療曾對非類固醇抗發炎藥物(NSAID)反應不佳或耐受性不良的活動性僵直性脊椎炎的成人病人。

2.4 異位性皮膚炎

治療患有中度至重度異位性皮膚炎，適合全身性療法的成人及12歲(含)以上青少年。

2.5 潰瘍性結腸炎

對傳統或生物製劑治療反應不佳、失去反應、或無法耐受的中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人。

2.6 克隆氏症

對傳統或生物製劑治療反應不佳、失去反應、或無法耐受的中度至重度活動性克隆氏症成人病人。

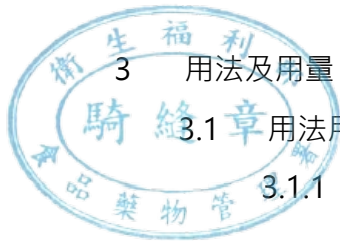
2.7 無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎(Non-radiographic axial spondyloarthritis，簡稱nr-axSpA)

用於治療嚴重活動性無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎且符合下列所有條件的成人病人：

1. 對非類固醇抗發炎藥物(NSAID)治療反應不佳或無法耐受
2. 其C反應蛋白(C-reactive protein，簡稱CRP)濃度升高
3. 核磁共振造影(MRI)檢查證據顯示有發炎的客觀跡象
4. HLA-B27陽性

2.8 巨細胞動脈炎

適用於治療成人巨細胞動脈炎(GCA)。



3.1 用法用量

3.1.1 用於類風濕性關節炎的劑量

RINVOQ[®]建議口服劑量是每日一次15 mg。

3.1.2 用於乾癬性關節炎的劑量

RINVOQ[®]建議口服劑量是每日一次15 mg。

3.1.3 用於僵直性脊椎炎的劑量

RINVOQ[®]建議口服劑量是每日一次15 mg。

3.1.4 用於異位性皮膚炎的劑量

成人

RINVOQ[®]建議劑量是每日一次15 mg或30 mg，依個別病人症狀使用：

- 有些病人可能適用每日一次30 mg的劑量，例如高疾病負擔的病人或對每日一次15 mg劑量反應不足的病人。
- 維持治療應使用最低有效劑量。

65歲以上的病人，建議劑量是每日一次15 mg。

12歲至17歲且體重達40公斤以上青少年

體重達40公斤以上青少年的RINVOQ[®]建議劑量是每日一次15 mg。若病人對每日一次15 mg劑量反應不足，劑量可增加至每日一次30 mg。

未曾針對體重不足 40 公斤青少年進行 RINVOQ[®] 研究。

併用局部外用療法

RINVOQ[®] 可以單獨使用或與外用皮質類固醇併用。對於不適合塗抹外用皮質類固醇的區域，外用免疫抑制劑 (topical calcineurin inhibitors) 藥品可用於敏感性區域，例如臉部、頸部、易摩擦部位及生殖器部位。

3.1.5 用於潰瘍性結腸炎的劑量

誘導劑量

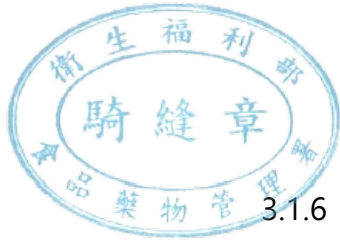
成人的 RINVOQ[®]建議誘導劑量是每日一次 45 mg，持續 8 週。對於第 8 週未達到適當治療效益的病人，可繼續每日一次RINVOQ[®] 45 mg使用額外 8 週 (共 16 週)。若在第16週時，病人仍未能因治療而獲益，應停用

RINVOQ[®]。

維持劑量

RINVOQ[®]維持治療的建議劑量是每日一次15 mg或30 mg，依病人的症狀使用：

- 有些病人可能適用每日一次 30 mg 的維持劑量，例如高疾病負擔或需要16週誘導治療的病人。
- 對每日一次 15 mg 劑量反應不足的病人，可能適用每日一次 30 mg 劑量。
- 維持治療應考慮採用最低有效劑量。



65 歲以上的病人，建議維持劑量是每日一次 15 mg。

對於 RINVOQ[®] 治療已有反應的病人，皮質類固醇可依據標準治療減量及/或停藥。

3.1.6 用於克隆氏症的劑量

誘導劑量

成人的 RINVOQ[®] 建議誘導劑量是每日一次 45 mg，持續 12 週。

維持劑量

RINVOQ[®] 建議維持劑量是每日一次 15 mg 或 30 mg，依個別病人的症狀使用：

- 高疾病負擔或對每日一次 15 mg 劑量治療反應不足的病人，可能適用每日一次 30 mg 劑量。
- 對於初始 12 週誘導治療後未達到適當治療效益的病人，建議每日一次 30 mg 劑量。對於前述病人，如果在治療 24 週後沒有治療效益的證據，應停用 RINVOQ[®]。
- 維持治療應使用最低有效劑量。

65 歲以上的病人，建議維持劑量是每日一次 15 mg。

對於 RINVOQ[®] 誘導或維持治療有反應的病人，皮質類固醇可依據標準治療減量及/或停藥。

3.1.7 用於無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎的劑量

RINVOQ[®] 建議口服劑量是每日一次 15 mg。

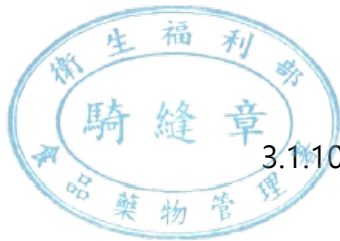
3.1.8 用於巨細胞動脈炎的劑量

RINVOQ[®] 的建議劑量為每日一次 15 mg，合併皮質類固醇逐步減量治療。

在停用皮質類固醇後，可單獨使用 RINVOQ[®] 每日一次 15 mg 治療。

3.1.9 用藥指示重要須知

- 對於僵直性脊椎炎與無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎病人，如在治療後 16 週未顯示任何臨床效益，則應考慮停藥。一些病人在治療初期若有出現臨床反應，隨後可能會因持續治療超過 16 週而持續改善。
- RINVOQ[®] 起始用藥不建議用於下列情況的病人：絕對淋巴球計數 (ALC) 少於 500 cells/mm³、絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 少於 1000 cells/mm³，或血紅素濃度少於 8 g/dL [請見警語及注意事項(5.4)]。
- RINVOQ[®] 不建議用於有重度肝功能不全 (Child-Pugh C) 的病人 [請見特殊族群注意事項(6.6)與藥物動力學特性(11)]。
- RINVOQ[®] 錠劑隨餐或不隨餐服用均可 [請見藥物動力學特性(11)]
- RINVOQ[®] 錠劑應整粒吞服。RINVOQ[®] 不應剝半、攪碎或咀嚼。
- 如果錯過一劑 RINVOQ[®]，且離下一次預定用藥時間超過 10 小時，應指示病人儘快使用錯過的劑量，並依平常的用藥時間使用下一劑。如果錯過一劑，且離下一次預定服藥時間不到 10 小時，應指示病人跳過錯



過之劑量，在隔天平常的用藥時間僅使用單劑即可。應指示病人，請勿為了彌補錯過的劑量而使用雙倍劑量。

3.1.10 用藥中斷

若有病人出現嚴重感染，應中斷RINVOQ[®]治療直到感染獲得控制[請見警語及注意事項(5.1.1)]。

如為處置表1所述檢驗值異常，可能需要中斷用藥。

表1：檢驗值異常的建議用藥中斷

檢驗量測值	措施
絕對嗜中性白血球計數(ANC)	若ANC低於1000 cells/mm ³ 則應中斷治療，並可於ANC恢復到高於此值後重新開始治療
絕對淋巴球計數(ALC)	若ALC低於 500 cells/mm ³ 則應中斷治療，並可於ALC恢復到高於此值後重新開始治療
血紅素(Hb)	若Hb低於8 g/dL則應中斷治療，並可於Hb恢復到高於此值後重新開始治療
肝轉胺酶	若疑似有藥物誘發的肝損傷，應中斷治療

4 禁忌

對於Upadacitinib或其任何賦形劑具有已知過敏的病人忌服用RINVOQ[®]。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 嚴重感染

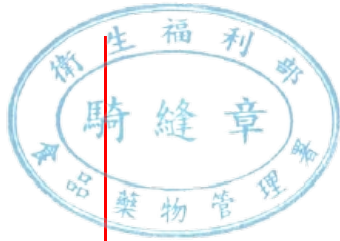
接受RINVOQ[®]治療的病人曾經通報嚴重感染，其中部分案例致死。

RINVOQ[®]最常被通報的嚴重感染包括肺炎以及蜂窩性組織炎[請見副作用/不良反應(8.2)]。伺機性感染中，RINVOQ[®]曾被通報結核病、複數皮節型帶狀疱疹、口腔/食道念珠菌病以及隱球菌病。相較於RINVOQ[®] 15 mg，

RINVOQ[®] 30 mg觀察到較高的嚴重感染發生率。

避免對有活動性嚴重感染(包括局部感染)的病人使用RINVOQ[®]。對下列病人使用RINVOQ[®]治療前，應考量治療的風險與效益：

- 患有慢性或復發性感染
- 暴露於結核病原
- 曾有嚴重或伺機性感染病史
- 居住於或曾到過結核病或黴菌病流行的區域；或



- 患有可能造成感染的潛在疾病。

RINVOQ[®]治療期間與治療後，應密切監測病人是否出現感染徵兆與症狀。如果病人發生嚴重或伺機性感染，則中斷RINVOQ[®]治療。RINVOQ[®]治療期間發生新感染的病人，應接受用於評估免疫不全病人的詳盡診斷檢測，並應儘快進行；應開始適當的抗菌治療，並密切監測病人情況，如果病人對抗菌治療反應不佳時應中斷RINVOQ[®]治療。一旦感染得到控制，即可恢復RINVOQ[®]治療。65歲以上病人發生感染的比例較高，在此族群使用RINVOQ[®]治療，應更加謹慎小心。

結核病

開始RINVOQ[®]治療之前，應讓病人接受結核病(TB)篩檢。對於患有活動性結核病的病人不應給予RINVOQ[®]。對於過去曾有潛伏性結核病而未接受治療，或是患有活動性結核病但無法確認完成足夠療程者，以及潛伏性結核病檢測陰性但具有結核病感染風險因子者，應在開始RINVOQ[®]治療前考慮抗結核治療。

建議諮詢結核病治療專科醫師意見，協助判定個案是否適合開始抗結核治療。

監測病人有無結核病的徵兆和症狀，包括在開始治療前潛伏性結核病感染呈陰性的病人。

病毒再活化

RINVOQ[®]多項臨床試驗中曾通報發生病毒再活化，包括疱疹病毒再活化(例如帶狀疱疹)與B型肝炎病毒再活化的案例[請見副作用/不良反應(8.2)]，臨床試驗中亞洲病人出現帶狀疱疹的發生率較高。若病人出現帶狀疱疹，應考慮暫時中斷RINVOQ[®]治療直到疱疹緩解為止。

開始RINVOQ[®]治療之前和在治療期間，應根據臨床指引篩檢病毒性肝炎並監測有無再活化。C型肝炎抗體陽性與C型肝炎病毒RNA陽性的病人，不符合參加臨床試驗之資格。B型肝炎表面抗原陽性或B型肝炎病毒DNA陽性的病人，不符合參加臨床試驗之資格。然而，納入RINVOQ[®]第3期試驗的病人仍通報B型肝炎再活化案例。若接受RINVOQ[®]治療期間檢出B型肝炎病毒DNA，應諮詢肝臟專科醫師。

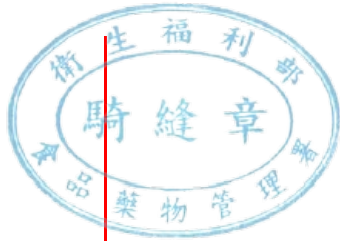
5.1.2 死亡

在一種不同的JAK抑制劑藥品Tofacitinib (非本仿單藥品)之大型、隨機針對50歲(含)以上，且具有至少1項心血管(CV)風險因子之類風濕性關節炎病人上市後安全性研究中，觀察到相較於TNF blockers，該JAK抑制劑可能具有更高全因死亡發生率(rate of all-cause mortality)，包括心血管猝死(sudden cardiovascular death)。

因此開立本藥品予病人前，應審慎評估其個別病人之臨床效益及風險。

5.1.3 惡性腫瘤

在一種不同的JAK抑制劑藥品Tofacitinib (非本仿單藥品)之大型、隨機針對50歲(含)以上，且具有至少1項心血管(CV)風險因子之類風濕性關節炎病人上市



後安全性研究中，觀察到相較於TNF blockers，該 JAK抑制劑可能具有更高惡性腫瘤發生率(不包括非黑色素瘤皮膚癌，NMSC)；相較於TNF blockers，該JAK抑制劑可能具有更高淋巴瘤發生率。在過去或現在具有吸煙習慣者中，觀察到相較於TNF blockers，該JAK抑制劑可能具有更高肺癌發生率。在該項研究中，過去或現在具有吸煙習慣病人會增加該風險發生率。

多項RINVOQ[®]臨床試驗中曾觀察到惡性腫瘤[請見副作用/不良反應(8.2)]。開立本藥品予已知患有惡性腫瘤(不包括已成功治療的NMSC)病人，或是用藥期間發生惡性腫瘤的病人，以及過去或現在具有抽菸習慣病人時，應審慎評估其臨床效益及風險。

非黑色素瘤皮膚癌

接受RINVOQ[®]治療的病人曾通報出現非黑色素瘤皮膚癌(NMSC)。對於皮膚癌風險較高的病人，建議定期進行皮膚檢查。相較於RINVOQ[®] 15 mg，RINVOQ[®] 30 mg觀察到由非黑色素瘤細胞癌(NMSC)導致較高的惡性腫瘤發生率。

5.1.4 主要心血管事件(MACE)

在一種不同的JAK抑制劑藥品Tofacitinib (非本仿單藥品)之大型、隨機針對50歲(含)以上，且具有至少1項心血管(CV)風險因子之類風濕性關節炎病人上市後安全性研究中，觀察到相較於TNF blockers，該JAK抑制劑可能具有更高主要心血管事件(定義為心血管死亡 [cardiovascular death]、非致死性心肌梗塞[non-fatal myocardial infarction]及非致死性中風[non-fatal stroke]) 發生率。在該項研究中，過去或現在具有吸煙習慣病人會增加該風險發生率。

因此開立本藥品予已知患有心血管病史病人，或過去或現在具有抽菸習慣病人時，應審慎評估其臨床效益及風險。並應告知病人發生心血管時之病癥及採取對應的措施，若病人出現心肌梗塞或中風症狀，應停止RINVOQ[®]治療。

接受RINVOQ[®]的病人應依照臨床常規照顧標準處置心血管疾病相關風險(如高血壓、高血脂)。

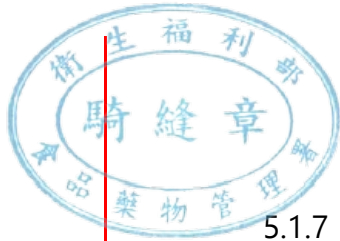
5.1.5 血栓

接受Janus激酶(JAK)抑制劑治療發炎病況的病人曾發生血栓，包括深層靜脈血栓、肺栓塞以及動脈血栓；此類JAK抑制劑包括RINVOQ[®]在內。這些不良事件大多屬於嚴重，有部分導致死亡。

在一種不同的JAK抑制劑藥品Tofacitinib (非本仿單藥品)之大型、隨機針對50歲(含)以上，且具有至少1項心血管(CV)風險因子之類風濕性關節炎病人上市後安全性研究中，觀察到相較於TNF blockers，該JAK抑制劑可能具有更高血栓發生率，包括肺栓塞及靜脈栓塞。

當病人出現血栓症狀時應立即進行評估，並讓出現血栓症狀的病人停用本藥品。對可能增加其血栓風險的病人不建議使用本藥品。

5.1.6 過敏反應



在臨床試驗中接受RINVOQ[®]的病人曾被通報如嚴重全身性過敏反應(anaphylaxis)和血管性水腫等嚴重過敏反應。若發生具有臨床意義的過敏反應，請中斷RINVOQ[®]並給予適當治療[請見副作用/不良反應(8.2)]。

5.1.7 胃腸道穿孔

在RINVOQ[®]臨床試驗中及上市後曾發生胃腸道穿孔事件[請見副作用/不良反應(8.2)]。

對於可能有胃腸道穿孔風險的病人(例如: 有憩室炎、曾有憩室炎病史或正在使用NSAID、皮質類固醇或鴉片類藥物的病人)，使用RINVOQ[®]時應小心謹慎。病人如有新出現的腹部徵兆及症狀，應儘快評估以早期發現胃腸道穿孔。

5.1.8 免疫抑制藥品

與其他強效免疫抑制劑如azathioprine、cyclosporine、tacrolimus和生物製劑DMARD或其他Janus激酶(JAK)抑制劑的合併使用尚未進行臨床研究評估，因此不建議併用，因為不能排除添加免疫抑制的風險。

5.1.9 使用於65歲以上族群

考慮到tofacitinib (另一JAK抑制劑藥品)的大型、隨機針對50歲(含)以上，且具有至少1項心血管(CV)風險因子上市後安全性研究中觀察到，65歲(含)以上病人的主要心血管不良事件(MACE)、惡性腫瘤、嚴重感染和總死亡率的風險增加，因此本藥品應謹慎使用於65歲以上病人，並於無其他適當替代藥品或治療方案時方可考慮使用。

5.1.10 糞便中的藥物殘留

使用RINVOQ[®]的病人曾有藥物殘留於糞便或造口排出物中的報告。大多數報告描述的是因結構性(例如迴腸造口術、結腸造口術、腸切除術)或功能性腸胃狀況而導致腸胃滯留時間縮短。若重複觀察到藥物殘留，應指示病人聯絡醫療人員。應對病人進行臨床監測，若治療反應不佳，應考慮替代治療。

5.1.11 糖尿病病人發生低血糖

接受糖尿病治療的病人開始使用JAK抑制劑(包括RINVOQ[®])後曾通報發生低血糖。若發生低血糖情形，可能需要調整治療糖尿病藥品的劑量。

5.4 實驗室檢測

嗜中性白血球減少

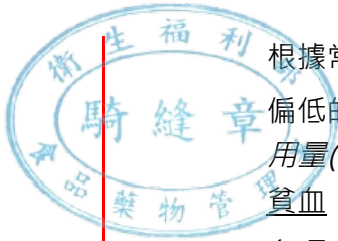
接受RINVOQ[®]治療與嗜中性白血球減少(ANC少於1000 cells/mm³)發生率提高有相關性。

根據常規病人處置方式，在基準點與之後的時間點評估嗜中性白血球計數。對於嗜中性白血球計數偏低的病人(亦即ANC少於1000 cells/mm³)，應避免開始或中斷

RINVOQ[®]治療[請見用法及用量(3.1.9, 3.1.10)]。

淋巴球減少

多項RINVOQ[®]臨床試驗曾通報ALC少於500 cells/mm³。



根據常規病人處置方式，在基準點與之後的時間點評估淋巴球計數。對於淋巴球計數偏低的病人(亦即少於500 cells/mm³)，應避免開始或中斷RINVOQ[®]治療[請見用法及用量(3.1.9, 3.1.10)]。

貧血

多項RINVOQ[®]臨床試驗曾通報血紅素濃度降至低於8 g/dL。

根據常規病人處置方式，在基準點與之後的時間點評估血紅素。對於血紅素偏低的病人(亦即少於8 g/dL)，應避免開始或中斷RINVOQ[®]治療[請見用法及用量(3.1.9, 3.1.10)]。

血脂

接受RINVOQ[®]治療與血脂參數(包括總膽固醇、低密度脂蛋白[LDL]膽固醇與高密度脂蛋白[HDL]膽固醇)升高有關[請見副作用/不良反應(8.2)]。LDL膽固醇升高在statin療法介入下，降至治療前濃度。目前尚無法判定這些血脂參數升高對於心血管發病率和死亡率的影響。

應按照高血脂臨床指引，在治療開始後12週以及後續時間點監測病人。按照高血脂處置的臨床指引來處置病人。

肝臟酵素升高

RINVOQ[®]治療相較於安慰劑，可能提高肝臟酵素升高的發生率。

根據常規病人處置方式，在基準點與之後的時間點評估。建議儘快查明肝臟酵素升高的原因，以確定藥物引起肝損傷的可能病例。

如果在常規病人處置期間觀察到ALT或AST升高，並且疑似為藥物引起的肝損傷，應中斷RINVOQ[®]直到排除此診斷為止。

5.5 其他注意事項

5.5.1 胚胎-胎兒毒性

依據動物試驗的發現，RINVOQ[®]使用於懷孕女性時可能引起胎兒損傷。對大鼠和兔子在器官形成期間給予upadacitinib導致胎兒畸形增加。應告知懷孕女性RINVOQ[®]治療對於胎兒的潛在風險。指示具生育能力女性在RINVOQ[®]治療期間與完成治療後4週內，應採取有效的避孕方式[請見特殊族群注意事項(6.1, 6.3)]。

5.5.2 疫苗接種

不建議在RINVOQ[®]治療期間或緊接著該治療前使用活性減毒疫苗。

建議在開始RINVOQ[®]治療前及使用RINVOQ[®]治療期間，按照現行的免疫接種規範提供病人最新之免疫防護力，包括接種水痘疫苗或預防性接種帶狀疱疹疫苗。[見藥效藥理特性(10.2)]。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險概要

RINVOQ[®]使用於懷孕女性的人體數據有限，尚不足以評估與藥物有關引起重大先天缺陷或流產的風險。動物試驗數據顯示，RINVOQ[®]可能對發育中胎兒有不良影響。



多項胚胎胎兒動物發育試驗中，對懷孕大鼠和兔子使用至少分別為15 mg劑量的約1.6倍和15倍、30 mg劑量的約0.8和7.6倍及人體最高建議劑量 (Maximum Recommended Human Dose, MRHD) 45 mg 的約 0.6 和 6倍暴露量的口服 upadacitinib劑量下，曾導致與劑量相關的骨骼畸形增加(僅有大鼠)、心血管畸形發生率提高(僅有兔子)、著床後流產比例增加(僅有兔子)，以及大鼠和兔子均出現胎兒體重下降。懷孕大鼠和兔子在器官形成期間分別接受 15 mg 劑量的約0.3倍和2倍、30 mg 的約 0.15 倍 (大鼠) 及 1 倍 (兔子)，以及MRHD 45 mg 的約 0.1 倍和 0.8 倍暴露量的口服upadacitinib劑量下，並未觀察到發育毒性。對於懷孕雌性大鼠所做的過產期前後發育試驗顯示，upadacitinib口服暴露量約達 15 mg 劑量的3倍、30 mg的1.4倍及相當於 MRHD 45 mg劑量並無母體或發育毒性[請見動物數據]。

針對適應症族群，重大先天缺陷與流產的概估背景風險目前不明。任何懷孕案例都有先天缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。美國的一般族群中，發生重大先天缺陷和流產的概估背景風險分別是2-4%和15-20%。

臨床考量

疾病相關母體和/或胚胎/胎兒風險

已發表數據表示，患有類風濕性關節炎或潰瘍性結腸炎女性的疾病活動度增加與發生不良懷孕結果的風險相關。不良懷孕結果包括早產(早於懷孕37週)、嬰兒出生體重偏低(少於2500 g)，以及出生時胎兒小於妊娠年齡。

數據

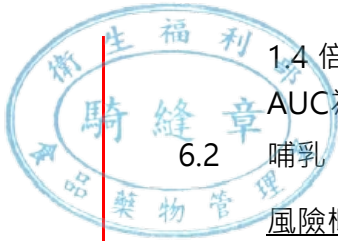
動物數據

一項胚胎胎兒發育試驗中，懷孕大鼠從懷孕第6天至17天起的器官形成期間接受 upadacitinib，劑量為5、25與75 mg/kg/day。Upadacitinib在至少約15 mg 劑量的1.7倍、30 mg 劑量的0.87倍及 MRHD 45 mg 的 0.64 倍暴露量下(以AUC為比較基礎，母體口服劑量為5 mg/kg/day以上)具有致畸胎性(骨骼畸形，包含肱骨畸形與肩胛骨彎曲)。暴露量約達15 mg 劑量的84倍、30 mg 劑量的43倍及 MRHD 45 mg 的 31 倍 (以AUC為比較基礎，母體口服劑量為75 mg/kg/day)，並無母體毒性，但可觀察到其他骨骼畸形(前肢/後肢彎曲與肋骨/脊椎缺陷)，以及胎兒體重減輕。

第二項胚胎胎兒發育試驗中，懷孕大鼠從懷孕第6天至17天起的器官形成期間接受 upadacitinib，劑量為1.5與4 mg/kg/day。Upadacitinib在約為15 mg 劑量的1.6倍、30 mg 劑量的0.8 倍及 MRHD 45 mg 的 0.6 倍暴露量下(以AUC為比較基礎，母體口服劑量為4 mg/kg/day)具有致畸胎性(骨骼畸形，包含肱骨與肩胛骨彎曲)。約為 15 mg 劑量的0.3倍、30 mg 劑量的 0.15倍及 MRHD 45 mg 的 0.10 倍暴露量時，並未於大鼠觀察到發育毒性(以AUC為比較基礎，母體口服劑量為1.5 mg/kg/day)。

一項胚胎胎兒發育試驗中，懷孕兔子從懷孕第7天至19天起的器官形成期間接受 upadacitinib，劑量為2.5、10與25 mg/kg/day。約為15mg劑量的15倍、30mg劑量的7.6倍及 MRHD 45 mg 的 6 倍暴露量時(以AUC為比較基礎，母體口服劑量為25 mg/kg/day)，會出現母體毒性，且可觀察到胚胎死亡、胎兒體重減輕，以及心血管畸形。胚胎死亡包含著床後流產比例增加，此比例增加係因全部及早期的吸收發生率升高。兔子約為15 mg劑量的2倍、約等同30 mg 劑量及 MRHD 45 mg 的 0.8 倍暴露量時，未觀察到發育毒性(以AUC為比較基礎，母體口服劑量為10 mg/kg/day)。

在一項過產期前後口服發育試驗中，懷孕雌性大鼠從懷孕第6天起直到哺乳第20天接受 upadacitinib，劑量為2.5、5與10 mg/kg/day。母體或後代約為3倍15 mg 劑量、



1.4 倍 30 mg 劑量及 45 mg 劑量相同之暴露量時，並未觀察到母體或發育毒性(以 AUC 為比較基礎，母體口服劑量為 10 mg/kg/day)。

6.2 哺乳

風險概要

目前尚無資料顯示 RINVOQ[®] 是否會存於人類乳汁、也沒有資料顯示其對哺乳嬰兒造成的影響或對產乳量影響的數據。現有動物試驗中的藥效學/毒理學數據顯示 upadacitinib 會排放至乳汁。如果某一藥物在動物體內會排放至乳汁，那麼有可能該藥物用於人體也會排放至人類乳汁。由於對哺乳嬰兒可能有嚴重不良反應，因此建議在 RINVOQ[®] 治療期間以及最後一劑用藥後 6 天(大約 10 個半衰期)不宜哺乳。

數據

動物數據

對於哺乳中雌性 Sprague-Dawley 大鼠，在產後第 7-8 天投予單劑口服 10 mg/kg 放射標定 upadacitinib。根據 AUC_{0-t} 數值，乳汁中的藥物暴露量約高於母體血漿內濃度達 30 倍。乳汁中藥物相關物質約有 97% 為原型藥。

6.3 有生育能力的女性與男性

懷孕檢測

開始 RINVOQ[®] 治療前應先確認具生育能力女性的懷孕狀態[請見特殊族群注意事項 (6.1)]。

避孕

女性

根據動物試驗，懷孕女性接受 RINVOQ[®] 可能對胚胎胎兒造成傷害[請見特殊族群注意事項 (6.1)]。建議具生育能力的女性病人於 RINVOQ[®] 治療期間以及最後一劑藥物後 4 週使用有效的避孕措施。

6.4 小兒

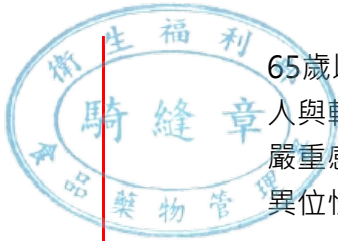
6.4.1 異位性皮膚炎

在三項第三期試驗總共納入 542 位 12 至 17 歲中度至重度異位性皮膚炎青少年，其中有 344 位於主要分析中評估。在主要分析中青少年隨機分配至接受 RINVOQ[®] 15 mg (N=114)、30 mg (N=114) 或對應安慰劑 (N=116)，單一療法或併用外用皮質類固醇。青少年與成人之間的療效一致[請見臨床試驗資料 (12.4)]，而青少年的不良事件資料與成人大致相同[請見副作用/不良反應 (8.2)]。RINVOQ[®] 用於體重不足 40 公斤青少年及未滿 12 歲之異位性皮膚炎小兒病人的安全性及療效尚未確立。

6.4.2 類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、潰瘍性結腸炎、克隆氏症及無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎

RINVOQ[®] 使用於 0 至未滿 18 歲兒童及青少年的安全性及有效性尚未確立。目前尚無任何數據。

6.5 老年人



65歲以上病人不需調整劑量，但在使用於大於75歲以上的病人資料有限。這些年長病人與較年輕病人之間並未觀察到療效上有所差異；不過老年病人發生不良事件（包括嚴重感染）的整體比例較高。

異位性皮膚炎第3期臨床試驗接受治療的2683位病人當中，有115位病人為65歲以上。這些年長病人與較年輕的病人相比，整體不良事件發生率較高，且RINVOQ® 30 mg 劑量組高於15 mg 劑量組。

在潰瘍性結腸炎試驗中對每日一次RINVOQ® 45 mg 誘導治療有反應且接受維持治療的576名病人中，52名病人年齡為65歲以上。這些年長病人與較年輕的病人相比，整體不良事件發生率較高，且每日一次RINVOQ® 30 mg 劑量組高於每日一次RINVOQ® 15 mg 劑量組。

在克隆氏症試驗中對RINVOQ® 45 mg 誘導治療有反應且接受維持治療的673名病人中，23名病人年齡為65歲以上。這些年長病人與較年輕的病人相比，整體不良事件發生率較高，且RINVOQ® 30 mg 劑量組高於15 mg 劑量組。

在巨細胞動脈炎第三期臨床試驗，接受治療的428位病人中，皆超過50歲，其中有350位病人年齡為65歲以上(81.8%)，140位病人年齡為75歲以上(32.7%)。這些年長病人與較年輕的未滿65歲病人相比，整體不良事件發生率大致相似。

6.6 肝功能不全

輕度(Child-Pugh A)或中度(Child-Pugh B)肝功能不全的病人不需調整劑量[有關肝臟酵素之監測請見實驗室檢測(5.4)]。RINVOQ®不建議用於有重度肝功能不全(Child-Pugh C)的病人[請見用法及用量(3.1.9)與藥物動力學特性(11)]。

6.7 腎功能不全

輕度或中度腎功能不全 ($eGFR \geq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 的病人不需調整劑量。

重度腎功能不全 ($eGFR: 15 \text{ to } < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 病人建議採用以下劑量調整：

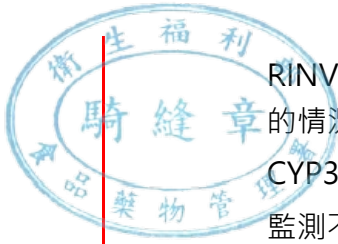
表 2：重度腎功能不全的建議劑量

重度腎功能不全	適應症	每日一次建議劑量
	類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、異位性皮膚炎、無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎、巨細胞動脈炎	15 mg
	潰瘍性結腸炎、克隆氏症	誘導：30 mg 維持：15 mg

尚未研究RINVOQ®使用於末期腎病($eGFR < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)受試者的情況[請見藥物動力學特性(11)]，因此不建議RINVOQ®用於此類病人。

7 交互作用

7.1 強效CYP3A4抑制劑



RINVOQ[®]與強效CYP3A4抑制劑(例如ketoconazole、clarithromycin、葡萄柚)併用的情況下，會提高upadacitinib暴露量[請見藥物動力學特性 (11)]。正接受強效CYP3A4抑制劑長期治療的病人，使用RINVOQ[®] 15 mg每日一次應小心謹慎且密切監測不良反應。RINVOQ[®]每日一次 30 mg 不建議用於長期接受強效 CYP3A4 抑制劑治療的異位性皮膚炎病人。對於使用強效CYP3A4 抑制劑的潰瘍性結腸炎或克隆氏症病人，建議誘導劑量是每日一次 30 mg，建議維持劑量是每日一次 15 mg。在使用RINVOQ[®]治療期間，應避免含有葡萄柚之食物或飲品。

7.2 強效CYP3A4誘導劑

RINVOQ[®]與強效CYP3A4誘導劑(例如rifampin)併用的情況下，會降低upadacitinib暴露量，進而可能減弱RINVOQ[®]的治療效用[請見藥物動力學特性 (11)]。不建議同時併用RINVOQ[®]與強效CYP3A4誘導劑。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列臨床顯著的不良反應列於仿單的其他地方：

- 嚴重感染[請見警語及注意事項(5.1.1)]
- 惡性腫瘤[請見警語及注意事項(5.1.3)]
- 形成血栓[請見警語及注意事項(5.1.5)]
- 心血管疾病風險[請見警語及注意事項(5.1.4)]
- 胃腸道穿孔[請見警語及注意事項(5.1.7)]
- 實驗室檢測[請見警語及注意事項(5.4)]

8.2 臨床試驗經驗

類風濕性關節炎

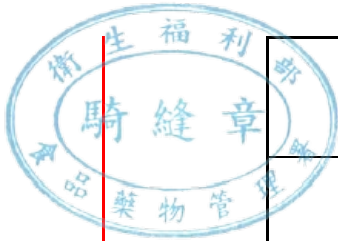
由於臨床試驗進行的條件差異極大，在任一藥物臨床試驗中觀察到的不良反應發生率無法與其他藥物臨床試驗中的發生率直接進行比較，且可能無法反映實際治療時觀察到的發生率。

總計有3833名類風濕性關節炎病人在第3期臨床試驗接受RINVOQ[®]治療，當中有2806位用藥期間至少滿一年。

取決於試驗設計而定，病人可從安慰劑進階或轉換至RINVOQ[®] 15 mg，或者最早從第12週起由活性對照藥或安慰劑接受RINVOQ[®]作為救援藥物。

總計有2630名病人接受至少1劑RINVOQ[®] 15 mg，當中有1860位用藥期間至少滿一年。在SELECT-EARLY、SELECT-MONOTHERAPY、SELECT-NEXT與SELECT-BEYOND等試驗中，有1213位病人接受至少1劑RINVOQ[®] 15 mg，當中有986名用藥期間至少滿一年，以及1203位病人接受至少1劑upadacitinib 30 mg，當中有946名用藥期間至少滿一年。

表3：多項安慰劑對照試驗中有高於或等於1%接受RINVOQ[®] 15 mg治療的類風濕性關節炎病人通報的不良反應



不良反應	安慰劑	RINVOQ® 15 mg
	n = 1042 (%)	n = 1035 (%)
上呼吸道感染(URTI)*	9.5	13.5
噁心	2.2	3.5
咳嗽	1.0	2.2
發燒	0	1.2
體重增加	0.3	1.0
*URTI包括：急性鼻竇炎、喉炎、鼻咽炎、口咽疼痛、咽炎、咽扁桃腺炎、鼻炎、鼻竇炎、扁桃腺炎、病毒性上呼吸道感染		

其他RINVOQ® 15 mg組直到第12週有少於1%病人通報，但發生率高於安慰劑組的不良反應包括肺炎、帶狀疱疹、單純疱疹(包含口腔疱疹)，以及口腔念珠菌病。

特定不良反應一節列出了四個經過整合的數據組：

安慰劑對照試驗：SELECT-NEXT、SELECT-COMPARE與SELECT-BEYOND試驗經過整合以表示安慰劑(n = 1042)與RINVOQ® 15 mg (n = 1035)直到第12/14週的安全性。SELECT-NEXT與SELECT-BEYOND試驗經過整合以表示安慰劑(n = 390)、

RINVOQ® 15 mg (n = 385)與upadacitinib 30 mg (n = 384)直到第12週的安全性。試驗SELECT-COMPARE未包含30 mg劑量，故upadacitinib 30 mg安全性數據僅能依據結合SELECT-NEXT與SELECT-BEYOND試驗的結果與安慰劑和RINVOQ® 15 mg比率比較。

MTX對照試驗：SELECT-EARLY與SELECT-MONOTHERAPY試驗經過整合以表示MTX (n = 530)、RINVOQ® 15 mg (n = 534)與upadacitinib 30 mg (n = 529)直到第12/14週的安全性。

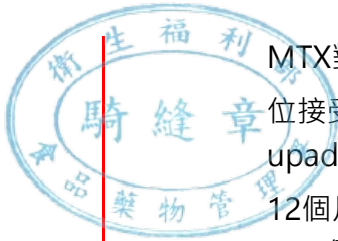
12個月用藥數據組：SELECT-EARLY、SELECT-MONOTHERAPY、SELECT-NEXT與SELECT-BEYOND等試驗整合以表示RINVOQ® 15 mg (n = 1213)和upadacitinib 30 mg (n = 1203)的長期安全性。

本節通報所有不良事件的根據用藥暴露調整之發生率，是依個別試驗而調整。

特定不良反應

感染

安慰劑對照試驗：在SELECT-NEXT、SELECT-COMPARE與SELECT-BEYOND等試驗中，有218位接受安慰劑治療的病人(每100個病人年數95.7例)以及284位接受RINVOQ® 15 mg治療的病人(每100個病人年數127.8例)通報感染。在SELECT-NEXT與SELECT-BEYOND試驗中，有99位接受安慰劑治療的病人(每100個病人年數136.5例)、118位接受RINVOQ® 15 mg治療的病人(每100個病人年數164.5例)以及126位接受upadacitinib 30 mg治療的病人(每100個病人年數180.3例)通報感染。



MTX對照試驗：有127位接受MTX單一療法的病人(每100個病人年數119.5例)、104位接受RINVOQ® 15 mg單一療法的病人(每100個病人年數91.8例)以及128位接受upadacitinib 30 mg單一療法的病人(每100個病人年數115.1例)通報感染。

12個月用藥數據組：有615位接受RINVOQ® 15 mg治療的病人(每100個病人年數83.8例)以及674位接受upadacitinib 30 mg治療的病人(每100個病人年數99.7例)通報感染。

嚴重感染

安慰劑對照試驗：在SELECT-NEXT、SELECT-COMPARE與SELECT-BEYOND等試驗中，有6位接受安慰劑治療的病人(每100個病人年數2.3例)以及12位接受RINVOQ® 15 mg治療的病人(每100個病人年數4.6例)通報嚴重感染。在SELECT-NEXT與SELECT-BEYOND試驗中，有1位接受安慰劑治療的病人(每100個病人年數1.2例)、2位接受RINVOQ® 15 mg治療的病人(每100個病人年數2.3例)以及7位接受upadacitinib 30 mg治療的病人(每100個病人年數8.2例)通報嚴重感染。

MTX對照試驗：有2位接受MTX單一療法的病人(每100個病人年數1.6例)、3位接受RINVOQ® 15 mg單一療法的病人(每100個病人年數2.4例)以及8位接受upadacitinib 30 mg單一療法的病人(每100個病人年數6.4例)通報嚴重感染。

12個月用藥數據組：有38位接受RINVOQ® 15 mg治療的病人(每100個病人年數3.5例)以及59位接受upadacitinib 30 mg治療的病人(每100個病人年數5.6例)通報嚴重感染。

通報頻率最高的嚴重感染是肺炎和蜂窩性組織炎。

結核病

安慰劑對照試驗與MTX對照試驗：安慰劑對照期間，安慰劑組、RINVOQ® 15 mg組以及upadacitinib 30 mg組並未通報活動性肺結核案例。MTX對照期間，MTX單一療法組、RINVOQ® 15 mg單一療法組以及upadacitinib 30 mg單一療法組並未通報活動性肺結核案例。

12個月用藥數據組：有2位接受RINVOQ® 15 mg治療的病人以及1位接受upadacitinib 30 mg治療的病人通報活動性肺結核。曾通報若干件肺外結核病案例。

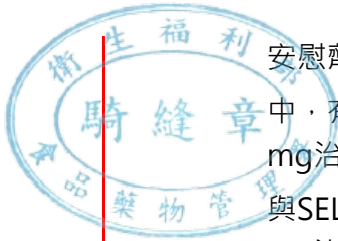
伺機性感染(結核病除外)

安慰劑對照試驗：在SELECT-NEXT、SELECT-COMPARE與SELECT-BEYOND等試驗中，有3位接受安慰劑治療的病人(每100個病人年數1.2例)以及5位接受RINVOQ® 15 mg治療的病人(每100個病人年數1.9例)通報伺機性感染。在SELECT-NEXT與SELECT-BEYOND試驗中，有1位接受安慰劑治療的病人(每100個病人年數1.2例)、2位接受RINVOQ® 15 mg治療的病人(每100個病人年數2.3例)以及6位接受upadacitinib 30 mg治療的病人(每100個病人年數7.1例)通報伺機性感染。

MTX對照試驗：有1位接受MTX單一療法的病人(每100個病人年數0.8例)、0位接受RINVOQ® 15 mg單一療法的病人以及4位接受upadacitinib 30 mg單一療法的病人(每100個病人年數3.2例)通報伺機性感染。

12個月用藥數據組：有7位接受RINVOQ® 15 mg治療的病人(每100個病人年數0.6例)以及15位接受upadacitinib 30 mg治療的病人(每100個病人年數1.4例)通報伺機性感染。

惡性腫瘤



安慰劑對照試驗：在SELECT-NEXT、SELECT-COMPARE與SELECT-BEYOND等試驗中，有1位接受安慰劑治療的病人(每100個病人年數0.4例)以及1位接受RINVOQ® 15 mg治療的病人(每100個病人年數0.4例)通報惡性腫瘤(NMSC除外)。在SELECT-NEXT與SELECT-BEYOND試驗中，有0位接受安慰劑治療的病人、1位接受RINVOQ® 15 mg治療的病人(每100個病人年數1.1例)以及3位接受upadacitinib 30 mg治療的病人(每100個病人年數3.5例)通報惡性腫瘤(NMSC除外)。

MTX對照試驗：有1位接受MTX單一療法的病人(每100個病人年數0.8例)、3位接受RINVOQ® 15 mg單一療法的病人(每100個病人年數2.4例)以及0位接受upadacitinib 30 mg單一療法的病人通報惡性腫瘤(NMSC除外)。

12個月用藥數據組：有13位接受RINVOQ® 15 mg治療的病人(每100個病人年數1.2例)以及14位接受upadacitinib 30 mg治療的病人(每100個病人年數1.3例)通報惡性腫瘤(NMSC除外)。

胃腸道穿孔

安慰劑對照試驗：接受安慰劑治療、RINVOQ® 15 mg治療以及upadacitinib 30 mg治療的病人未通報胃腸道穿孔(檢視病歷)。

MTX對照試驗：MTX組與RINVOQ® 15 mg組直到第12/14週末通報胃腸道穿孔案例。upadacitinib 30 mg組觀察到兩例胃腸道穿孔。

12個月用藥數據組：有1位接受RINVOQ® 15 mg治療的病人以及4位接受upadacitinib 30 mg治療的病人通報胃腸道穿孔。

形成血栓

安慰劑對照試驗：在SELECT-COMPARE試驗，有1位接受安慰劑治療的病人以及1位接受RINVOQ® 15 mg治療的病人觀察到靜脈血栓(肺栓塞或深層靜脈血栓)。在SELECT-BEYOND試驗，有1位接受RINVOQ® 15 mg治療的病人觀察到靜脈血栓。在SELECT-NEXT未觀察到靜脈血栓的通報案例。直到第12/14週末觀察到動脈血栓的案例。

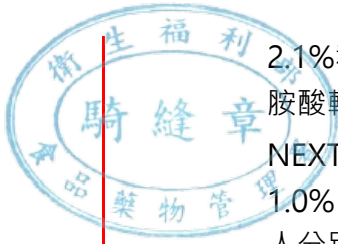
MTX對照試驗：在SELECT-MONOTHERAPY試驗，有0位接受MTX單一療法的病人、1位接受RINVOQ® 15 mg單一療法的病人以及0位接受upadacitinib 30 mg單一療法的病人直到第14週觀察到靜脈血栓。在SELECT-MONOTHERAPY試驗，直到第12/14週末觀察到動脈血栓的案例。在SELECT-EARLY試驗，有1位接受MTX治療的病人、0位接受RINVOQ® 15 mg治療的病人以及1位接受upadacitinib 30 mg治療的病人直到第24週觀察到靜脈血栓。在SELECT-EARLY試驗，有1位接受upadacitinib 30 mg治療的病人直到第24週觀察到動脈血栓。

12個月用藥數據組：有5位接受RINVOQ® 15 mg治療的病人(每100個病人年數0.5例)以及4位接受upadacitinib 30 mg治療的病人(每100個病人年數0.4例)通報靜脈血栓事件。有0位接受RINVOQ® 15 mg治療的病人以及2位接受upadacitinib 30 mg治療的病人(每100個病人年數0.2例)通報動脈血栓事件。

實驗室參數異常

肝臟轉胺酶升高

在多項使用DMARD類背景藥物長達12/14週的安慰劑對照試驗中(SELECT-NEXT、SELECT-COMPARE與SELECT-BEYOND)，接受RINVOQ® 15 mg治療的病人分別有



2.1%和1.5%，接受安慰劑治療的病人分別有1.5%和0.7%經由至少一次量測觀察到丙胺酸轉胺酶(ALT)和天門冬胺酸轉胺酶(AST)升高 ≥ 3 倍正常值上限(ULN)。在SELECT-NEXT與SELECT-BEYOND試驗中，接受RINVOQ[®] 15 mg治療的病人分別有0.8%和1.0%、接受upadacitinib 30 mg治療的病人分別有1.0%和0%，接受安慰劑治療的病人分別有1.3%和1.0%經由至少一次量測觀察到ALT和AST升高 ≥ 3 倍ULN。

在多項長達12/14週的MTX對照試驗中，接受RINVOQ[®] 15 mg治療的病人分別有0.8%和0.4%，接受upadacitinib 30 mg治療的病人分別有1.7%和1.3%，接受MTX治療的病人分別有1.9%和0.9%經由至少一次量測觀察到ALT和AST升高 ≥ 3 倍ULN。

脂質升高

Upadacitinib可能使總膽固醇、三酸甘油酯和LDL膽固醇呈現與劑量有關的上升。Upadacitinib也與HDL膽固醇升高有關。LDL和HDL膽固醇升高於第8週達到頂峰，之後維持穩定。在多項長達12/14週的對照試驗中，RINVOQ[®] 15 mg治療組與upadacitinib 30 mg治療組脂質參數自基準點以來變化分別摘要如下：

- LDL膽固醇平均增加14.81 mg/dL與17.17 mg/dL。
- HDL膽固醇平均增加8.16 mg/dL與9.01 mg/dL。
- LDL/HDL平均比值維持穩定。
- 三酸甘油酯平均增加13.55 mg/dL與14.44 mg/dL。

肌酸磷酸激酶升高

在多項使用DMARD類背景藥物長達12/14週的安慰劑對照試驗中(SELECT-NEXT、SELECT-COMPARE與SELECT-BEYOND)，曾觀察到肌酸磷酸激酶(CPK)呈現與劑量有關的上升。12/14週期間RINVOQ[®] 15 mg組和安慰劑組分別有1.0%和0.3%的病人通報CPK升高 > 5 倍ULN。大多數升高 > 5 倍ULN為時短暫，不需要停止治療。在SELECT-NEXT與SELECT-BEYOND試驗，安慰劑組、RINVOQ[®] 15 mg組和upadacitinib 30 mg組分別有0.3%、1.6%和0位病人觀察到CPK升高 > 5 倍ULN。

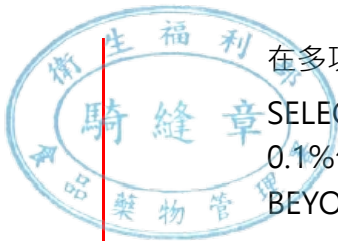
嗜中性白血球減少

在多項使用DMARD類背景藥物長達12/14週的安慰劑對照試驗中(SELECT-NEXT、SELECT-COMPARE與SELECT-BEYOND)，RINVOQ[®] 15 mg組與安慰劑組分別有1.1%和 $< 0.1\%$ 位病人經由至少一次量測發現嗜中性白血球計數降至低於1000 cells/mm³，並與劑量相關。SELECT-NEXT與SELECT-BEYOND試驗中，安慰劑組、RINVOQ[®] 15 mg組和upadacitinib 30 mg組分別有0.3%、1.3%和2.4%位病人經由至少一次量測發現嗜中性白血球計數降至低於1000 cells/mm³。多項臨床試驗中，曾因ANC低於500 cells/mm³而發生治療中斷。

淋巴球減少

在多項使用DMARD類背景藥物長達12/14週的安慰劑對照試驗中(SELECT-NEXT、SELECT-COMPARE與SELECT-BEYOND)，RINVOQ[®] 15 mg組與安慰劑組分別有0.9%和0.7%位病人經由至少一次量測發現淋巴球計數降至低於500 cells/mm³，並與劑量相關。SELECT-NEXT和SELECT-BEYOND試驗中，安慰劑組、RINVOQ[®] 15 mg組和upadacitinib 30 mg組分別有0.5%、0.5%和2.4%位病人經由至少一次量測發現淋巴球計數降至低於500 cells/mm³。

貧血



在多項使用DMARD類背景藥物長達12/14週的安慰劑對照試驗中(SELECT-NEXT、SELECT-COMPARE與SELECT-BEYOND)，RINVOQ[®] 15 mg組與安慰劑組皆有< 0.1%位病人經由至少一次量測發現血紅素降至低於8 g/dL。SELECT-NEXT和SELECT-BEYOND試驗中，安慰劑組有0.3%位病人經由至少一次量測發現血紅素降至低於8 g/dL，而RINVOQ[®] 15 mg組及upadacitinib 30 mg組則無病人發現。

乾癬性關節炎

整體而言，接受RINVOQ[®] 15 mg治療的活動性乾癬性關節炎病人所觀察到的安全性，與類風濕性關節炎病人的安全性一致。在24週的安慰劑對照期間，接受RINVOQ[®] 15 mg治療的病人，痤瘡和支氣管炎發生率 (分別為 1.3% 和 3.9%) 高於安慰劑組 (分別為 0.3% 和 2.7%)。此外，接受RINVOQ[®] 15 mg併用MTX治療的病人與單一療法相比，有較高的嚴重感染發生率 (分別為每100個病人年數2.6例和每100個病人年數1.3例)，以及肝臟酵素升高 (ALT升高至Grade 3以上，分別為1.4% 和 0.4%)。在有限的數據中，觀察到大於65歲的老年族群嚴重感染的發生率較高。

僵直性脊椎炎

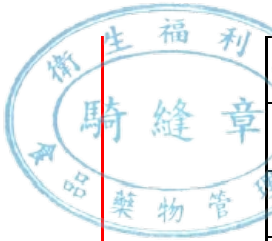
整體而言，接受 RINVOQ[®] 15 mg治療的活動性僵直性脊椎炎病人所觀察到的安全性，與類風濕性關節炎病人的安全性一致。並未發現新的安全性問題。

異位性皮膚炎

總計 2893 位異位性皮膚炎病人在臨床試驗中接受 RINVOQ[®] 治療，相當於 2096 病人年數的用藥，其中 614 人使用 RINVOQ[®] 至少一年。在三項全球第三期試驗中，接受至少 1 劑 RINVOQ[®] 15 mg 的病人有 1238 人，其中 246 人已使用至少 1 年；接受至少 1 劑 RINVOQ[®] 30 mg 的病人有 1242 人，其中 263 人已使用至少 1 年。彙整四項安慰劑對照試驗 (一項第二期試驗及三項第三期試驗) (899 位病人使用 RINVOQ[®] 每日一次 15 mg，906 位病人使用 RINVOQ[®] 每日一次 30 mg，902 位病人使用安慰劑)，評估在開始治療之後直到第 16 週，RINVOQ[®] 15 mg 及 30 mg 相較於安慰劑的安全性。

表 4：在安慰劑對照試驗中，有高於或等於 1% 接受 RINVOQ[®] 15 mg 或 30 mg 治療的異位性皮膚炎病人所通報的不良反應

不良反應	RINVOQ [®] 15 mg	RINVOQ [®] 30 mg	安慰劑
	n=899 (%)	n=906 (%)	n=902 (%)
上呼吸道感染 (URTI)*	22.6	25.4	16.5
痤瘡	9.6	15.1	2.2
單純疱疹**	4.1	8.4	1.7
頭痛	5.6	6.3	4.3
咳嗽	3.2	3.0	1.4



毛囊炎	2.1	3.2	1.1
腹痛***	2.9	2.3	0.8
噁心	2.7	2.6	0.6
發熱	1.7	2.1	1.0
流感	2.1	1.5	0.3
體重增加	1.8	1.9	0.6
疲倦	1.3	1.9	0.6
帶狀疱疹	1.6	1.5	0.6
蕁麻疹	0.9	1.5	0.3
* 包括喉炎、病毒性喉炎、鼻咽炎、口咽疼痛、咽部膿瘍、咽喉炎、鏈球菌咽喉炎、咽喉扁桃腺炎、呼吸道感染、病毒性呼吸道感染、鼻炎、鼻喉炎、鼻竇炎、扁桃腺炎、細菌性扁桃腺炎、病毒性咽喉炎、病毒性上呼吸道感染 ** 包括生殖器疱疹、生殖器單純疱疹、疱疹皮膚炎、眼部疱疹、鼻疱疹、眼部單純疱疹、疱疹病毒感染、口腔疱疹 *** 包括腹痛和上腹痛			

在 16 週期間，其他在 RINVOQ[®] 15 mg 或 30 mg 組病人發生率 < 1%，而發生率高於安慰劑組的不良反應，包括口腔念珠菌感染、肺炎及非黑色素瘤皮膚癌。

長期治療所觀察到的 RINVOQ[®] 安全性資料與第 16 週時的觀察結果相似。

特定不良反應

感染

在安慰劑對照臨床試驗中，16 週期間的感染發生率，RINVOQ[®] 15 mg 及 30 mg 組分別是 39% 及 43%，相較於安慰劑組為 30%。RINVOQ[®] 15 mg 及 30 mg 組的長期感染率分別為每 100 個病人年數 123.7 及 139.1 例。

在安慰劑對照臨床試驗中，16 週期間的嚴重感染發生率，RINVOQ[®] 15 mg 及 30 mg 組分別是 0.8% 及 0.4%，相較於安慰劑組為 0.6%。RINVOQ[®] 15 mg 及 30 mg 組的長期嚴重感染率分別為每 100 個病人年數 2.4 及 3.4 例。最常通報的嚴重感染是肺炎。

結核病

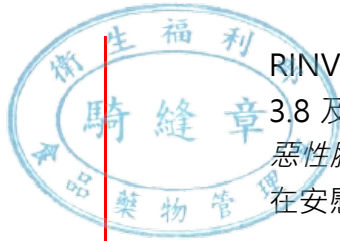
在安慰劑對照臨床試驗的 16 週期間，沒有治療組通報活動性結核病案例。RINVOQ[®] 15 mg 及 30 mg 組的整體長期結核病率是每 100 個病人年數 0.1 例。

伺機性感染 (結核病除外)

在全球 AD 試驗中，所有伺機性感染 (結核病及帶狀疱疹除外) 的通報皆是疱疹性濕疹 (eczema herpeticum)。在安慰劑對照臨床試驗中，16 週期間的疱疹性濕疹發生率，

RINVOQ[®] 15 mg 及 30 mg 組分別是 0.7% 及 0.8%，相較於安慰劑組為 0.4%。

RINVOQ[®] 15 mg 及 30 mg 組的長期疱疹性濕疹發生率分別是每 100 個病人年數 2.1 及 2.2 例。



RINVOQ[®] 15 mg 及 30 mg 組的長期帶狀疱疹發生率分別是每 100 個病人年數 3.8 及 5.3 例。

惡性腫瘤

在安慰劑對照臨床試驗中，16 週期間的惡性腫瘤 (非黑色素瘤皮膚癌除外) 發生率，RINVOQ[®] 15 mg 及 30 mg 組分別是 0% 及 0.4%，相較於安慰劑組為 0%。

RINVOQ[®] 15 mg 及 30 mg 組的長期惡性腫瘤 (非黑色素瘤皮膚癌除外) 發生率，分別是每 100 個病人年數 0 及 0.7 例。

胃腸道穿孔

沒有治療組通報胃腸道穿孔案例。

血栓

在安慰劑對照臨床試驗中的16 週期間，RINVOQ[®] 15 mg 及 30 mg 組皆未通報靜脈血栓事件 (肺栓塞或深層靜脈血栓)，相較於安慰劑組有 1 件 (0.1%)。在異位性皮膚炎臨床試驗中，RINVOQ[®] 治療的長期靜脈血栓發生率是每 100 個病人年數 <0.1 例。

肝臟轉胺酶濃度升高

在安慰劑對照臨床試驗中的16 週期間，接受 RINVOQ[®] 15 mg、30 mg 及安慰劑治療的病人測得至少一次丙胺酸轉胺酶 (ALT) ≥ 3 倍正常值上限 (ULN) 的比例分別為 0.7%、1.4%、1.1%。在這些試驗中，接受 RINVOQ[®] 15 mg、30 mg 及安慰劑治療的病人測得至少一次天冬胺酸轉胺酶 (AST) ≥ 3 倍正常值上限 (ULN) 的比例分別為 1.2%、1.1%、0.9%。大多數的肝臟轉胺酶濃度升高案例為暫時性，且沒有症狀。ALT/AST 升高的模式及發生率維持穩定，長期延伸試驗也可觀察到相同的情形。

脂質增加

RINVOQ[®]治療與脂質參數隨劑量而增加有關，包括總膽固醇、LDL 膽固醇及 HDL 膽固醇。在安慰劑對照臨床試驗中，脂質參數 (最多 16 週) 自基準點的變化摘要如下：

- RINVOQ[®] 15 mg及30 mg組的LDL膽固醇平均值分別增加0.21 mmol/L及0.34 mmol/L。
- RINVOQ[®] 15 mg及30 mg組的HDL膽固醇平均值分別增加0.19 mmol/L及0.24 mmol/L。
- LDL/HDL 比例平均值仍維持穩定。
- RINVOQ[®] 15 mg及30 mg組的三酸甘油酯平均值分別增加0.09 mmol/L及0.09 mmol/L。

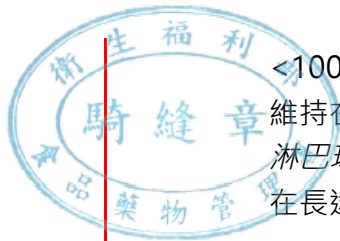
在第16週後觀察到LDL膽固醇略微增加。

肌酸磷酸激酶升高

在長達 16 週的安慰劑對照試驗中，觀察到肌酸磷酸激酶 (CPK) 數值呈現劑量相關增加。在 16 週期間通報 CPK 升高 > 5 倍 ULN 的病人比例，在RINVOQ[®] 15 mg、30 mg 及安慰劑組分別是 3.3%、4.4%、1.7%。大多數的肌酸磷酸激酶升高 > 5 倍 ULN 案例為暫時性，且不需要停止治療。

嗜中性白血球減少

在長達 16 週的安慰劑對照試驗中，發生嗜中性白血球數目呈現與劑量相關的減少，測量值至少一次低於 1000 cells/mm³ 的病人比例，在RINVOQ[®] 15 mg、30 mg 及安慰劑組分別是 0.4%、1.3%、0%。在臨床試驗中，嗜中性白血球絕對計數 (ANC)



<1000 cells/mm³ 時就中斷治療。嗜中性白血球數量減少的模式及發生率穩定，持續維持在低於基準值，延伸治療也可觀察到相同的情形。

淋巴球減少

在長達 16 週的安慰劑對照試驗中，淋巴球數目測量值至少一次低於 500 cells/mm³ 的病人比例，在 RINVOQ[®] 15 mg、30 mg 及安慰劑組分別是 0.1%、0.3%、0.1%。

貧血

在安慰劑對照試驗中，血紅素的測量值至少一次低於 8 g/dL 的病人比例，在 RINVOQ[®] 15 mg、30 mg 及安慰劑組分別是 0%、0.1%、0%。

小兒族群

在全球第三期試驗(n=343)及額外的青少年子試驗(n=198)總共有541位12至17歲40公斤以上的異位性皮膚炎青少年接受治療，其中264位使用RINVOQ[®] 15 mg，265位使用RINVOQ[®] 30 mg。青少年與成人有相近的RINVOQ[®] 15 mg及30 mg安全性資料。在長期暴露的情況下，使用RINVOQ[®] 15 mg和30 mg的異位性皮膚炎青少年中，分別有3.4%和6.8%出現皮膚乳頭狀瘤的藥物不良反應。

潰瘍性結腸炎

RINVOQ[®] 目前已在一項第 2b 期和三項第 3 期 (UC-1、UC-2、UC-3) 隨機分配、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗及一項長期延伸試驗中，針對中度至重度活動性 UC 進行研究 [見臨床試驗(12)]，總計 1313 名病人代表使用3537病人年數，其中計 959 名病人使用至少一年。

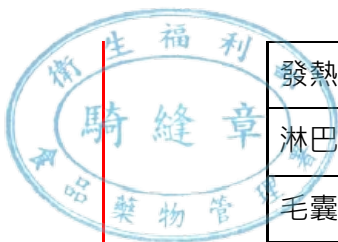
在誘導試驗中 (第 2b 期、UC-1、UC-2)，719 名病人接受至少一劑 RINVOQ[®] 45 mg，其中 513 名病人使用 8 週，127 名受試者使用達 16 週。

在維持試驗 UC-3 和長期延伸試驗中，285 名病人接受至少 1 劑 RINVOQ[®] 15 mg，其中193人已使用至少 1 年；291 名病人接受至少 1 劑 RINVOQ[®] 30 mg，其中 214 人已使用至少 1 年。

誘導試驗 (第 2b 期、UC-1、UC-2)

表 5：在安慰劑對照誘導試驗中，接受 RINVOQ[®] 45 mg 治療的潰瘍性結腸炎病人所通報的不良反應(發生比例高於或等於1%)

不良反應	安慰劑	RINVOQ [®] 45 mg
	n = 378 (%)	n = 719 (%)
上呼吸道感染*	6.9	8.3
痤瘡*	1.3	6.3
血中肌酸磷酸激酶升高	1.3	5.1
嗜中性白血球低下	0.3	4.6
皮疹*	0.8	3.5



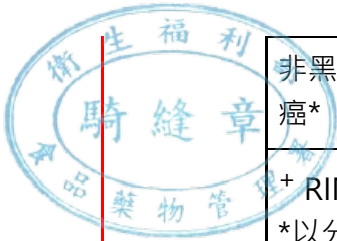
發熱	1.6	2.5
淋巴球低下	0.5	2.5
毛囊炎	0.5	2.2
單純疱疹*	0.3	2.1
*以分類術語表示		

在 8 週期間，RINVOQ[®] 45 mg 組發生率 <1% 且高於安慰劑組的其他不良反應通報，包括帶狀疱疹及肺炎。

維持試驗 (UC-3)

表 6：在安慰劑對照維持試驗中，接受 RINVOQ[®] 15 mg 或 30 mg 治療的潰瘍性結腸炎病人所通報的不良反應(發生比例高於或等於1%)⁺

不良反應	安慰劑	RINVOQ [®] 15 mg	RINVOQ [®] 30 mg
	n = 245 (%)	n = 250 (%)	n = 251 (%)
上呼吸道感染*	18.4	16.8	19.9
血中肌酸磷酸激酶升高	2.0	6.0	7.6
發熱	2.9	3.2	6.0
嗜中性白血球低下	2.0	3.2	6.0
帶狀疱疹*	0	4.8	5.6
皮疹*	4.5	5.2	5.2
高膽固醇血症*	0.8	2.4	4.0
毛囊炎	1.6	2.0	3.6
流感	1.2	2.8	3.2
單純疱疹*	1.2	2.4	3.2
肝臟丙胺酸轉胺酶 (ALT) 升高	0.4	2.8	2.8
高脂血症*	0	2.4	2.4
肝臟天冬胺酸轉胺酶 (AST) 升高	0.8	3.6	2.0



非黑色素瘤皮膚癌*	0	0	1.2
+ RINVOQ® 45 mg 8週誘導有反應者 *以分類術語表示			

在一項長期延伸試驗UC-4安全性評估顯示，長期使用RINVOQ®治療的安全性資料與安慰劑對照維持治療期間(維持試驗UC-3)的安全性資料一致。

特定不良反應

感染

在安慰劑對照誘導試驗中，RINVOQ® 45 mg 組及安慰劑組在 8 週期間的感染發生率分別是 20.7% 及 17.5%。在安慰劑對照維持試驗中，RINVOQ® 15 mg 及 30 mg 組在 52 週期間的感染發生率分別是 40.4% 及 44.2%，安慰劑組則是 38.8%。RINVOQ® 15 mg 及 30 mg 組的長期感染率分別是每 100 個病人年數 64.5 及 77.8 例。

嚴重感染

在安慰劑對照誘導試驗中，RINVOQ® 45 mg 組及安慰劑組在 8 週期間的嚴重感染發生率分別是 1.3% 及 1.3%。以 RINVOQ® 45 mg 在 8 週期間的延伸誘導治療中未觀察到其他嚴重感染。在安慰劑對照維持試驗中，RINVOQ® 15 mg 及 30 mg 組在 52 週期間的嚴重感染發生率分別是 3.6% 及 3.2%，安慰劑組則是 3.3%。RINVOQ® 15 mg 及 30 mg 組的長期嚴重感染率分別是每 100 個病人年數 3.0 及 4.6 例。潰瘍性結腸炎試驗中，最常通報的嚴重感染是 COVID-19 肺炎。

結核病

在潰瘍性結腸炎的臨床試驗中，有一名在長期延伸試驗期間接受 RINVOQ® 15 mg 的病人通報感染開放性肺結核。

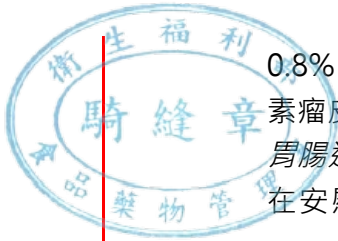
伺機性感染 (結核病除外)

在安慰劑對照誘導試驗中，RINVOQ® 45 mg 組在 8 週期間的伺機性感染發生率(結核病及帶狀疱疹除外)是 0.4%，安慰劑組則是 0.3%。在 8 週期間的 RINVOQ® 45 mg 延伸誘導治療中，未觀察到其他伺機性感染(結核病及帶狀疱疹除外)。在安慰劑對照維持試驗中，安慰劑及 RINVOQ® 15 mg 和 30 mg 組在 52 週期間的伺機性感染發生率(結核病及帶狀疱疹除外)是 0.8%。RINVOQ® 15 mg 及 30 mg 組的長期伺機性感染率(結核病及帶狀疱疹除外)分別是每 100 個病人年數 0.3 及 0.6 例。

8 週期間的帶狀疱疹病例，安慰劑組通報 0 名病人，RINVOQ® 45 mg 組通報 4 名病人(每 100 個病人年數 3.8 例)。在 UC-1 及 UC-2 試驗中接受 RINVOQ® 45 mg 誘導治療達 16 週的病人中，有 5 名病人通報帶狀疱疹(每 100 個病人年數 12.9 例)。RINVOQ® 15 mg 及 30 mg 組的帶狀疱疹長期感染率分別是每 100 個病人年數 4.5 及 7.2 例。

惡性腫瘤

在安慰劑對照誘導試驗中，未通報惡性腫瘤。在安慰劑對照維持試驗中，RINVOQ® 15 mg 及 30 mg 組在非黑色素瘤皮膚癌以外的惡性腫瘤發生率分別是 0.4% 及



0.8%，安慰劑組則是 0.4%。RINVOQ® 15 mg 及 30 mg 組的長期惡性腫瘤 (非黑色素瘤皮膚癌除外) 發生率，分別是每 100 個病人年數 0.7 及 0.4 例。

胃腸道穿孔

在安慰劑對照維持期間，安慰劑組發生 1 例胃腸道穿孔 (每 100 個病人年數 1.5 例)，RINVOQ® 15 mg 或 30 mg 組沒有病人發生。在長期延伸試驗中，RINVOQ® 15 mg 組發生 1 例 (每 100 個病人年數 0.1 例)，RINVOQ® 30 mg 組同樣為 1 例 (每 100 個病人年數 < 0.1 例)。

血栓

在安慰劑對照誘導試驗中，RINVOQ® 45 mg 組及安慰劑組在 8 週期間的靜脈血栓 (肺栓塞或深層靜脈血栓) 發生率分別是 0.1% 及 0.3%。在 RINVOQ® 45 mg 的延伸誘導治療中，未通報其他靜脈血栓事件。在安慰劑對照維持試驗中，RINVOQ® 15 mg 及 30 mg 組在 52 週期間的靜脈血栓發生率分別是 0.8% 及 0.8%，安慰劑組則是 0%。RINVOQ® 15 mg 及 30 mg 組的長期靜脈血栓發生率，分別是每 100 個病人年數 0.7 及 0.6 例。

肝臟轉胺酶濃度升高

在安慰劑對照誘導試驗中的 8 週期間，接受 RINVOQ® 45 mg 治療的病人測得至少一次丙胺酸轉胺酶 (ALT) 和天冬胺酸轉胺酶 (AST) ≥ 3 倍正常值上限 (ULN) 的比例是 1.5% 和 1.5%，接受安慰劑治療的病人則是 0% 和 0.3%。在安慰劑對照維持試驗中的 52 週期間，接受 RINVOQ® 15 mg、30 mg 及安慰劑治療的病人測得至少一次丙胺酸轉胺酶 (ALT) ≥ 3 倍正常值上限 (ULN) 的比例分別是 2.0%、4.4%、1.2%。接受 RINVOQ® 15 mg、30 mg 及安慰劑治療的病人測得至少一次天冬胺酸轉胺酶 (AST) ≥ 3 倍正常值上限 (ULN) 的比例分別是 1.6%、2.0%、0.4%。大多數的肝臟轉胺酶濃度升高案例為暫時性，且沒有症狀。ALT/AST 升高的模式及發生率一般維持穩定，長期延伸試驗也可觀察到相同的情形。

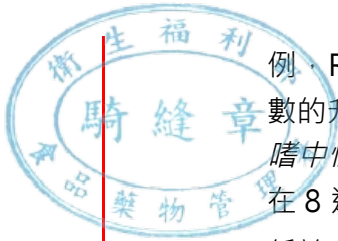
脂質增加

在 8 週誘導及 52 週維持的安慰劑對照試驗中，RINVOQ® 治療與脂質參數相關，包括總膽固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白。脂質參數自基準點的變化摘述如下：

- RINVOQ® 45 mg 誘導組和 RINVOQ® 15 mg 及 30 mg 維持組的平均總膽固醇分別上升 0.95 mmol/L、0.87 mmol/L、1.19 mmol/L。
- RINVOQ® 45 mg 誘導組和 RINVOQ® 15 mg 及 30 mg 維持組的平均高密度脂蛋白分別上升 0.44 mmol/L、0.24 mmol/L、0.34 mmol/L。
- RINVOQ® 45 mg 誘導組和 RINVOQ® 15 mg 及 30 mg 維持組的平均低密度脂蛋白分別上升 0.52 mmol/L、0.64 mmol/L、0.80 mmol/L。
- RINVOQ® 45 mg 誘導組的平均三酸甘油酯下降 0.05 mmol/L，RINVOQ® 15 mg 及 30 mg 維持組的平均三酸甘油酯分別改變 -0.02 mmol/L 及 0.12 mmol/L。

肌酸磷酸激酶升高

在 8 週期間的安慰劑對照誘導試驗中，觀察到肌酸磷酸激酶 (CPK) 數值增加。通報 CPK 升高 > 5 倍 ULN 的病人比例，RINVOQ® 45 mg 及安慰劑組分別是 2.2%、0.3%。在 52 週期間的安慰劑對照維持試驗中通報 CPK 升高 > 5 倍 ULN 的病人比



例，RINVOQ® 15 mg 及 30 mg 組分別是 4.4% 及 6.8%，安慰劑組則是 1.2%。大多數的升高 > 5 倍 ULN 案例為暫時性，且不需要停止治療。

嗜中性白血球減少

在 8 週期間的安慰劑對照誘導試驗中，發生嗜中性白血球數目減少，測量值至少一次低於 1000 cells/mm³ 的病人比例，RINVOQ® 45 mg 組及安慰劑組分別是 2.8%、0%。在 52 週期間的安慰劑對照維持試驗中，發生嗜中性白血球數目減少，測量值至少一次低於 1000 cells/mm³ 的病人比例，RINVOQ® 15 mg、30 mg 組及安慰劑組分別是 0.8%、2.4%、0.8%。

淋巴球減少

在 8 週期間的安慰劑對照誘導試驗中，發生淋巴球數目減少，測量值至少一次低於 500 cells/mm³ 的病人比例，RINVOQ® 45 mg 組是 2.0%，安慰劑組則是 0.8%。在 52 週期間的安慰劑對照維持試驗中，發生淋巴球數目減少，測量值至少一次低於 500 cells/mm³ 的病人比例，RINVOQ® 15 mg、30 mg 組及安慰劑組分別是 1.6%、1.2%、0.8%。

貧血

在 8 週期間的安慰劑對照誘導試驗中，發生血紅素減少，測量值至少一次低於 8 g/dL 的病人比例，RINVOQ® 45 mg 組是 0.3%，安慰劑組是 2.1%。在 52 週期間的安慰劑對照維持試驗中，發生血紅素減少，測量值至少一次低於 8 g/dL 的病人比例，RINVOQ® 15 mg、30 mg 組及安慰劑組分別是 0%、0.4%、1.2%。

克隆氏症

RINVOQ® 目前已在三項第 3 期 (CD-1、CD-2、CD-3) 隨機分配、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗中，針對中度至重度活動性克隆氏症 (CD) 進行研究 (見臨床試驗)，總計 833 名病人，相當於 1203 病人年數的用藥，其中 536 名病人使用至少一年。

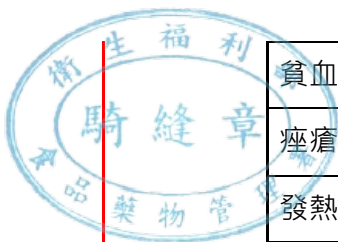
在誘導治療試驗中 (CD-1 和 CD-2)，674 名病人在安慰劑對照期間接受至少一劑 RINVOQ® 45 mg，其中 592 人使用 12 週，142 名病人在延長治療期間接受至少一劑 RINVOQ® 30 mg。

在維持治療試驗中 (CD-3)，221 名病人接受至少 1 劑 RINVOQ® 15 mg，其中 89 人使用至少 1 年；229 名病人接受至少 1 劑 RINVOQ® 30 mg，其中 107 人使用至少 1 年。

整體而言，接受 RINVOQ® 治療的克隆氏症病人所觀察到的安全性，與 RINVOQ® 已知的安全性一致。

表 7：在安慰劑對照誘導治療試驗中 (CD-1 和 CD-2)，接受 RINVOQ® 45 mg 治療的克隆氏症病人所通報的不良反應 (發生比例高於或等於 1%)

不良反應	安慰劑	RINVOQ® 每日一次 45 mg
	n= 347 (%)	n = 674 (%)
上呼吸道感染*	8.1	12.9

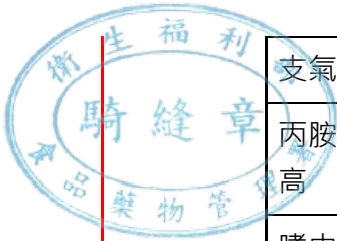


貧血*	5.5	7.4
痤瘡*	1.7	6.2
發熱	2.6	4.2
血中肌酸磷酸激酶濃度升高	1.2	3.0
流感	0.6	3.0
單純疱疹*	1.2	2.7
帶狀疱疹*	0	2.2
嗜中性白血球減少*	0.3	2.1
毛囊炎	0.3	1.3
高膽固醇血症*	0	1.0
* 以分類術語表示		

在 12 週期間，RINVOQ® 45 mg 組病人發生率<1%且高於安慰劑組的其他不良反應通報，包括支氣管炎、肺炎、口腔念珠菌感染及高脂血症。

表 8：在安慰劑對照維持治療試驗中 (CD-3)，接受 RINVOQ® 15 mg 或 30 mg 治療的克隆氏症病人所通報的不良反應（發生比例高於或等於1%）⁺

不良反應	安慰劑	RINVOQ® 每日一次 15 mg	RINVOQ® 每日一次 30 mg
	n = 223 (%)	n = 221 (%)	n = 229 (%)
上呼吸道感染*	11.2	14.9	14.0
發熱	2.7	6.8	8.7
頭痛*	1.8	3.6	6.6
帶狀疱疹*	2.2	4.1	6.1
痤瘡*	3.6	2.3	5.2
血中肌酸磷酸激酶濃度升高	1.8	4.1	3.9
疲倦	2.2	3.6	3.9
肺炎*	0.4	4.1	1.7
天冬胺酸轉胺酶升高	0.4	1.4	3.9



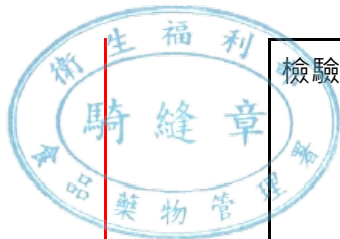
支氣管炎*	0	1.4	3.9
丙胺酸轉胺酶升高	0	2.3	3.5
嗜中性白血球減少*	0.4	1.4	2.2
高脂血症*	0	1.8	0.9
高膽固醇血症*	0	1.8	0.4
+ 對每日一次 RINVOQ® 45 mg 之 12 週誘導治療有反應的病人			
* 以分類術語表示			

在 52 週期間，RINVOQ® 15 mg 或 30 mg 組病人發生率 < 1% 且高於安慰劑組的其他不良反應通報，包括口腔念珠菌感染及非黑色素瘤皮膚癌。

下列不良反應頻率之定義依以下慣例：極常見 (≥ 1/10)；常見 (≥ 1/100 至 < 1/10)；少見 (≥ 1/1,000 至 < 1/100)。各頻率組別中，不良反應依嚴重程度遞減排列。

表 9：藥物不良反應

系統器官類別	極常見	常見	少見
感染及寄生蟲	上呼吸道感染 (URTI) ^a	支氣管炎 ^a 帶狀疱疹 ^a 單純疱疹 ^a 毛囊炎 流感 肺炎 ^a	口腔念珠菌感染
良性、惡性及未分類腫瘤 (含囊腫和息肉)			非黑色素瘤皮膚癌 ^a
血液、淋巴系統異常		貧血 ^a 嗜中性白血球減少 ^a	
代謝及營養問題		高膽固醇血症 ^a 高脂血症 ^a	
皮膚和皮下組織異常		痤瘡 ^a	
全身性問題及施用部位症狀		疲倦 發熱	



檢驗結果		血液CPK 升高 ALT 升高 AST 升高	
神經系統疾病		頭痛 ^a	
a 以分類術語表示			

特定不良反應

胃腸道穿孔

在第3期誘導治療臨床試驗中，12週安慰劑對照期間，RINVOQ[®] 45 mg 治療組病人發生1例(0.1%)胃腸道穿孔，安慰劑組則為0例。在誘導治療試驗期間，接受RINVOQ[®] 45 mg 治療的所有病人中(n=938)，有4名(0.4%)病人通報胃腸道穿孔。

在長期安慰劑對照期間，安慰劑組(每100個病人年數0.7例)、RINVOQ[®] 15 mg 組(每100個病人年數0.4例)和RINVOQ[®] 30 mg 組(每100個病人年數0.4例)各發生1例胃腸道穿孔。在長期治療期間，接受RINVOQ[®] 30 mg 救援治療的所有病人中(n=336)，發生3例胃腸道穿孔(每100個病人年數0.8例)。

無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎

總計187位無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎病人在臨床試驗中接受RINVOQ[®] 15 mg 治療，相當於116.6病人年數的用藥，其中35人使用RINVOQ[®] 15 mg 至少一年。

整體而言，接受RINVOQ[®] 15 mg 治療之無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎病人所觀察到的安全性，與類風濕性關節炎病人的安全性一致。並未發現新的安全性問題。

巨細胞動脈炎

在第3期試驗中，有209位巨細胞動脈炎病人接受至少1劑的RINVOQ[®] 15 mg 治療，其中122位病人在52週安慰劑對照期間使用至少一年。整體而言，巨細胞動脈炎病人觀察到的安全特性，與RINVOQ[®] 已知的安全特性一致。

表 10. 在巨細胞動脈炎之安慰劑對照試驗中，接受RINVOQ[®] 15 mg 治療的病人(≥5%)所通報的不良反應與安慰劑至少有1%的差異

不良反應	安慰劑 N = 112 (%)	RINVOQ [®] 15 mg N = 209 (%)
上呼吸道感染 ^a	20.5	21.5
頭痛	11.6	16.3
疲倦	5.4	9.1
周邊水腫 ^b	2.7	8.6



不良反應	安慰劑 N = 112 (%)	RINVOQ® 15 mg N = 209 (%)
咳嗽 ^c	3.6	7.2
貧血 ^d	2.7	6.7
皮疹 ^e	2.7	5.7
帶狀疱疹 ^f	2.7	5.3
噁心	3.6	5.3
a. 包括急性鼻竇炎、喉炎、鼻咽炎、口咽疼痛、咽喉炎、病毒性咽喉炎、咽喉扁桃腺炎、鼻炎、鼻竇炎、扁桃腺炎、病毒性上呼吸道感染、上呼吸道感染 b. 包括水腫及周邊水腫 c. 包括咳嗽及排痰性咳嗽 d. 包括貧血、缺鐵性貧血、血鐵減少、血紅素減少、平均細胞體積(MCV)增加 e. 包括皮疹、斑疹、斑丘疹、水泡皮疹 f. 包括帶狀疱疹、耳部帶狀疱疹、眼部帶狀疱疹		

特定不良反應

嚴重感染

在安慰劑對照臨床試驗中，超過52週治療之RINVOQ® 15 mg治療組之嚴重感染發生率為5.7%，安慰劑組則為10.7%。RINVOQ® 15 mg治療組之長期嚴重感染發生率為每100個病人年數2.9例。

伺機性感染 (結核病除外)

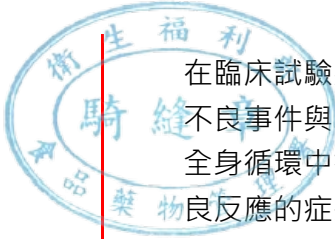
在安慰劑對照臨床試驗中，超過52週治療之RINVOQ® 15 mg治療組之伺機性感染發生率(結核病及帶狀疱疹除外)為1.9%，安慰劑組則為0.9%。RINVOQ® 15 mg治療組之長期伺機性感染發生率(結核病及帶狀疱疹除外)為每100個病人年數0.6例。

在安慰劑對照臨床試驗中，超過52週治療之RINVOQ® 15 mg治療組之帶狀疱疹發生率為5.3%，安慰劑組則為2.7%。RINVOQ® 15 mg治療組之長期帶狀疱疹發生率為每100個病人年數4.1例。

8.3 上市後經驗

RINVOQ®核准使用後期間已發現下列不良反應。由於這些不良反應是由數量不確定的族群自主通報，因此未必能可靠地估算其頻率，或是建立與藥物暴露的因果關係。

- 免疫系統失調：過敏反應



在臨床試驗給予RINVOQ[®]，劑量高達每日AUC相當於60 mg緩釋劑型每天一次，其觀察到的不良事件與較低劑量相似，並未發現特定毒性。用藥後24小時內大約有90%的upadacitinib從全身循環中排出(未超出臨床試驗評估的劑量範圍)。如果用藥過量，建議應監測病人是否有不良反應的症狀與徵兆。病人若發生不良反應，應接受適當治療。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Upadacitinib是一種選擇性和可逆的JAK1 (Janus kinase 1)抑制劑。JAKs為細胞內酵素，可傳遞來自細胞膜上細胞激素或生長因子受體交互作用所產生之訊息，進而影響造血作用與免疫細胞功能。JAK可將訊息傳導及轉錄活化因子(STAT)磷酸化及活化，而STAT可調節包括基因表現在內的細胞內活性。Upadacitinib能夠調控JAK的訊息傳遞路徑，防止STAT發生磷酸化與活化。

JAK酵素藉由配對方式傳遞細胞激素之訊息(例如JAK1/JAK2、JAK1/JAK3、JAK1/TYK2、JAK2/JAK2、JAK2/TYK2)。在一項無細胞之酵素測定中，upadacitinib對於JAK1和JAK2的抑制效力高於JAK3與TYK2。多項人體白血球細胞測定中，upadacitinib會抑制細胞激素所誘發且是透過JAK1和JAK1/JAK3調節的STAT磷酸化，其抑制效果大於JAK2/JAK2調節的STAT磷酸化。然而，目前尚不清楚抑制特定JAK酵素與治療效果之間的關聯性。

異位性皮膚炎的病因主要由促發炎細胞激素(包括IL-4、IL-13、IL-22、TSLP、IL-31及IFN- γ)經JAK1路徑傳遞訊號。使用upadacitinib抑制JAK1，可減少訊號傳遞，改善異位性皮膚炎表徵和症狀(包括慢性濕疹性皮膚病灶及搔癢)。

促發炎細胞激素(主要為IL-6、IL-7、IL-15及IFN γ)經由JAK1路徑傳遞訊號，並且參與發炎性腸道疾病致病機轉。Upadacitinib抑制JAK1，調節JAK依賴型細胞激素的訊息傳遞所造成的發炎性腸道疾病發炎負荷、表徵和症狀。

10.2 藥效藥理特性

抑制IL-6誘導的STAT3和IL-7誘導的STAT5磷酸化

在健康志願者中，給予upadacitinib(速釋製劑)可抑制全血中IL-6(JAK1/JAK2)誘導的STAT3磷酸化和IL-7(JAK1/JAK3)誘導的STAT5磷酸化，其抑制作用與藥品劑量和濃度相關。給藥後1小時觀察到抑制磷酸化的最大效果，在給藥間隔結束時磷酸化回復到接近基準值。

淋巴球

在類風濕性關節炎病人中，使用RINVOQ[®]治療伴隨平均ALC從基準值到第36週小幅短暫增加，隨著持續治療逐漸回復到基準值或接近基準值。

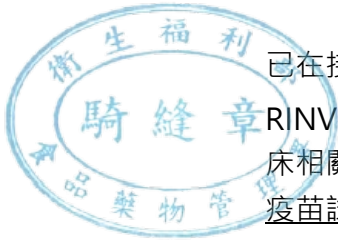
免疫球蛋白

在類風濕性關節炎病人中，在對照期使用RINVOQ[®]治療觀察到IgG和IgM平均值從基準值開始小幅下降；基準值和所有觀察到的平均值均在正常參考範圍內。

高敏感性C反應蛋白(hsCRP)及其他發炎標記

在克隆氏症病人中，接受RINVOQ[®]治療後觀察到hsCRP和糞便鈣衛蛋白(FCP)降低。hsCRP和FCP持續降低，直到維持試驗的第52週。

心臟電生理學



已在接受單劑量和多劑量RINVOQ[®]的受試者中評估RINVOQ[®]是否會影響QTc間期。RINVOQ[®]在每日一劑45 mg平均最高暴露量達2.5倍的情況下，並未對QTc間期有臨床相關影響。

疫苗試驗

針對93名接受RINVOQ[®] 15 mg穩定治療的類風濕性關節炎病人，評估施打輔助性重組表面醣蛋白E帶狀疱疹疫苗後，RINVOQ[®]對體液免疫反應的影響。98%的病人(n=91)同時服用methotrexate；49%的病人於基準點曾使用口服皮質類固醇。主要療效指標為病人呈現令人滿意的體液免疫反應比例，定義為第16週(第2劑疫苗接種後4週)抗表面醣蛋白E效價較疫苗接種前濃度增加 ≥ 4 倍。接受RINVOQ[®] 15 mg治療的病人接種疫苗後，有79/90 (88% [95% CI: 81.0, 94.5])病人於第16週產生令人滿意的體液免疫反應。

針對 111 名接受 RINVOQ[®] 15 mg (n=87) 或 upadacitinib 30 mg (n=24) 穩定治療的類風濕性關節炎病人，評估施打去活性肺炎鏈球菌 13 價複合疫苗後，RINVOQ[®] 對體液免疫反應的影響。97% 的病人 (n=108) 同時服用methotrexate。主要療效指標為病人呈現令人滿意的體液免疫反應比例，定義為12種肺炎球菌抗原中至少6種(1、3、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F)從基準點至第4週之抗體濃度增加 ≥ 2 倍。第4週結果顯示，接受RINVOQ[®] 15 mg和upadacitinib 30 mg治療的病人分別有67.5% (95% CI: 57.4, 77.5)和56.5% (95% CI: 36.3, 76.8)產生令人滿意的體液免疫反應。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性、生殖傷害

致癌性

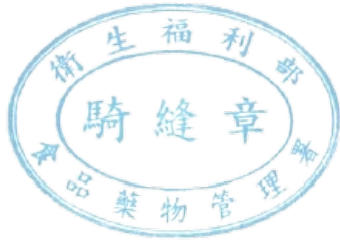
過去曾在Sprague-Dawley大鼠及Tg.rasH2鱷鼠評估upadacitinib的致癌可能性。雄性或雌性大鼠分別以最高達15 mg/kg/day或20 mg/kg/day口服劑量(以AUC為比較基礎，暴露量分別是約4倍和10倍15 mg劑量、2倍和5倍30 mg劑量及1.7倍和4倍MRHD 45 mg劑量)使用upadacitinib長達101週，並未觀察到腫瘤生成性的證據。Tg.rasH2雄性或雌性鱷鼠以最高達20 mg/kg/day口服劑量使用upadacitinib為期26週，並未觀察到腫瘤生成性的證據。

致突變性

Upadacitinib在下列基因毒性測定中檢測為陰性：體外細菌致突變測定(Ames測定)、人類周邊血液淋巴球體外染色體變異測定，以及體內大鼠骨髓微核測定。

生育力損害

Upadacitinib口服劑量最高達50 mg/kg/day (雄性)和75 mg/kg/day (雌性)不影響雄性或雌性大鼠的生殖力(以AUC為比較基礎，雄性和雌性的暴露量分別約為15 mg劑量的42倍和84倍、30 mg的22倍和43倍及MRHD 45 mg的16倍和31倍)。然而，根據著床後流產增加(吸收升高)與每胎活胚胎平均數減少的劑量相關發現，懷孕維持在25 mg/kg/day和75 mg/kg/day口服劑量受到不良影響(以AUC為比較基礎，暴露量分別約為15 mg劑量的22倍



和84倍、30 mg的11倍和43倍及 MRHD 45 mg 的 8 倍和 31 倍)。雌性大鼠接受upadacitinib口服劑量5 mg/kg/day (以AUC為比較基礎，暴露量約為15 mg 劑量的2倍、30 mg 劑量的 1 倍及 MRHD 45 mg 的 0.64 倍)，並與使用相同劑量之雄性大鼠交配，其活胚胎的數目未受影響。

動物藥理學及/或毒理學

在非臨床動物試驗中，觀察到大鼠和狗接受具臨床意義的劑量後，血液中的淋巴細胞及淋巴組織的細胞數量減少，且紅血球生成受到抑制。在以下的暴露量，觀察到伺機性感染相關的次級效應 (例如狗出現毛囊蟲感染 [疥癬])：大約臨床劑量 15 mg 預期暴露量 (AUC) 的兩倍；臨床劑量 30 mg 預期暴露量相近的暴露量；臨床劑量 45 mg 預期暴露量的 0.9 倍。

11 藥物動力學特性

Upadacitinib血漿暴露量在治療劑量範圍內與劑量之間成比例。經過多次每日一劑投藥後，4 天內達到穩定血漿濃度且蓄積量小。

吸收

經過口服給予upadacitinib緩釋劑型後，upadacitinib吸收時間為 T_{max} 中位數2至4小時。

Upadacitinib與高脂/高卡路里食物併服，對於upadacitinib暴露量並無臨床相關影響(AUC_{inf}增加29%以及C_{max}增加39%至60%)。Upadacitinib在多項臨床試驗中的投予並不考慮食物的影響[請見用法及用量(3.1.9)]。

分佈

Upadacitinib有52%會與血漿蛋白質結合。Upadacitinib在血漿與血液細胞的分佈比例相近，血液與血漿比為1.0。

代謝

Upadacitinib代謝主要由CYP3A4所媒介，其次並可能受到CYP2D6影響。Upadacitinib的藥理活性歸因於原型藥分子。根據一項放射標定試驗，原型upadacitinib佔血漿中總放射活性的79%，而檢出主要代謝物(單氧化接續葡萄糖醛酸化的產物)佔總血漿放射活性的13%。並未發現upadacitinib的活性代謝物。

排除

投予單劑 $[^{14}C]$ upadacitinib速釋溶液後，upadacitinib主要以原型藥物從尿液(24%)和糞便(38%)排出。大約有34%的upadacitinib劑量以代謝物形式排出。Upadacitinib的平均最終排除半衰期介於9至14小時。

特定族群

體重、性別、種族和年齡

體重、性別、種族、族裔和年齡對於upadacitinib暴露量沒有臨床相關影響[請見特殊族群注意事項(6)]。RINVOQ[®]用於類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、異位性皮膚炎、潰瘍性結腸炎、克隆氏症、無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎和巨細胞動脈炎的病人，藥物動力學一致。

腎功能不全

相較於腎功能正常的受試者，upadacitinib在患有輕度(eGFR: 60 to 89 mL/min/1.73m²)、中度(eGFR: 30 to 59 mL/min/1.73m²)以及重度(eGFR: 15 to 29 mL/min/1.73m²)腎功能不全的受試者身上，其AUC_{inf}分別高出18%、33%和44%。腎功能正常與腎功能不全的受試者之間

upadacitinib C_{max} 相近。輕度或中度腎功能不全對upadacitinib暴露量的影響不具臨床意義[請見特殊族群注意事項 (6.7)]。

肝功能不全

相較於肝功能正常的受試者，upadacitinib在患有輕度(Child-Pugh A)及中度(Child-Pugh B)肝功能不全的受試者身上，其 AUC_{inf} 分別高出28%和24%。相較於肝功能正常的受試者，upadacitinib C_{max} 在輕度肝功能不全的受試者並無差異，而中度肝功能不全者的 C_{max} 高出43%。尚未研究upadacitinib用於重度肝功能不全(Child-Pugh C)病人的情況。

藥物交互作用試驗

其他藥物影響upadacitinib藥動學的可能性

從體外試驗，upadacitinib係由CYP3A4代謝，有部分影響來自CYP2D6。合併藥物對於upadacitinib血漿暴露量的影響如表11所示[請見交互作用(7)]。

表11：合併使用藥物下對upadacitinib藥物動力學的影響

合併藥物	合併藥物療程	比值 (90% CI) ^a	
		C_{max}	AUC
Methotrexate	10至25 mg/week	0.97 (0.86-1.09)	0.99 (0.93- 1.06)
強效CYP3A4抑制劑：Ketoconazole	400 mg每日一次 x 6天	1.70 (1.55-1.89)	1.75 (1.62-1.88)
強效CYP3A4誘導劑：Rifampin	600 mg每日一次 x 9天	0.49 (0.44-0.55)	0.39 (0.37-0.42)
OATP1B抑制劑：Rifampin	600 mg單一劑量	1.14 (1.02-1.28)	1.07 (1.01-1.14)
CI：信賴區間			
^a C_{max} 與AUC比值是比較upadacitinib合併用藥與upadacitinib單獨用藥			

根據體外評估與族群藥動學分析，pH調節藥物(例如制酸劑或質子幫浦抑制劑)預期不會影響upadacitinib血漿暴露量。CYP2D6代謝酵素的表現型並未影響upadacitinib藥動學(根據族群藥動學分析)，代表CYP2D6抑制劑對於upadacitinib曝藥量不具臨床相關性的影響。

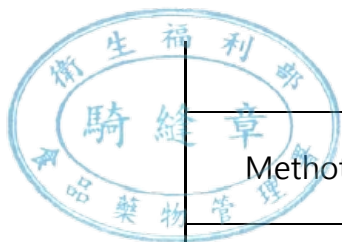
Upadacitinib影響其他藥物藥動學的可能性

體外試驗指出，upadacitinib在臨床相關濃度下並未抑制或誘導細胞色素P450 (CYP) 酵素(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6與CYP3A4)活性。體外試驗指出，upadacitinib在臨床相關濃度下並未抑制運輸蛋白P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1以及MATE2K。

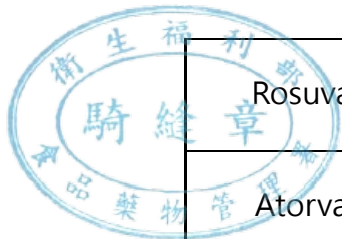
多項臨床試驗顯示，upadacitinib對於合併用藥的藥動學不具臨床相關性的影響。來自多項臨床試驗評估upadacitinib對於其他藥物影響的結果摘要如表12。

表12：使用upadacitinib情況下對合併藥物藥動學或CYP活性體內標記的影響

合併藥物或CYP活性標記	Upadacitinib的多重劑量療程	比值 (90% CI) ^a
--------------	---------------------	-----------------------------



		C _{max}	AUC
Methotrexate	6 mg ^a 至24 mg BID ^b	1.03 (0.86-1.23)	1.14 (0.91-1.43)
敏感性CYP1A2基質： 咖啡因	30 mg QD ^c	1.13 (1.05-1.22)	1.22 (1.15-1.29)
敏感性CYP1A2基質： 咖啡因	45 mg QD ^c	1.05 (0.97-1.14)	1.04 (0.95-1.13)
敏感性CYP3A基質： Midazolam	30 mg QD ^c	0.74 (0.68-0.80)	0.74 (0.68-0.80)
敏感性CYP3A基質： Midazolam	45 mg QD ^c	0.75 (0.69-0.83)	0.76 (0.69-0.83)
敏感性CYP2D6基質： Dextromethorphan ^b	30 mg QD ^c	1.09 (0.98-1.21)	1.07 (0.95-1.22)
敏感性CYP2D6基質： Dextromethorphan ^b	45 mg QD ^c	1.30 (1.13-1.50)	1.35 (1.18-1.54)
敏感性CYP2C9基質： S-Warfarin	30 mg QD ^c	1.07 (1.02-1.11)	1.11 (1.07-1.15)
敏感性CYP2C9基質： S-Warfarin	45 mg QD ^c	1.18 (1.05-1.33)	1.12 (1.05-1.20)
敏感性CYP2C19標記： 5-OH Omeprazole 與Omeprazole代謝 比率	30 mg QD ^c	--	1.09 (1.00-1.19)
敏感性CYP2C19標記： 5-OH Omeprazole 與Omeprazole代謝 比率	45 mg QD ^c	--	0.96 (0.90-1.02)
CYP2B6基質： Bupropion	30 mg QD ^c	0.87 (0.79-0.96)	0.92 (0.87-0.98)



Rosuvastatin	30 mg QD ^c	0.77 (0.63-0.94)	0.67 (0.56-0.82)
Atorvastatin	30 mg QD ^c	0.88 (0.79-0.97)	0.77 (0.70-0.85)
Ethinylestradiol	30 mg QD ^c	0.96 (0.89-1.02)	1.11 (1.04-1.19)
Levonorgestrel	30 mg QD ^c	0.96 (0.87-1.06)	0.96 (0.85-1.07)
CYP：細胞色素P450；CI：信賴區間；BID：每日兩次；QD：每日一次 ^a C _{max} 與AUC比值是比較併用upadacitinib與單獨用藥 ^b 速釋劑型 ^c 緩釋劑型			

12 臨床試驗資料

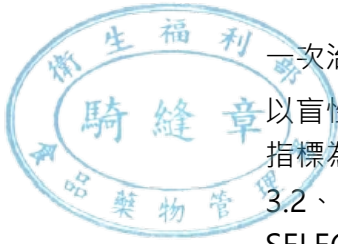
12.1 類風濕性關節炎

RINVOQ[®] 15 mg每日一次的療效與安全性曾在五項第三期、隨機分配、雙盲、多中心試驗，以中度至重度活動性類風濕性關節炎病人並符合ACR/EULAR 2010分級條件的病人為對象做評估。年滿18歲以上的病人可符合參與資格。基準點必須有至少6處壓痛與6處腫脹關節，以及根據hsCRP升高而顯示全身性發炎的證據。雖然也研究了其他不同劑量，但RINVOQ[®]的建議劑量為每日一次15 mg。

SELECT-EARLY (M13-545)為一項24週單一藥物治療試驗，對象為947位患有中度至重度活動性類風濕性關節炎並且未曾接受過methotrexate (MTX)治療的病人。病人接受RINVOQ[®] 15 mg或upadacitinib 30 mg每日一次或MTX作為單一療法。第26週時，無療效反應的upadacitinib組病人可加入MTX作為救援治療，而MTX組病人可加入盲性RINVOQ[®] 15 mg或每日一次upadacitinib 30 mg作為救援治療。主要評估指標為第12週達到ACR50反應的病人比例。關鍵次要評估指標包括第12週的疾病活性分數(DAS28-CRP) ≤ 3.2 、第24週的DAS28-CRP < 2.6 、第12週自基準點以來HAQ-DI的變化，以及第24週van der Heijde調整後Sharp總分(mTSS)自基準點以來的變化。

SELECT-MONOTHERAPY (M15-555)為一項14週單一藥物療法試驗，對象為648位患有中度至重度活動性類風濕性關節炎並且對MTX療效反應不佳的病人。病人接受RINVOQ[®] 15 mg或upadacitinib 30 mg每日一次單一療法，或繼續其穩定劑量的MTX單一療法。第14週時，隨機分配至MTX的病人進一步依據基準點預定分配以盲性方式，接受RINVOQ[®] 15 mg或upadacitinib 30 mg每日一次單一療法。主要評估指標為第14週達到ACR20反應的病人比例。關鍵次要評估指標包括DAS28-CRP ≤ 3.2 、DAS28-CRP < 2.6 ，以及第14週HAQ-DI自基準點以來的變化。

SELECT-NEXT (M13-549)為一項12週試驗，對象為661位患有中度至重度活動性類風濕性關節炎並且對傳統型疾病緩解型抗風濕藥物(cDMARDs)療效反應不佳的病人。病人在cDMARD背景療法之外，另外接受RINVOQ[®] 15 mg或upadacitinib 30 mg每日



一次治療或安慰劑。第12週時，隨機分配至安慰劑的病人進一步依據基準點預定分配以盲性方式，接受RINVOQ® 15 mg或upadacitinib 30 mg每日一次治療。主要評估指標為第12週達到ACR20反應的病人比例。關鍵次要評估指標包括DAS28-CRP $\leq$ 3.2、DAS28-CRP < 2.6 ，以及第12週HAQ-DI自基準點以來的變化。

SELECT-COMPARE (M14-465)為一項48週試驗，對象為1629位患有中度至重度活動性類風濕性關節炎並且對MTX療效反應不佳的病人。病人在背景MTX之外，另外接受RINVOQ® 15 mg每日一次、活性對照藥物或安慰劑治療。從第14週起，接受RINVOQ® 15 mg而無療效反應的病人可由盲性方式接受活性對照藥物救援治療，接受活性對照藥物或安慰劑而無療效反應的病人可由盲性方式接受RINVOQ® 15 mg救援治療。第26週時，所有隨機分配至安慰劑的病人可由盲性方式轉換至RINVOQ® 15 mg每日一次治療。主要評估指標為第12週達到ACR20反應相較於安慰劑組的病人比例。相較於安慰劑組的關鍵次要評估指標包括DAS28-CRP ≤ 3.2 、DAS28-CRP < 2.6 、第12週HAQ-DI自基準點以來的變化，以及第26週mTSS自基準點以來的變化。SELECT-BEYOND (M13-542)為一項12週試驗，對象為499位患有中度至重度活動性類風濕性關節炎並且對DMARD類生物製劑療效反應不佳或無法耐受的病人。病人在cDMARD背景療法之外，另外接受RINVOQ® 15 mg或upadacitinib 30 mg每日一次治療或安慰劑。第12週時，隨機分配至安慰劑的病人進一步依據基準點預定分配以盲性方式，接受RINVOQ® 15 mg或upadacitinib 30 mg每日一次治療。主要評估指標為第12週達到ACR20反應的病人比例。關鍵次要評估指標包括DAS28-CRP ≤ 3.2 以及第12週HAQ-DI自基準點以來的變化。

臨床反應

表13所示為所有試驗RINVOQ®治療組達到ACR20、ACR50與ACR70反應以及DAS28 (CRP) < 2.6 的百分比。

主要療效評估時間點中相較於MTX單一療法或安慰劑組，接受RINVOQ® 15 mg單一療法或合併cDMARD類治療的病人分別達到較高ACR反應率(表13)。

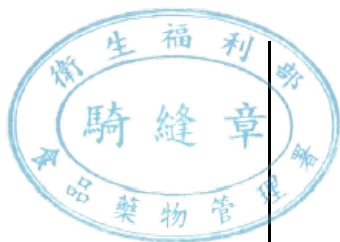
SELECT-BEYOND試驗中達到ACR20反應的病人比例依回診別如圖1所示。

SELECT-NEXT與SELECT-BEYOND試驗中，觀察到RINVOQ® 15 mg第1週的ACR20反應率高於安慰劑組。

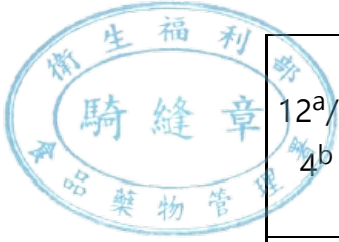
主要療效評估時間點中相較於MTX或安慰劑組，接受RINVOQ® 15 mg單一療法或合併cDMARD類治療在ACR項目達到較佳改善(表14)。

表13：臨床反應

試驗SELECT- EARLY MTX-Naïve		試驗SELECT- MONOTHER APY MTX-IR		試驗SELECT- NEXT cDMARD-IR		試驗SELECT- COMPARE MTX-IR		試驗SELECT- BEYOND bDMARD-IR	
單一療法		單一療法		背景 cDMARDs		背景 MTX		背景 cDMARDs	
MTX	RINV OQ®	MTX	RINV OQ®	PBO	RINV OQ®	PBO	RINV OQ®	PBO	RINV OQ®



		15 mg % Δ (95% CI)		15 mg % Δ (95% CI)		15 mg % Δ (95% CI)		15 mg % Δ (95% CI)		15 mg % Δ (95% CI)
N	314	317	216	217	221	221	651	651	169	164
週										
ACR20										
12 ^a /1 4 ^b	54	76 22 (14, 29)	41	68 26 (17, 36)	36	64 28 (19, 37)	36	71 34 (29, 39)	28	65 36 (26, 46)
24 ^c /2 6 ^d	59	79 20 (13, 27)					36	67 32 (27, 37)		
ACR50										
12 ^a /1 4 ^b	28	52 24 (16, 31)	15	42 27 (18, 35)	15	38 23 (15, 31)	15	45 30 (26, 35)	12	34 22 (14, 31)
24 ^c /2 6 ^d	33	60 27 (19, 34)					21	57 33 (28, 38)		
ACR70										
12 ^a /1 4 ^b	14	32 18 (12, 25)	3	23 20 (14, 26)	6	21 15 (9, 21)	5	25 20 (16, 24)	7	12 5 (-1, 11)
24 ^c /2 6 ^d	18	44 26 (19, 33)					10	35 25 (21, 29)		
DAS28-CRP < 2.6										



12 ^a /14 ^b	14	36 22 (15, 28)	8	28 20 (13, 27)	10	31 21 (14, 28)	6	29 23 (19, 27)	9	29 19 (11, 27)
24 ^c /26 ^d	18	48 30 (23, 37)					9	41 32 (27, 36)		

縮寫：ACR20 (或50或70) = 美國風濕病學會 ≥ 20% (或≥ 50%或≥ 70%)改善；
bDMARD = 生物製劑疾病緩解型抗風濕藥物；CRP = C反應蛋白；DAS28 = 28處關節疾病活性度評估；cDMARDs = 傳統型疾病緩解型抗風濕藥物；MTX = methotrexate；PBO = 安慰劑；IR = 反應不足者。病人如中止隨機分配治療，或在隨機分配治療間交叉轉換，或評估過的數據缺漏，則分析時歸類於無反應者。

^a試驗SELECT-EARLY、試驗SELECT-NEXT、試驗SELECT-COMPARE、試驗SELECT-BEYOND

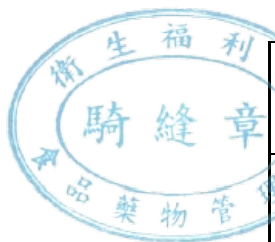
^b試驗SELECT-MONOTHERAPY

^c試驗SELECT-EARLY

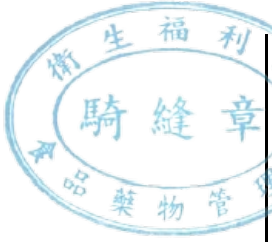
^d試驗SELECT-COMPARE

表14：主要療效評估時間點的ACR反應項目^a

	試驗SELECT- EARLY MTX-Naïve		試驗SELECT- MONOTHER APY ^b MTX- IR		試驗SELECT- NEXT cDMARD-IR		試驗SELECT- COMPARE MTX-IR		試驗SELECT- BEYOND bDMARD-IR	
	單一療法		單一療法		背景 cDMARDs		背景MTX		背景 cDMARDs	
	MTX	RINV OQ [®] 15 mg	MTX	RINV OQ [®] 15 mg	PBO	RINV OQ [®] 15 mg	PBO	RINV OQ [®] 15 mg	PBO	RINV OQ [®] 15 mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	169	164
壓痛關節數(0-68)										
基準 點	26 (16)	25 (14)	25 (16)	24 (15)	25 (15)	25 (14)	26 (14)	26 (15)	28 (15)	28 (16)
第12/ 14週	13 (15)	9 (12)	15 (16)	10 (13)	16 (17)	12 (14)	16 (15)	10 (13)	18 (17)	11 (14)
腫脹關節數(0-66)										



基準點	17 (11)	17 (10)	17 (12)	16 (11)	15 (9)	16 (10)	16 (9)	17 (10)	16 (10)	17 (11)
第12/ 14週	6 (8)	5 (7)	9 (11)	6 (9)	9 (10)	7 (10)	9 (9)	5 (7)	9 (10)	6 (8)
疼痛^c										
基準點	66 (21)	68 (21)	63 (21)	62 (23)	62 (21)	64 (19)	65 (21)	66 (21)	69 (21)	68 (20)
第12/ 14週	41 (25)	31 (25)	49 (25)	36 (27)	51 (26)	33 (24)	49 (25)	33 (24)	55 (28)	41 (28)
病人整體評估^c										
基準點	66 (21)	67 (22)	60 (22)	62 (22)	60 (20)	63 (22)	64 (21)	64 (22)	66 (23)	67 (20)
第12/ 14週	42 (25)	31 (24)	48 (26)	37 (27)	50 (26)	32 (24)	48 (24)	33 (24)	54 (28)	40 (26)
失能指數(HAQ-DI)^d										
基準點	1.60 (0.67)	1.60 (0.67)	1.47 (0.66)	1.47 (0.66)	1.42 (0.63)	1.48 (0.61)	1.61 (0.61)	1.63 (0.64)	1.56 (0.60)	1.67 (0.64)
第12/ 14週	1.08 (0.72)	0.76 (0.69)	1.19 (0.69)	0.86 (0.67)	1.13 (0.70)	0.85 (0.66)	1.28 (0.67)	0.98 (0.68)	1.33 (0.66)	1.24 (0.77)
醫師整體評估^c										
基準點	69 (16)	67 (17)	62 (17)	66 (18)	64 (18)	64 (16)	66 (18)	66 (17)	67 (17)	69 (17)
第12/ 14週	32 (22)	22 (19)	37 (24)	26 (21)	41 (24)	26 (21)	41 (25)	27 (21)	39 (25)	29 (22)
CRP (mg/L)										
基準點	21.2 (22.1)	23.0 (27.4)	14.5 (17.3)	14.0 (16.5)	12.6 (14.0)	16.6 (19.2)	18.0 (21.5)	17.9 (22.5)	16.3 (21.1)	16.3 (18.6)
第12/ 14週	10.9 (14.9)	4.2 (8.8)	12.8 (21.4)	3.7 (7.8)	13.1 (15.5)	4.6 (9.6)	16.2 (19.8)	5.5 (10.9)	13.9 (17.3)	5.0 (14.0)
縮寫：ACR = 美國風濕病學會；bDMARD = 生物製劑疾病緩解型抗風濕藥物；CRP = C反應蛋白；cDMARDs = 傳統型疾病緩解型抗風濕藥物；HAQ-DI = 健康評估問卷失能指數；IR = 反應不足者；MTX = methotrexate；PBO = 安慰劑										
^a 所提供數據為平均值(標準差)										

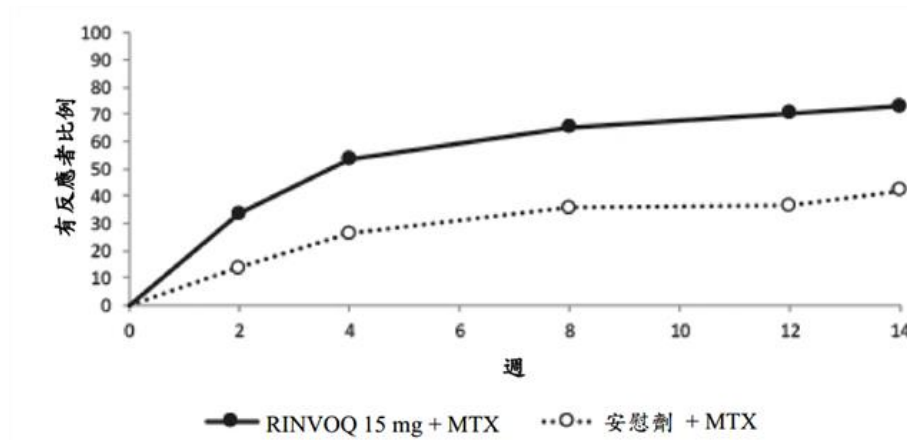


b 主要療效評估時間點為第14週

c 視覺類比量表：0 = 最佳；100 = 最差

d 健康評估問卷 - 失能指數：0 = 最佳，3 = 最差；20 題；8 項式：穿衣服與梳理、起床、吃東西、行走、衛生，伸手取物、抓物、以及活動力

圖1、試驗SELECT-COMPARE中達到ACR20的病人比例



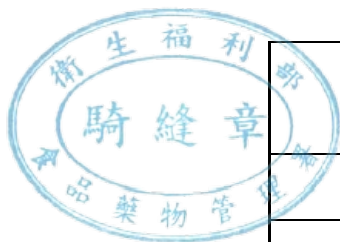
縮寫：ACR20 = 美國風濕病學會 $\geq 20\%$ 改善；MTX = methotrexate

病人如中止隨機分配治療，或有ACR20結果缺漏，或是追蹤失聯或退出試驗，則歸類於無反應者。

SELECT-EARLY與SELECT-COMPARE主要療效評估時間點相較於MTX或安慰劑組，接受RINVOQ[®] 15 mg單一療法或合併cDMARD類治療的病人有較高比例達到DAS28-CRP < 2.6 (表15)。

表15：DAS28-CRP < 2.6的病人比例以及主要療效評估時間點的剩餘活性關節數

	試驗SELECT-EARLY MTX-Naïve	
	單一療法	
DAS28-CRP < 2.6	MTX N = 314	RINVOQ [®] 15 mg N = 317
第12週的有反應者比例(n)	14% (43)	36% (113)
有反應者中活性關節數0的比例(n)	51% (22)	45% (51)
有反應者中活性關節數1的比例(n)	35% (15)	23% (26)
有反應者中活性關節數2的比例(n)	9% (4)	17% (19)
有反應者中活性關節數3以上的比例(n)	5% (2)	15% (17)



	試驗SELECT-COMPARE MTX-IR	
	背景MTX	
DAS28-CRP < 2.6	PBO N = 651	RINVOQ® 15 mg N = 651
第12週的有反應者比例(n)	6% (40)	29% (187)
有反應者中活性關節數0的比例(n)	60% (24)	48% (89)
有反應者中活性關節數1的比例(n)	20% (8)	23% (43)
有反應者中活性關節數2的比例(n)	15% (6)	13% (25)
有反應者中活性關節數3以上的比例(n)	5% (2)	16% (30)
縮寫：CRP = C反應蛋白；DAS28 = 28處關節疾病活性分數；MTX = methotrexate；PBO = 安慰劑；IR = 反應不足者		

影像學反應

SELECT-COMPARE試驗第26週與SELECT-EARLY試驗第24週，使用調整後的Sharp總分(mTSS)與其侵蝕分數和關節空間狹窄分數等項目評估結構性關節損傷惡化的抑制情況。另外也評估無影像學惡化(自基準點以來mTSS變化 ≤ 0)的病人比例。

SELECT-COMPARE試驗第26週，RINVOQ® 15 mg治療相較於安慰劑合併cDMARD類可抑制結構性關節損傷惡化(表16)。侵蝕和關節空間狹窄分數的分析結果與整體結果一致。

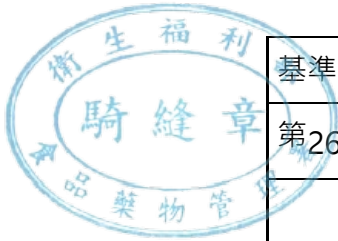
安慰劑加上MTX組中，有76%的病人第26週未發生影像學惡化，RINVOQ® 15 mg治療組病人則為83%。

SELECT-EARLY試驗第24週，RINVOQ® 15 mg單一療法相較於MTX單一療法可抑制結構性關節損傷惡化(表16)。侵蝕和關節空間狹窄分數的分析結果與整體結果一致。

MTX單一療法組中，有78%的病人第24週未發生影像學惡化，RINVOQ® 15 mg單一療法組病人則為87%。

表16：影像學變化

	試驗SELECT-COMPARE MTX-IR		
	背景MTX		
mTSS	PBO (N = 651) 平均值(SD)	RINVOQ® 15 mg (N = 651) 平均值 (SD)	第26週相較於PBO 的估計差異 (95% CI) ¹



基準點	35.9 (52)	34.0 (50)	
第26週 ²	0.78 (0.1)	0.15 (0.1)	-0.63 (-0.92, -0.34)
試驗SELECT-EARLY MTX-Naïve			
單一療法			
	MTX (N = 309) 平均值 (SD)	RINVOQ [®] 15 mg (N = 309) 平均值 (SD)	第24週相較於MTX 的估計差異 (95% CI) ³
基準點	13.3 (31)	18.1 (38)	
第24週 ⁴	0.67 (2.8)	0.14 (1.4)	-0.53 (-0.85, -0.20)
縮寫：mTSS = 調整後的Sharp總分；MTX = methotrexate；PBO = 安慰劑；SD = 標準差；IR = 反應不足者；bDMARDs = 生物製劑疾病緩解型抗風濕藥物；LS = 最小平方；CI = 信賴區間 ¹ LS平均值與95% CI所依據隨機係數模型，搭配隨時間、治療組、先前bDMARD類使用、治療組與時間交互影響調整之mTSS值，並使用隨機斜率與隨機截距 ² 列出直到第26週結構性惡化的估計線性比率與標準誤差 ³ LS平均值與95% CI所依據線性回歸模型，搭配隨治療組、基準點mTSS與地理區域調整之自基準點以來mTSS變化 ⁴ 列出自基準點以來平均變化與標準差			

生理功能反應

RINVOQ[®] 15 mg單獨使用或搭配cDMARD類合併治療，依據HAQ-DI量測比起所有比較藥物可於第12/14週達到更理想的生理功能改善。

其他健康相關結果

除了SELECT-BEYOND以外的所有試驗中，在第12/14週相較於安慰劑合併cDMARD類或MTX單一療法，RINVOQ[®] 15 mg組病人在生理項目摘要(PCS)分數、心理項目摘要(MCS)分數，以及簡短版健康調查(SF-36)所有8個分類的自基準點以來的改善程度較佳。

SELECT-EARLY、SELECT-NEXT與SELECT-COMPARE試驗中，疲倦的評估是依據慢性病治療功能性評估-疲倦分數(FACIT-F)。第12週時，相較於安慰劑合併cDMARD類或MTX單一療法組，RINVOQ[®] 15 mg治療組病人可觀察到疲倦的改善。

12.2 乾癬性關節炎

RINVOQ[®] 15 mg每日一次的療效及安全性，曾在兩項第三期、隨機分配、雙盲、多中心、安慰劑對照試驗中，以年滿18歲的中度至重度活動性乾癬性關節炎病人為對象做評估 (表17)。所有病人皆患有活動性乾癬性關節炎至少6個月，依據乾癬性關節炎分類標準(CASPAR)，有至少3個觸痛關節和至少3個腫脹關節，並且患有活動性斑塊狀乾



癰或有斑塊狀乾癬病史。兩項試驗的主要評估指標為第12週達到ACR50反應的病人比例。

SELECT-PsA 1 是一項 24 週試驗，對象為1705 位對至少一種非生物製劑 DMARD 反應不佳或耐受不良的病人。在基準點，有1393 (82%) 位病人併用至少一種非生物製劑 DMARD；1084 (64%) 位病人僅併用 MTX；311 (18%) 位病人接受單一療法。病人接受每日一次 RINVOQ® 15 mg 或 upadacitinib 30 mg、adalimumab 或安慰劑。在第 24 週時，所有隨機分配接受安慰劑的病人，皆以盲性方式轉換為接受每日一次 RINVOQ® 15 mg 或 upadacitinib 30 mg。SELECT-PsA 1 試驗包含長達 5 年的試驗延伸期。SELECT-PsA 2 是一項 24 週試驗，對象為642 位對至少一種生物製劑 DMARD 反應不佳或耐受不良的病人。在基準點，296 (46%) 位病人併用至少一種非生物製劑 DMARD；222 (35%) 位病人僅併用 MTX；以及 345 (54%) 位病人接受單一療法。病人接受每日一次 RINVOQ® 15 mg 或 upadacitinib 30 mg 或安慰劑。第 24 週時，所有隨機分配接受安慰劑的病人，皆以盲性方式轉換為接受每日一次 RINVOQ® 15 mg 或 upadacitinib 30 mg。SELECT-PsA 2 試驗包含長達 3 年的試驗延伸期。

臨床反應

在這兩項試驗中，接受 RINVOQ® 15 mg 治療的病人相較於安慰劑，第 12 週時達到 ACR20 反應的比例統計上顯著較高 (表 17)。所有指標的療效出現時間都十分迅速，ACR20 在第 2 週就可觀察到較大反應。

RINVOQ® 15 mg 治療相較於安慰劑，在各項 ACR 反應參數皆有改善，包括觸痛/疼痛和腫脹關節數、病人及醫師整體評估、HAQ-DI、疼痛評估和 hsCRP。

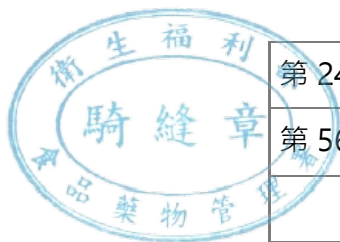
在 SELECT-PsA 1 試驗中，RINVOQ® 15 mg 相較於 adalimumab，第 12 週達到 ACR20 反應的病人比例為不劣性；但無法顯示 RINVOQ® 優於 adalimumab。

在這兩項試驗中，無論單獨使用或是合併使用 methotrexate，對於主要和關鍵次要評估指標都觀察到一致性的反應。

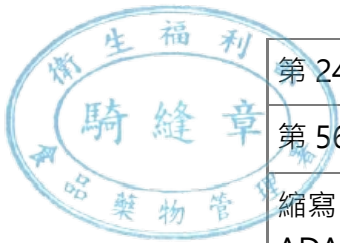
在所有評估的子群體中，不論基準點 BMI、基準點 hsCRP，和先前非生物製劑 DMARD 的種類 (≤ 1 或 > 1)，RINVOQ® 15 mg 皆產生療效。

表 17：臨床反應

試驗	SELECT-PsA 1 非生物製劑 DMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
治療組	PBO	RINVOQ® 15 mg	ADA 40 mg	PBO	RINVOQ® 15 mg
N	423	429	429	212	211
ACR20，病人百分比 (95% CI)					
第 12 週	36 (32, 41)	71 (66, 75) ^f	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
與安慰劑的 差異 (95% CI)	35 (28, 41) ^{d,e}		-	33 (24, 42) ^{d,e}	



第 24 週	45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (53, 66)
第 56 週	--	74 (70, 79)	69 (64, 73)	--	60 (53, 66)
ACR50 · 病人百分比 (95% CI)					
第 12 週	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)
第 24 週	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)
第 56 週	--	60 (55, 64)	51 (47, 56)	--	41 (34, 47)
ACR70 · 病人百分比 (95% CI)					
第 12 週	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)
第 24 週	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 25)
第 56 週	--	41 (36, 45)	31 (27, 36)	--	24 (18, 30)
MDA · 病人百分比 (95% CI)					
第 12 週	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)
第 24 週	12 (9, 15)	37 (32, 41) ^e	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31) ^e
第 56 週	--	45 (40, 50)	40 (35, 44)	--	29 (23, 36)
接骨點炎緩解 (LEI=0) · 病人百分比 (95% CI) ^a					
第 12 週	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)
第 24 週	32 (27, 39)	54 (48, 60) ^e	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
第 56 週	--	59 (53, 65)	54 (48, 60)	--	43 (34, 51)
指 (趾) 炎緩解 (LDI=0) · 病人百分比 (95% CI) ^b					
第 12 週	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
第 24 週	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
第 56 週	--	75 (68, 82)	74 (66, 82)	--	51 (38, 64)
PASI75 · 病人百分比 (95% CI) ^c					
第 16 週	21 (16, 27)	63 (56, 69) ^e	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61) ^e
第 24 週	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)
第 56 週	--	65 (59, 72)	61 (55, 68)	--	52 (44, 61)
PASI90 · 病人百分比 (95% CI) ^c					
第 16 週	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)



第 24 週	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)
第 56 週	--	49 (42, 56)	47 (40, 54)	--	41 (32, 49)

縮寫：ACR20 (或 50 或 70) = 美國風濕病學會指標改善 $\geq 20\%$ (或 $\geq 50\%$ 或 $\geq 70\%$) ; ADA = adalimumab ; bDMARD = 生物製劑疾病緩解型抗風濕藥物 ; IR = 反應不佳者 ; MDA = 最低疾病活性 ; PASI75 (或 90) = 乾癬面積及嚴重度指數改善 $\geq 75\%$ (或 $\geq 90\%$) ; PBO = 安慰劑

病人如果中止隨機分配治療，或評估週的數據缺漏，則分析時歸類為無反應者。對於第 24/56 週的 MDA、接骨點炎緩解和指 (趾) 炎緩解，第 16 週使用救援治療的受試者在分析時歸類為無反應者。

a 基準點患有接骨點炎的病人 (SELECT-PsA 1 試驗中分別為 n=241、270、265，

SELECT-PsA 2 試驗中分別為 n=144 和 133)

b 基準點患有指 (趾) 炎的病人 (SELECT-PsA 1 試驗中分別為 n=126、136、127，

SELECT-PsA 2 試驗中分別為 n=64 和 55)

c 基準點乾癬侵犯 $\geq 3\%$ BSA 的病人 (SELECT-PsA 1 試驗中分別為 n=211、214、

211，SELECT-PsA 2 試驗中分別為 n=131 和 130)

d 主要評估指標

e 個別檢定 $p \leq 0.001$ (多重檢定之型一誤差控制) (RINVOQ[®] 相較於安慰劑)

f 個別檢定 $p \leq 0.001$ (多重檢定之型一誤差控制) (RINVOQ[®] 相較於 adalimumab) (不劣性檢定)

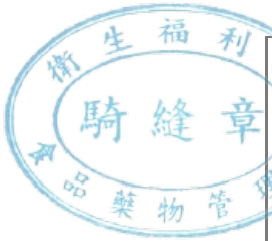
影像學反應

在 SELECT-PsA 1 試驗中，使用影像學評估結構損傷惡化的抑制情況，指標包括第 24 週的調整後 Sharp 總分 (mTSS) 及侵蝕分數、關節空間狹窄分數等項目，自基準點以來的變化。

第 24 週時，RINVOQ[®] 15 mg 治療的結構性關節損傷抑制效果，顯著大於安慰劑 (表 18)。侵蝕和關節空間狹窄分數也都達到統計顯著結果。第 24 週時，RINVOQ[®] 15 mg 相較於安慰劑，沒有影像學惡化 (mTSS 變化 ≤ 0.5) 的病人比例較高。

表 18：SELECT-PsA 1 試驗的影像學變化

治療組	PBO	RINVOQ [®] 15 mg	ADA 40 mg
調整後 Sharp 總分，自基準點的平均變化 (95% CI)			
第 24 週	0.25 (0.13, 0.36)	-0.04 (-0.16, 0.07) ^c	0.01 (-0.11, 0.13)
第 56 週 a	0.44 (0.29, 0.59)	-0.05 (-0.20, 0.09)	-0.06 (-0.20, 0.09)
沒有影像學惡化的病人比例 ^b 百分比 (95% CI)			
第 24 週	92 (89, 95)	96 (94, 98)	95 (93, 97)
第 56 週 a	89 (86, 92)	97 (96, 99)	94 (92, 97)



縮寫：ADA = adalimumab；PBO = 安慰劑

a第 56 週的所有安慰劑資料皆以線性插補法計算

b沒有惡化定義為 mTSS 變化 ≤ 0.5

c個別檢定 $p \leq 0.001$ (多重檢定之型一誤差控制) (RINVOQ[®] 相較於安慰劑)

生理功能反應及健康相關結果

SELECT-PsA 1 試驗中，第 12 週時以 HAQ-DI 評估生理功能，接受 RINVOQ[®] 15 mg 治療的病人 (-0.42 [95% CI: -0.47, -0.37]) 相較於安慰劑 (-0.14 [95% CI: -0.18, -0.09]) 自基準點以來具統計上顯著改善；接受 adalimumab 治療的病人改善程度為 -0.34 (95% CI: -0.38, -0.29)。SELECT-PsA 2 試驗中，第 12 週時以 HAQ-DI 評估生理功能，接受 RINVOQ[®] 15 mg 治療的病人 (-0.30 [95% CI: -0.37, -0.24]) 相較於安慰劑 (-0.10 [95% CI: -0.16, -0.03]) 自基準點以來具統計上顯著改善。兩項試驗中，生理功能的改善都維持到第 56 週。健康相關生活品質以 SF-36v2 評估。兩項試驗中，在第 12 週，接受 RINVOQ[®] 15 mg 的病人相較於安慰劑，在生理項目摘要分數評分方面均自基準點以來有顯著統計學上的改善，這些改善都維持到第 56 週。此外，在第 12 週，接受 RINVOQ[®] 15 mg 的病人相較於安慰劑，以 FACIT-F 量表來評估疲倦狀態，自基準點以來具統計上顯著改善，這些改善亦都維持到第 56 週。在基準點，通報乾癬性脊椎炎的病人在 SELECT-PsA 1 試驗中有 31%，SELECT-PsA 2 試驗中有 34%。乾癬性脊椎炎病人中，接受 RINVOQ[®] 15 mg 治療的病人相較於安慰劑，第 24 週時，巴斯僵直性脊椎炎疾病活性指數 (BASDAI) 有改善。兩項試驗中，自基準點以來的改善都維持到第 56 週。

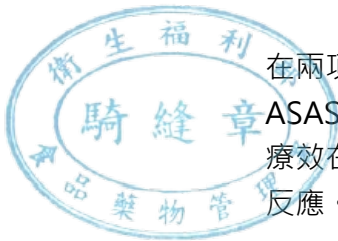
12.3 僵直性脊椎炎

RINVOQ[®] 每日一次 15 mg 的療效和安全性，已在兩項隨機分配、雙盲、多中心、安慰劑對照試驗中評估，納入年滿 18 歲，依據巴斯僵直性脊椎炎疾病活性指數 (BASDAI) ≥ 4 及病人整體背痛分數評估 ≥ 4 ，患有僵直性脊椎炎的病人為評估對象。兩項試驗皆包含長達 2 年的試驗延伸期。

SELECT-AXIS 1 是一項 14 週的安慰劑對照試驗，試驗對象為 187 位對至少兩種以上非類固醇抗發炎藥 (NSAID) 反應不佳，或對 NSAID 耐受不良或為禁忌，且未曾使用過生物製劑 DMARD 的僵直性脊椎炎病人。在基準點，有僵直性脊椎炎症狀的病人平均患病年數為 14.4 年，其中約 16% 的病人曾併用 csDMARD。病人接受每日一次 RINVOQ[®] 15 mg 或安慰劑。在第 14 週時，所有隨機分配接受安慰劑的病人，轉換為接受每日一次 RINVOQ[®] 15 mg。主要評估指標為第 14 週時，達到 ASAS40 反應的病人比例。

SELECT-AXIS 2 (AS) 是一項 14 週的安慰劑對照試驗，試驗對象為 420 位對一或兩種 bDMARD 反應不佳的僵直性脊椎炎病人。在基準點，有僵直性脊椎炎症狀的病人平均患病年數為 12.8 年，其中約 31% 的病人曾併用 csDMARD。病人接受每日一次 RINVOQ[®] 15 mg 或安慰劑。在第 14 週時，所有隨機分配接受安慰劑的病人，轉換為接受每日一次 RINVOQ[®] 15 mg。主要評估指標為第 14 週時，達到 ASAS40 反應的病人比例。

臨床反應



在兩項試驗中，接受RINVOQ® 15 mg治療的病人相較於安慰劑，第 14 週時達到 ASAS40 反應的病人數比例顯著較高(表19、圖 2 和 3)。SELECT-AXIS 1的所有指標的療效在第 2 週就可觀察到明顯反應，SELECT-AXIS 2 (AS) 則在第 4 週就可觀察到明顯反應。

RINVOQ® 15 mg治療在第14週較安慰劑相比，在各項 ASAS 反應參數皆有改善，包括病人疾病活性整體評估、整體背痛評估、發炎、功能，和疾病活性的各項指標，如 BASDAI和hsCRP。

在所有評估的子群體中，不論性別、基準點 BMI、AS 症狀持續時間、基準點 hsCRP，和先前使用 bDMARDs，RINVOQ® 15 mg皆產生療效。

圖 2. SELECT-AXIS 1 試驗中達到 ASAS40 的病人百分比

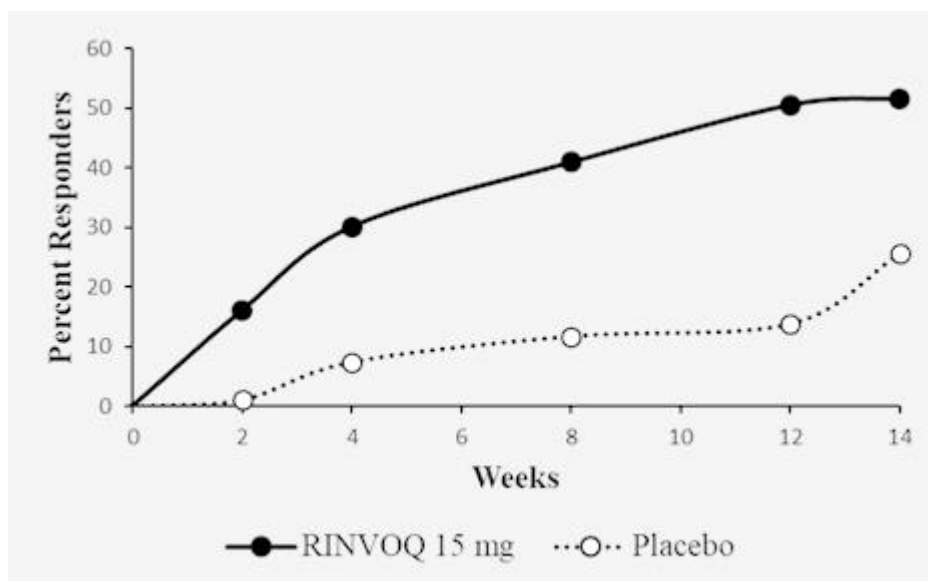


圖 3. SELECT-AXIS 2 試驗中達到 ASAS40 的病人百分比

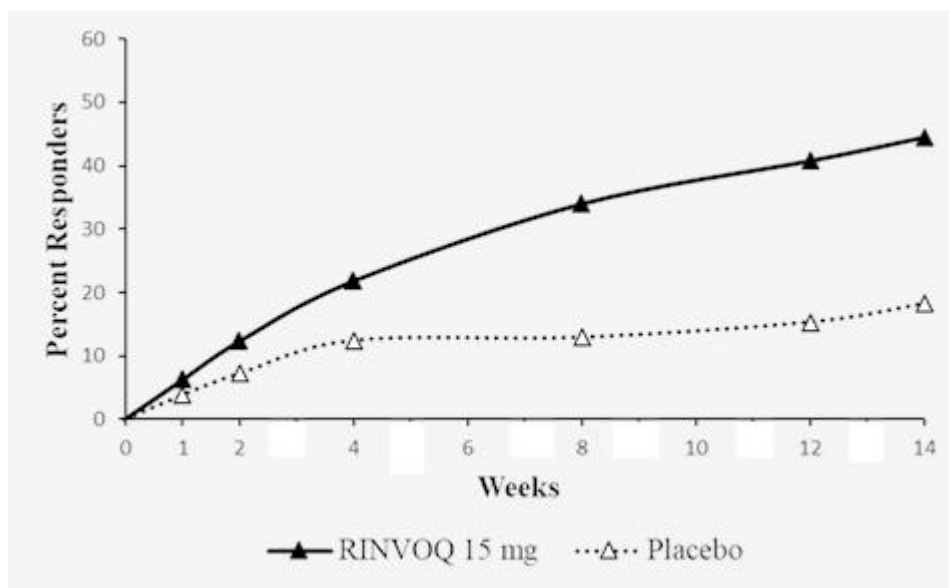
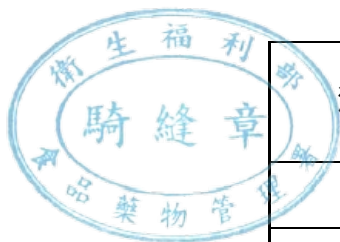
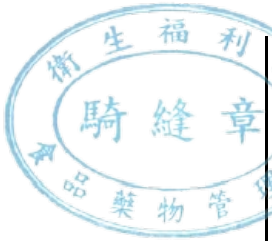


表 19：臨床反應

試驗	SELECT-AXIS 1 未曾使用 bDMARD	SELECT-AXIS 2 (AS) bDMARD-IR
----	------------------------------	---------------------------------



治療組	PBO	RINVOQ® 15 mg	PBO	RINVOQ® 15 mg
N	94	93	209	211
ASAS40 · 病人百分比 (95% CI) ^{a,b}				
第 14 週	25.5 (16.7, 34.3)	51.6 (41.5, 61.8)	18.2 (13.0, 23.4)	44.5 (37.8, 51.3)
與安慰劑的差異 (95% CI)	26.1 (12.6, 39.5) ^{b,c}		26.4 (17.9,34.9) ^c	
ASAS20 · 病人百分比 (95% CI) ^a				
第 14 週	40.4 (30.5, 50.3)	64.5 (54.8, 74.2) ^e	38.3 (31.7, 44.9)	65.4 (59.0, 71.8) ^c
ASAS 部分緩解 · 病人百分比 (95% CI)				
第 14 週	1.1 (0.0, 3.1)	19.4 (11.3, 27.4) ^c	4.3 (1.6, 7.1)	17.5 (12.4, 22.7) ^c
BASDAI 50 · 病人百分比 (95% CI)				
第 14 週	23.4 (14.8, 32.0)	45.2 (35.0, 55.3) ^d	16.7 (11.7, 21.8)	43.1 (36.4, 49.8) ^c
ASDAS-CRP 自基準點 以來的變化 (95% CI)				
第 14 週	-0.54 (-0.71, -0.37)	-1.45 (-1.62, -1.28) ^c	-0.49 (-0.62, -0.37)	-1.52 (-1.64, -1.39) ^c
ASDAS 無活動性疾病 · 病人百分比 (95% CI)				
第 14 週	0	16.1 (8.7, 23.6) ^e	1.9 (0.1, 3.8)	12.8 (8.3, 17.3) ^c
ASDAS 低疾病活性 · 病人百分比 (95% CI)				
第 14 週	10.6 (4.4, 16.9)	49.5 (39.3, 59.6) ^f	10.1 (6.0, 14.2)	44.1 (37.4, 50.8) ^c
ASDAS 重大改善 · 病人百分比 (95% CI)				
第 14 週	5.3 (0.8, 9.9)	32.3 (22.8, 41.8) ^e	4.8 (1.9, 7.7)	30.3 (24.1, 36.5) ^e
縮寫：ASAS20 (或 ASAS40) = 國際僵直性脊椎炎學會評估改善 ≥20% (或 ≥40%) ； ASDAS-CRP = 僵直性脊椎炎疾病活性分數 C 反應蛋白 ； BASDAI = 巴斯僵直性脊				



椎炎疾病活性指數；PBO = 安慰劑

a ASAS20 (ASAS40) 反應定義為 4 項領域 (病人整體、整體背痛、功能及發炎) 中 ≥ 3 項的改善幅度 $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) 及自基準點以來的絕對改善幅度 ≥ 1 (≥ 2) 單位 (範圍從 0 至 10) · 其餘潛在領域未發生惡化 (定義為惡化程度 $\geq 20\%$ 且 ASAS20 ≥ 1 單位 · 或定義為 ASAS40 惡化程度 > 0 單位)

b 主要評估指標

c 個別檢定 $p \leq 0.001$ (多重檢定之型一誤差控制) (RINVOQ[®]相較於安慰劑)

d 個別檢定 $p \leq 0.01$ (多重檢定之型一誤差控制) (RINVOQ[®]相較於安慰劑)

e 與未控制多重檢定之比較

f SELECT-AXIS 1 試驗之事後分析 · 未控制多重檢定

對於二元評估指標 · 第 14 週的結果依據無反應者插補 (SELECT-AXIS 1) 和無反應者插補搭配多重插補 (SELECT-AXIS 2 [AS]) 得出。對於連續評估指標 · 第 14 週的結果依據混合模型重複測量分析的基準點以來最小均方變化而得出。

在兩項試驗中，以表19所示的評估指標評估時，療效可維持 2 年。

生理功能反應及健康相關結果

在兩項試驗中，接受RINVOQ[®] 15 mg治療的病人相較於安慰劑，第 14 週時以自基準點以來之巴斯僵直性脊椎炎功能指數 (BASFI) 變化評估的生理功能有顯著改善。

在SELECT-AXIS 2 (AS)試驗中，接受 RINVOQ[®] 15 mg 治療的病人在第 14 週時與安慰劑相比，整體背痛和夜間背痛有顯著改善。整體背痛從第 1 週起觀察到改善，夜間背痛則於第 2 週起觀察到改善。在 SELECT-AXIS 1 試驗中，在第 14 週時與安慰劑相比，也觀察到整體背痛和夜間背痛的改善。

在兩項試驗中，接受 RINVOQ[®] 15 mg 的病人在 BASFI 和疼痛方面的改善可維持 2 年。

在SELECT-AXIS 2 (AS) 試驗中，分別以 ASQoL 和 ASAS 健康指數衡量，在第 14 週時與安慰劑相比，接受 RINVOQ[®] 15 mg 治療的病人在健康相關的生活品質和整體健康方面表現出顯著改善。在 SELECT-AXIS 1 試驗中，在第 14 週時與安慰劑相比，也觀察到 ASQoL 和 ASAS 健康指數的改善。ASQoL和ASAS健康指數的改善可維持兩年。

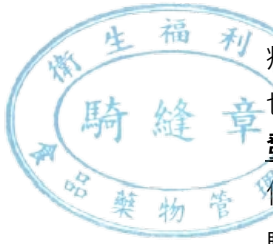
在SELECT-AXIS 2 (AS) 試驗中，以FACIT-F 評分進行衡量，在第 14 週時與安慰劑相比，接受RINVOQ[®] 15 mg 治療的病人在疲勞方面比基準點有更大改善。FACIT-F的改善可維持兩年。

接骨點炎

在SELECT-AXIS 2 (AS) 試驗中，以Maastricht 僵直性脊椎炎接骨點炎評分(MASES) 相對於基準點的變化進行衡量，在第 14 週時與安慰劑相比，先前患有接骨點炎的病人如接受 RINVOQ[®] 15 mg 治療在接骨點炎方面會有顯著改善。在SELECT-AXIS 1 試驗中，在第 14 週時與安慰劑相比，也觀察到 MASES 有所改善。接骨點炎的改善可維持兩年。

脊椎活動性

在SELECT-AXIS 2 (AS) 試驗中，以自基準點以來的巴斯僵直性脊椎炎計量指數 (BASMI) 變化進行衡量，在第 14 週時與安慰劑相比，接受RINVOQ[®] 15 mg 治療的



病人脊椎活動性有顯著改善。在SELECT-AXIS 1試驗中，在第14週時與安慰劑相比，也觀察到 BASMI有所改善。BASMI的改善可維持兩年。

發炎的客觀指標

使用 MRI 評估發炎跡象，以與基準點相比的脊椎SPARCC分數變化做評估。在兩項試驗中，第 14 週時，接受 RINVOQ® 15 mg 治療的病人相較於安慰劑，觀察到脊椎發炎跡象顯著改善。以MRI評估之發炎改善可維持2年。

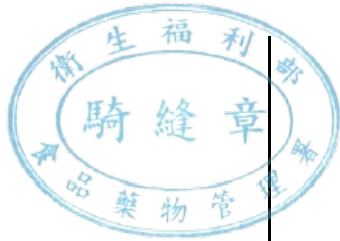
12.4 異位性皮膚炎

在三項第三期、隨機分配、雙盲、多中心試驗 (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 及 AD UP) 中，曾以總共2782位病人 (年滿 12 歲) 為對象評估 RINVOQ® 15 mg 及 30 mg 每日一次的療效及安全性 (表20)。針對無法使用外用藥物有效控制病情的中度至重度異位性皮膚炎 (AD) 之 542位青少年(主要分析中有344位)及 2240 位成人病人，進行 RINVOQ®的評估。病人必須在基準點符合下列條件：在嚴重程度從 0 至 4 遞增的 AD 整體評估 (紅斑、硬結/丘疹、滲液/痂皮) 中，試驗主持人整體評估 (vIGA-AD) 分數 ≥ 3 ；濕疹面積與嚴重程度指數 (EASI) 分數 ≥ 16 (綜合評分評估 4 個不同身體部位的紅斑、水腫/丘疹、抓傷及苔蘚化的範圍及嚴重度)；最低侵犯體表面積 (BSA) $\geq 10\%$ ；每週平均最嚴重搔癢數字評分量表 (NRS) ≥ 4 。

在三個試驗中，病人皆接受 RINVOQ®每日一次 15 mg、30 mg 的劑量，或對應安慰劑治療 16 週。在 AD UP 試驗中，病人也同時接受外用皮質類固醇 (TCS)。在雙盲期完成後，原先隨機分配至 RINVOQ®組的病人繼續接受相同劑量，直到第 136 週。安慰劑組病人以 1:1 的比例再次進行隨機分配，接受 RINVOQ® 15 mg 或 30 mg 治療，直到第 136 週。

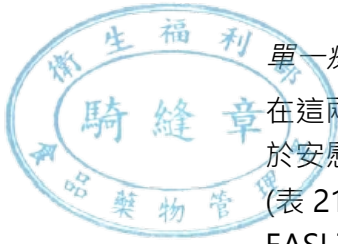
表 20：臨床試驗摘要

試驗名稱	治療組	重要結果指標
MEASURE UP 1 和 MEASURE UP 2	- RINVOQ® 15 mg - RINVOQ® 30 mg - 安慰劑	第 16 週共同主要評估指標：
		- EASI 75 - vIGA-AD 0/1
		關鍵次要評估指標 (第 16 週，除非另有說明) - EASI 90/100 - 第 2 週時的 EASI 75 - EASI的百分比變化 - SCORAD的百分比變化 - 第 1 週與第 16 週時的最嚴重搔癢 NRS 改善 ≥ 4 - 第 2 天 (30 mg)、第 3 天 (15 mg) 時的最



		嚴重搔癢 NRS 改善 ≥ 4 • 最嚴重搔癢 NRS 的百分比變化 • 在雙盲期 EASI 增加 ≥ 6.6 分 (急性發作) • ADerm-SS TSS-7 改善 ≥ 28 • ADerm-SS 皮膚疼痛改善 ≥ 4 • ADerm-IS 睡眠改善 ≥ 12 • ADerm-IS 情緒狀態改善 ≥ 11 • ADerm-IS 日常活動改善 ≥ 14 • POEM改善 ≥ 4 • HADS-A < 8 且 HADS-D < 8 • DLQI 0/1 • DLQI改善 ≥ 4
AD UP	• RINVOQ® 15 mg +TCS • RINVOQ® 30 mg+TCS • 安慰劑+TCS	第 16 週共同主要評估指標： • EASI 75 • vIGA-AD 0/1 關鍵次要評估指標 (第 16 週，除非另有說明) • 第 2 週與第 4 週時的 EASI 75 • 第 4 週與第 16 週時的 EASI 90 • EASI 100 (30 mg) • EASI 的百分比變化 • 第 1、4、16 週時的最嚴重搔癢 NRS 改善 ≥ 4 • 最嚴重搔癢 NRS 的百分比變化
縮寫：SCORAD = 異位性皮膚炎分數；POEM = 病人導向濕疹量表；DLQI = 皮膚病生活品質量表；HADS = 醫院焦慮與憂鬱量表；ADerm-SS = 異位性皮膚炎症狀量表；ADerm-IS = 異位性皮膚炎影響量表		

臨床反應



單一療法試驗 (MEASURE UP 1 與 MEASURE UP 2)

在這兩項 MEASURE UP 試驗中，接受 RINVOQ[®] 15 mg 或 30 mg 治療的病人相較於安慰劑，第 16 週時達到 vIGA-AD 0 或 1 反應及達到 EASI 75 的病人比例顯著較高 (表 21)。相較於安慰劑，兩劑量皆達到迅速的皮膚病灶清除改善 (定義為第 2 週時的 EASI 75) ($p < 0.001$)。

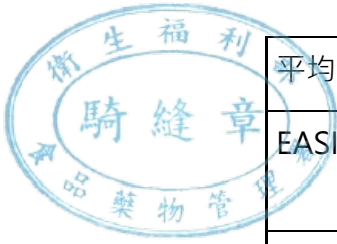
第 16 週時，接受 RINVOQ[®] 15 mg 或 30 mg 治療的病人相較於安慰劑，達到具臨床意義搔癢改善 (定義為最嚴重搔癢 NRS 減少 ≥ 4 分) 的病人比例顯著較高。相較於安慰劑，兩劑量皆達到迅速搔癢改善 (定義為第 1 週最嚴重搔癢 NRS 減少 ≥ 4 分) ($p < 0.001$)，RINVOQ[®] 30 mg 早在開始治療後 1 天觀察到差異 (第 2 天， $p < 0.001$)，而 RINVOQ[®] 15 mg 是在開始治療後 2 天觀察到差異 (第 3 天， $p < 0.001$)。

在一開始的 16 週治療期間，相較於安慰劑，接受 RINVOQ[®] 15 mg 或 30 mg 治療的病人出現疾病急性發作，定義為具臨床意義之疾病惡化 (EASI 增加 ≥ 6.6) 的病人比例顯著較低 ($p < 0.001$)。

圖 4 及圖 5 分別表示 16 週期間達到 EASI 75 反應的病人比例及最嚴重搔癢 NRS 改善 ≥ 4 分的病人比例。

表 21：RINVOQ[®] 單一療法試驗在第 16 週的療效結果

試驗	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
治療組	PBO	RINVOQ [®] 15 mg	RINVOQ [®] 30 mg	PBO	RINVOQ [®] 15 mg	RINVOQ [®] 30 mg
隨機分配 受試者人數	281	281	285	278	276	282
% 有反應病人						
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	8.4	48.1 ^f	62.0 ^f	4.7	38.8 ^f	52.0 ^f
EASI 75	16.3	69.6 ^f	79.7 ^f	13.3	60.1 ^f	72.9 ^f
EASI 90	8.1	53.1 ^f	65.8 ^f	5.4	42.4 ^f	58.5 ^f
EASI 100	1.8	16.7 ^f	27.0 ^f	0.7	14.1 ^f	18.8 ^f
最嚴重搔癢 NRS ^c (≥ 4 分改善)	11.8 N=272	52.2 ^f N=274	60.0 ^f N=280	9.1 N=274	41.9 ^f N=270	59.6 ^f N=280
最嚴重搔癢 NRS 0 或 1 ^d	5.5 N=275	36.6 ^g N=279	47.5 ^g N=282	4.3 N=277	26.9 ^g N=275	44.1 ^g N=281



平均百分比變化 (SE) ^e						
EASI	-40.7 (2.28)	-80.2 ^f (1.91)	-87.7 ^f (1.87)	-34.5 (2.59)	-74.1 ^f (2.20)	-84.7 ^f (2.18)
SCORAD	-32.7 (2.33)	-65.7 ^f (1.78)	-73.1 ^f (1.73)	-28.4 (2.50)	-57.9 ^f (2.01)	-68.4 ^f (2.04)
最嚴重搔癢 NRS	-26.1 (5.41)	-62.8 ^f (4.49)	-72.0 ^f (4.41)	-17.0 (2.73)	-51.2 ^f (2.34)	-66.5 ^f (2.31)

縮寫：PBO = 安慰劑

a 根據隨機分配受試者人數

b 反應者的定義是 vIGA-AD 為 0 或 1 的病人 (「已清除」或「幾乎清除」)，在 0-4 順序量表減少 ≥ 2 分

c N = 基準點最嚴重搔癢 NRS ≥ 4 的病人人數

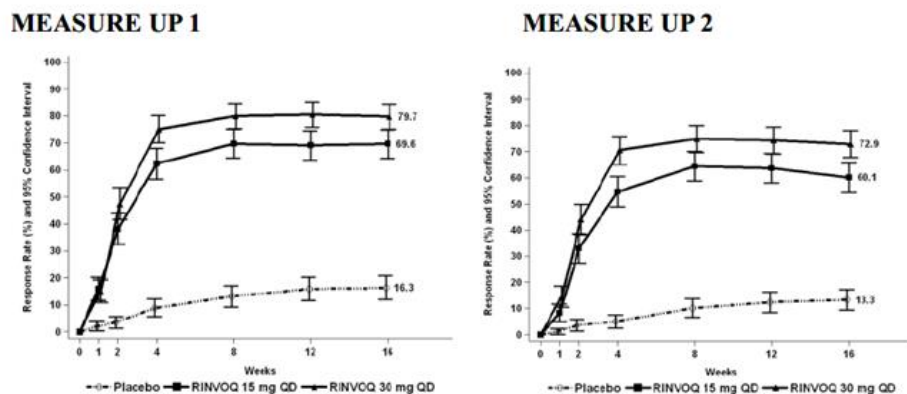
d N = 基準點最嚴重搔癢 NRS > 1 的病人人數

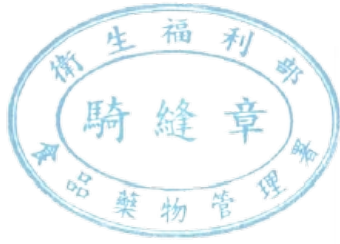
e 百分比變化 = 相較於基準點的最小均方百分比變化

f 控制多重性之 $p < 0.001$ (RINVOQ[®]相較於安慰劑)

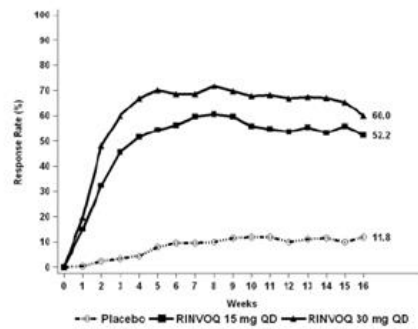
g nominal $p < 0.001$ (RINVOQ[®]相較於安慰劑)

圖 4：在單一療法試驗中達到 EASI 75 反應的病人比例

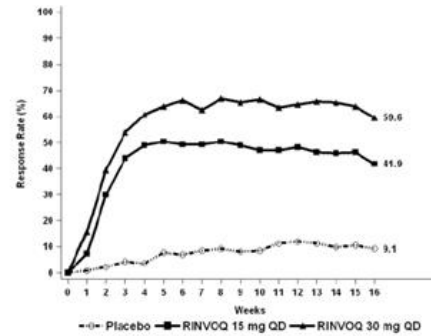
圖5：單一療法試驗中，最嚴重搔癢 NRS 改善 ≥ 4 分的病人比例



MEASURE UP 1



MEASURE UP 2



在這兩項試驗中，接受 RINVOQ[®] 15 mg 或 30 mg 治療的病人在第 16 週的結果可持續維持到第 52 週。

兩試驗的子群體 (體重、年齡、性別、種族及先前全身免疫抑制劑治療) 療效與整體試驗群體一致。

併用 TCS 試驗 (AD UP)

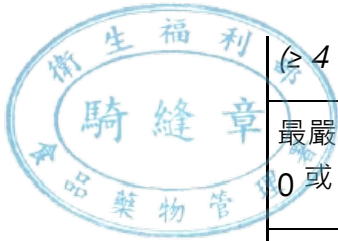
在 AD UP 試驗中，接受 RINVOQ[®] 15 mg + TCS 或 30 mg + TCS 治療的病人相較於安慰劑 + TCS，第 16 週時達到 vIGA-AD 0 或 1 反應及達到 EASI 75 的病人比例顯著較高 (表 22)。相較於安慰劑 + TCS，兩劑量皆達到迅速的皮膚病灶清除改善 (定義為第 2 週時的 EASI 75) ($p < 0.001$)。此外，這兩種劑量相較於安慰劑 + TCS，在第 4 週達到較高的 EASI 90 反應率 ($p < 0.001$)。

第 16 週時，接受 RINVOQ[®] 15 mg + TCS 或 30 mg + TCS 治療的病人相較於安慰劑 + TCS，達到具臨床意義搔癢改善 (定義為最嚴重搔癢 NRS 減少 ≥ 4 分) 的病人比例顯著較高。相較於安慰劑 + TCS，兩劑量皆達到迅速搔癢改善 (定義為第 1 週最嚴重搔癢 NRS 減少 ≥ 4 分) ($p < 0.001$)。

圖 6 及圖 7 分別表示 16 週期間達到 EASI 75 反應的病人比例及最嚴重搔癢 NRS 改善 ≥ 4 分的病人比例。

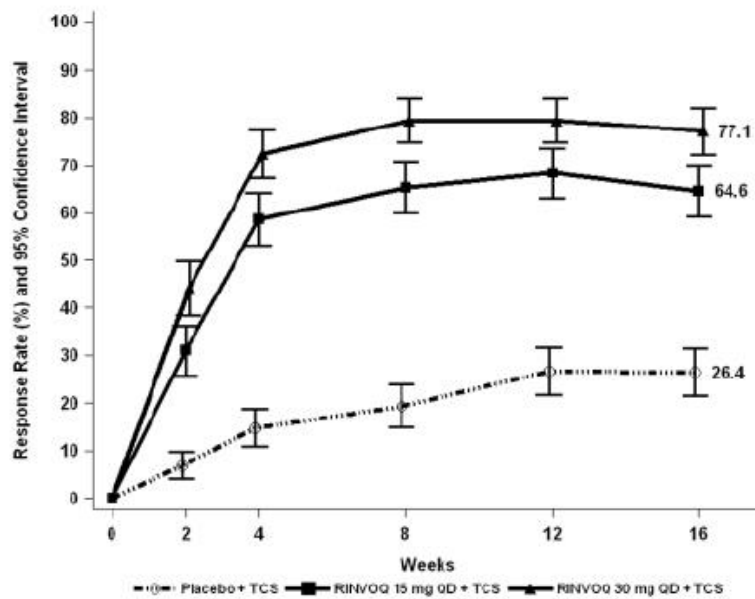
表 22：RINVOQ[®] 併用 TCS 在第 16 週的療效結果

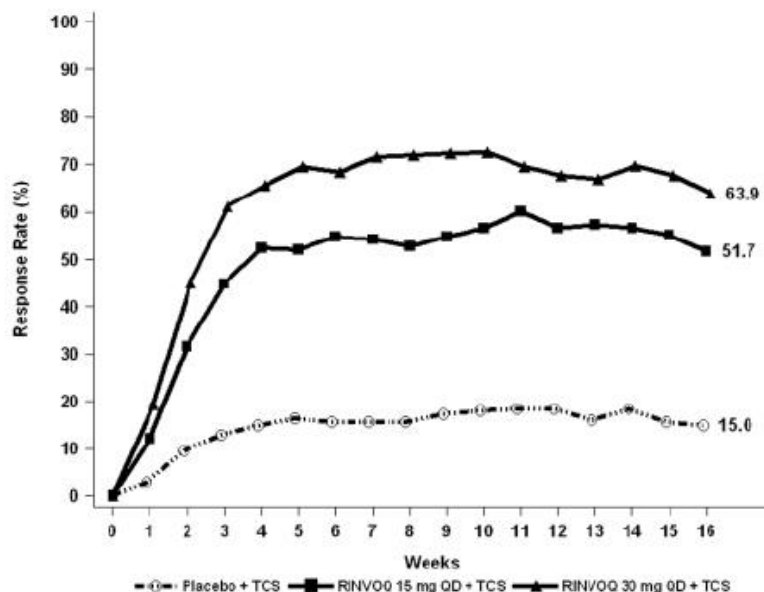
治療組	安慰劑 + TCS	RINVOQ [®] 15 mg + TCS	RINVOQ [®] 30 mg + TCS
隨機分配受試者人數	304	300	297
% 有反應病人			
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	10.9	39.6 ^f	58.6 ^f
EASI 75 ^a	26.4	64.6 ^f	77.1 ^f
EASI 90 ^a	13.2	42.8 ^f	63.1 ^f
EASI 100 ^a	1.3	12.0 ^g	22.6 ^f
最嚴重搔癢 NRS ^c	15.0	51.7 ^f	63.9 ^f



(≥ 4 分改善)	N=294	N=288	N=291
最嚴重搔癢 NRS 0 或 1 ^d	7.3 N=300	33.1 ^g N=296	43.0 ^g N=293
平均百分比變化 (SE) ^e			
EASI	-45.9 (2.16)	-78.0 ^f (1.98)	-87.3 ^f (1.98)
SCORAD	-33.6 (1.90)	-61.2 ^g (1.70)	-71.0 ^g (1.71)
最嚴重搔癢 NRS	-25.1 (3.35)	-58.1 ^f (3.11)	-66.9 ^f (3.12)
縮寫：PBO = 安慰劑 a 根據隨機分配的受試者人數 b 反應者的定義是 vIGA-AD 為 0 或 1 的病人 (「已清除」或「幾乎清除」)，在 0-4 順序量表減少 ≥ 2 分 c N = 基準點最嚴重搔癢 NRS ≥ 4 的病人人數 d 基準點最嚴重搔癢 NRS > 1 的病人人數 e 百分比變化 = 相較於基準點的最小均方百分比變化 f 控制多重性之 $p < 0.001$ (RINVOQ [®] + TCS 相較於安慰劑 + TCS) g nominal $p < 0.001$ (RINVOQ [®] + TCS 相較於安慰劑 + TCS)			

圖 6：在 AD UP 試驗中達到 EASI 75 反應的病人比例

圖7：在 AD UP 試驗中，最嚴重搔癢 NRS 改善 ≥ 4 分的病人比例



AD UP 試驗的子群體 (體重、年齡、性別、種族及先前全身免疫抑制劑治療) 療效與整體試驗群體一致。

在 16 週期間，相較於安慰劑組 (平均：7.9 天)，接受 RINVOQ[®] 15 mg 或 30 mg 治療的受試者不使用 TCS，同時保有 EASI 75 反應的天數明顯較多 (平均分別為 33.5 及 47.5 天)。

接受 RINVOQ[®] 15 mg 或 30 mg 治療的病人在第 16 週的結果可持續維持到第 52 週。

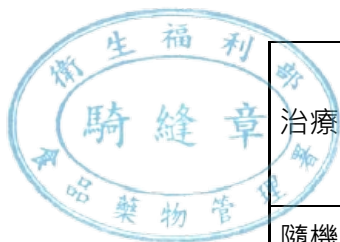
生活品質/病人自評結果

在 MEASURE UP 試驗中，第 16 週時相較於安慰劑，接受 RINVOQ[®] 15 mg 或 30 mg 治療的病人，異位性皮膚炎症狀及異位性皮膚炎相關生活品質影響具臨床意義改善的病人比例顯著較高 (表 23)。第 16 週時相較於安慰劑，接受 RINVOQ[®] 治療的病人有顯著較高病人比例，達到具臨床意義減輕的異位性皮膚炎症狀嚴重度，測量方式是 ADerm-SS TSS-7 及 ADerm-SS 皮膚疼痛。第 16 週時相較於安慰劑，接受 RINVOQ[®] 治療的病人在病人自評的異位性皮膚炎，對於睡眠、日常活動及情緒狀態的影響方面，達到具臨床意義減輕的病人比例顯著較高，測量方式是 ADerm-IS 領域分數。同樣的，第 16 週時相較於安慰劑，接受 RINVOQ[®] 治療的病人，達到具臨床意義改善之異位性皮膚炎症狀頻率及健康相關生活品質的病人比例顯著較高，測量方式是 POEM 與 DLQI。

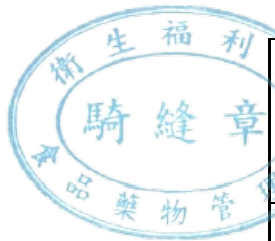
HADS 分數測量結果顯示明顯減輕焦慮及憂鬱症狀，對於基準點 HADS-焦慮或 HADS-憂鬱子量表分數 ≥ 8 (焦慮或憂鬱的臨界值) 的病人，在第 16 週相較於安慰劑，RINVOQ[®] 15 mg 或 30 mg 組達到 HADS-焦慮或 HADS-憂鬱分數 < 8 的病人比例顯著較高 (表 23)。

表 23：RINVOQ[®] 單一療法試驗在第 16 週的病人自評結果

試驗	MEASURE UP 1	MEASURE UP 2
----	--------------	--------------



治療組	PBO	RINVOQ [®] 15 mg	RINVOQ [®] 30 mg	PBO	RINVOQ [®] 15 mg	RINVOQ [®] 30 mg
隨機分配 受試者人 數	281	281	285	278	276	282
% 有反應病人						
ADerm- SS TSS-7 (≥ 28 分改 善) ^{a,b}	15.0 N=226	53.6h N=233	67.9h N=246	12.7 N=244	53.0h N=230	66.2h N=234
ADerm- SS 皮膚疼 痛 (≥ 4 分改 善) ^a	15.0 N=233	53.6 h N=237	63.5h N=249	13.4 N=247	49.4h N=237	65.1h N=238
ADerm- IS 睡眠 (≥ 12 分改 善) ^{a,c}	13.2 N=220	55.0h N=218	66.1h N=218	12.4 N=233	50.2h N=219	62.3h N=228
ADerm- IS 日常活 動 (≥ 14 分改 善) ^{a,d}	20.3 N=197	65.0h N=203	73.2h N=205	18.9 N=227	57.0h N=207	69.5h N=223
ADerm- IS 情緒狀 態 (≥ 11 分改 善) ^{a,e}	19.8 N=212	62.6h N=227	72.6h N=226	16.7 N=234	57.0h N=228	71.5h N=228
DLQI (DLQI 0/1) ^f	4.4 N=252	30.3h N=258	41.5h N=261	4.7 N=257	23.8h N=252	37.9h N=256
DLQI (≥ 4 分改 善) ^a	29.0 N=250	75.4h N=254	82.0h N=256	28.4 N=250	71.7h N=251	77.6h N=251



POEM (≥ 4 分改善) ^a	22.8 N=276	75.0h N=278	81.4h N=280	28.7 N=268	70.9h N=268	83.5h N=269
HADS (HADS-A < 8 且 HADS-D < 8) ^g	14.3 N=126	45.5h N=145	49.2h N=144	11.4 N=140	46.0h N=137	56.1h N=146

縮寫：PBO = 安慰劑

指定的閾值對應最小臨床重要差異值 (MCID)，並且用於決定反應

a N = 基準點分數 $\geq$ MCID 的病人人數

b ADerm-SS TSS-7 評估因異位性皮膚炎所導致的睡眠時搔癢、清醒時搔癢、皮膚疼痛、皮膚龜裂所引起的疼痛、皮膚乾燥及脫皮

c ADerm-IS 睡眠評估因異位性皮膚炎所導致的入睡困難、睡眠影響、夜間醒來

d ADerm-IS 日常活動評估異位性皮膚炎對家務活動、體能活動、社交活動及專注力的影響

e ADerm-IS 情緒狀態評估異位性皮膚炎所導致的自我感覺、困窘及悲傷

f N = 基準點 DLQI 分數 > 1 的病人人數

g N = 基準點 HADS-A 或 HADS-D ≥ 8 的病人人數

h 控制多重性之 $p < 0.001$ (RINVOQ[®]相較於安慰劑)

青少年族群

三項第三期試驗總共有542位12至17歲中度至重度異位性皮膚炎青少年，其中有344位於主要分析中評估。在主要分析中的青少年被隨機分配至接受RINVOQ[®] 15 mg (N=114)、30 mg (N=114)或對應安慰劑(N=116)，單一療法或併用外用皮質類固醇。青少年與成人之間的療效一致(表24)。

表 24：RINVOQ[®] 用於青少年在第 16 週的療效結果

試驗	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
治療組	PBO	RINV OQ [®] 1 5 mg	RINV OQ [®] 30mg	PBO	RINV OQ [®] 1 5 mg	RINV OQ [®] 30mg	PBO + TCS	RINV OQ [®] 1 5 mg + TCS	RINV OQ [®] 30 mg + TCS
隨機分配青少年受試者人數	40	42	42	36	33	35	40	39	37
% 有反應病人									



vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	7.5	38.1	69.0	2.8	42.4	62.5	7.5	30.8	64.9
EASI 75 ^a	8.3	71.4	83.3	13.9	66.7	74.5	30.0	56.4	75.7
最嚴重 搔癢 NRS ^c (≥ 4分 改善)	15.4 N=39	45.0 N=40	54.8 N=42	2.8 N =36	33.3 N=30	50.0 N=34	13.2 N=38	41.7 N=36	54.5 N=33
縮寫：PBO = 安慰劑 a 根據隨機分配的受試者人數 b 反應者的定義是vIGA-AD為0或1的病人 (「已清除」或「幾乎清除」)，在0-4順序量表減少 ≥ 2 分 c N = 基準點最嚴重搔癢 NRS ≥ 4 的病人人數									

在接受RINVOQ[®] 15 mg或30 mg的青少年中，第16週的療效持續至第76週。

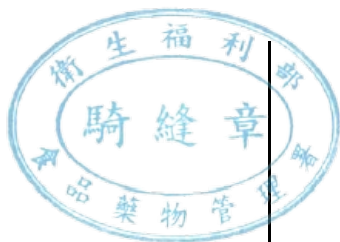
12.5 潰瘍性結腸炎

在三項多中心、雙盲、安慰劑對照的第3期臨床試驗評估 RINVOQ[®] 的療效及安全性，包括兩項重複的誘導試驗 UC-1 及 UC-2、一項維持試驗 UC-3。此外，有關 RINVOQ[®]的療效及安全性也在一項長期延伸試驗UC-4被評估。

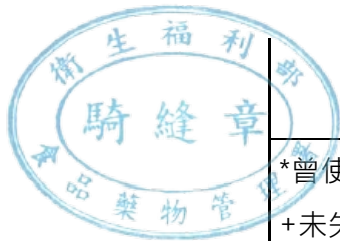
疾病活性的依據為調整後 Mayo 分數 (aMS，即排除醫師整體評估的 Mayo 評分系統)，範圍介於 0 到 9 分，且有三個子項分數，各項分數範圍從 0 (正常) 到 3 (最嚴重)：排便頻率子項分數 (SFS)、直腸出血子項分數 (RBS)、經中央審查的內視鏡子項分數 (ES)。

表 25：臨床試驗摘要

試驗名稱	族群 (n)	治療組	重要結果指標
誘導			
U-ACHIEVE (UC-1)	曾使用生物製劑失敗 * (246/473) 未失敗於生物製劑 + (227/473)	- RINVOQ[®] 45 mg - 安慰劑	主要評估指標： 第 8 週時，依據調整後 Mayo 分數判定的臨床緩解
U-ACCOMPLISH (UC-2)	曾使用生物製劑失敗		第 8 週或指定時間的次要評估指標： - 內視鏡改善 - 內視鏡緩解 - 臨床反應



	(262/515) 未失敗於生物製劑 (253/515)		- 第 2 週時的臨床反應 - 組織學內視鏡黏膜改善 - 無排便急迫性 - 無腹痛 - 組織學改善 - IBDQ 總分自基準點的變化 - 組織學內視鏡黏膜緩解 - FACIT-F 分數自基準點的變化
維持			
U-ACHIEVE (UC-3)	曾使用生物製劑失敗 (225/451) 未失敗於生物製劑 (226/451)	- RINVOQ® 15 mg - RINVOQ® 30 mg - 安慰劑	主要評估指標： 第 52 週時，依據調整後 Mayo 分數判定的臨床緩解
			第 52 週時的次要評估指標： - 內視鏡改善 - 臨床緩解的維持 - 無皮質類固醇的臨床緩解 - 內視鏡改善的維持 - 內視鏡緩解 - 臨床反應的維持 - 組織學內視鏡黏膜改善 - IBDQ 總分自基準點的變化 - 組織學內視鏡黏膜緩解 - 無排便急迫性 - 無腹痛



- FACIT-F 自基準點的變化

*曾使用生物製劑失敗：對先前的生物製劑治療反應不足、失去療效反應或耐受不良
 +未失敗於生物製劑：對傳統治療反應不足、失去療效反應或耐受不良，但未失敗於生物製劑

縮寫：IBDQ：發炎性腸道疾病問卷，FACIT-F：慢性病治療功能性評估-疲倦分數

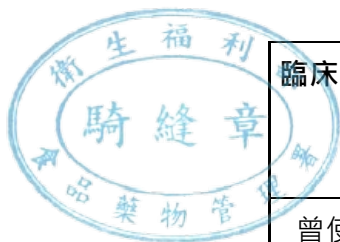
誘導試驗 (UC-1 及 UC-2)

在 UC-1 及 UC-2 試驗中，988 名病人 (分別是 473 及 515 名病人) 隨機分配至每日一次 RINVOQ[®] 45 mg 或是安慰劑治療 8 週，治療分配比例為 2:1，並納入療效分析。所有納入之病人都有中度至重度活動性潰瘍性結腸炎，定義為 aMS 5 到 9 分及 ES 2 或 3 分，且先前的治療顯示為失敗，包括對先前的傳統及/或生物製劑治療反應不足、失去療效反應或耐受不良。先前使用至少 1 種生物製劑治療失敗 (曾使用生物製劑失敗) 的病人比例，分別是 52% (246/473) 及 51% (262/515)。先前使用傳統治療失敗但生物製劑未失敗 (未失敗於生物製劑) 的病人比例，分別是 48% (227/473) 及 49% (253/515)。

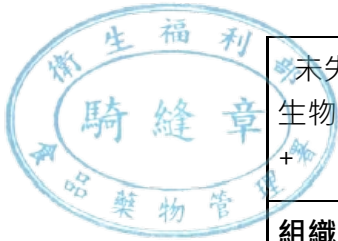
在 UC-1 及 UC-2 試驗的基準點，有 39% 及 37% 的病人接受皮質類固醇，1.1% 及 0.8% 的病人接受免疫調節劑，68% 及 69% 的病人接受胺基水楊酸。疾病活性為中度 (aMS ≤7) 的病人比例是 61% 及 60%，重度 (aMS >7) 的病人比例是 39% 及 40%。第 8 週時的臨床緩解主要評估指標和次要評估指標結果如表 26 所示。

表 26：在誘導試驗 UC-1 及 UC-2 的第 8 週時，達到主要和次要療效評估指標的病人比例

	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
評估指標	PBO N=154	RINVOQ [®] 45 mg N=319	治療差異 (95% CI)	PBO N=174	RINVOQ [®] 45 mg N=341	治療差異 (95% CI)
疾病活性及 UC 症狀						
臨床緩解 ^a	4.8%	26.1%	21.6%* (15.8, 27.4)	4.1%	33.5%	29.0%* (23.2, 34.7)
曾使用生物製劑失敗+	0.4%	17.9%	17.5%	2.4%	29.6%	27.1%
未失敗於生物製劑+	9.2%	35.2%	26.0%	5.9%	37.5%	31.6%



臨床反應 ^b	27.3%	72.6%	46.3%* (38.4, 54.2)	25.4%	74.5%	49.4%* (41.7, 57.1)
曾使用生物製劑失敗 ⁺	12.8%	64.4%	51.6%	19.3%	69.4%	50.1%
未失敗於生物製劑 ⁺	42.1%	81.8%	39.7%	31.8%	79.8%	48.0%
內視鏡和組織學評估						
內視鏡緩解 ^c	1.3%	13.7%	12.7%* (8.4, 17.0)	1.7%	18.2%	15.9%* (11.4, 20.3)
曾使用生物製劑失敗 ⁺	0	8.9%	8.9%	1.2%	12.7%	11.6%
未失敗於生物製劑 ⁺	2.6%	19.1%	16.4%	2.4%	23.8%	21.5%
內視鏡改善 ^d	7.4%	36.3%	29.3%* (22.6, 35.9)	8.3%	44.0%	35.1%* (28.6, 41.6)
曾使用生物製劑失敗 ⁺	1.7%	27.0%	25.3%	4.8%	37.1%	32.3%
未失敗於生物製劑 ⁺	13.2%	46.8%	33.6%	12.0%	51.2%	39.2%
組織學改善 ^e	22.5%	55.0%	32.2%* (23.8, 40.7)	24.5%	62.2%	37.9%* (29.8, 46.1)
曾使用生物製劑失敗 ⁺	17.5%	51.0%	33.5%	20.3%	58.3%	38.0%



未失敗於生物製劑 ⁺	27.6%	59.4%	31.8%	28.8%	66.1%	37.2%
組織學內視鏡黏膜改善 (HEMI) ^f	6.6%	30.1%	23.7%* (17.5, 30.0)	5.9%	36.7%	30.1%* (24.1, 36.2)
曾使用生物製劑失敗 ⁺	1.4%	22.7%	21.3%	4.6%	30.7%	26.1%
未失敗於生物製劑 ⁺	11.8%	38.2%	26.4%	7.2%	42.9%	35.7%
組織學內視鏡黏膜緩解 ^g	1.3%	10.7%	9.7%* (5.7, 13.7)	1.7%	13.5%	11.3%* (7.2, 15.3)
曾使用生物製劑失敗 ⁺	0	6.5%	6.5%	1.1%	9.2%	8.1%
未失敗於生物製劑 ⁺	2.6%	15.4%	12.8%	2.4%	17.9%	15.5%

縮寫：PBO = 安慰劑

⁺ UC-1 及 UC-2 試驗中「曾使用生物製劑失敗」的病人數，安慰劑組分別是 78 及 89 人，RINVOQ® 45 mg 組分別是 168 及 173 人；UC-1 及 UC-2 試驗中「未失敗於生物製劑」的病人數，安慰劑組分別是 76 及 85 人，RINVOQ® 45 mg 組分別是 151 及 168 人

* $p < 0.001$ ，調整後的治療差異 (95% CI)

a 依據 aMS 判定： $SFS \leq 1$ 且不大於基準點， $RBS = 0$ ， $ES \leq 1$ 且不具易脆性

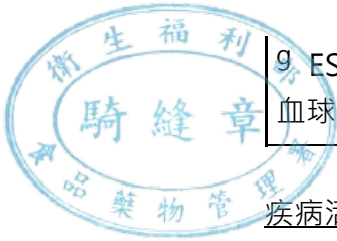
b 依據 aMS 判定：自基準點減少 ≥ 2 分且 $\geq 30\%$ ， RBS 自基準點減少 ≥ 1 ，或絕對 $RBS \leq 1$

^c ES 為 0

^d $ES \leq 1$ ，且不具易脆性

^e Geboes 分數自基準點減少。使用 Geboes 分數(範圍從 0 到 5.4)評估組織學

^f $ES \leq 1$ 且不具易脆性，Geboes 分數 ≤ 3.1 (表示 $<5\%$ 的腺窩有嗜中性白血球浸潤、沒有腺窩破壞也沒有侵蝕、潰瘍或肉芽組織)



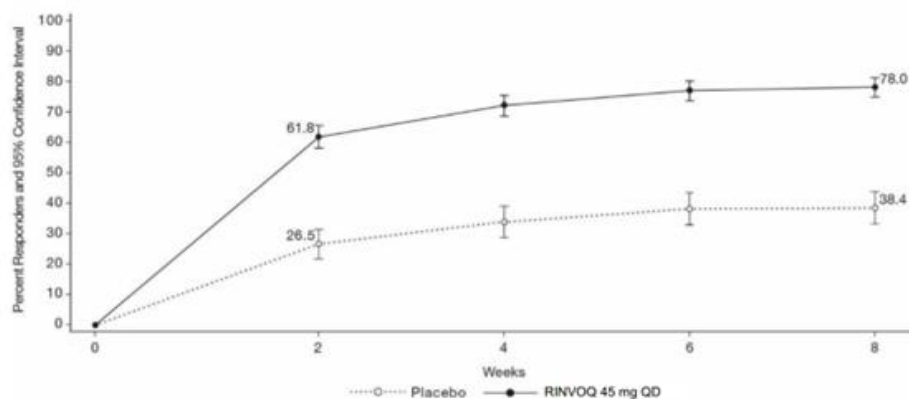
9 ES = 0，Geboes 分數 < 2 (表示腺窩或固有層沒有嗜中性白血球，且嗜酸性白血球沒有增加、沒有腺窩破壞，也沒有侵蝕、潰瘍或肉芽組織)

疾病活性及症狀

基準點時接受皮質類固醇治療的病人在第 8 週時達到臨床緩解的病人比例，每日一次 RINVOQ[®] 45 mg 及安慰劑治療組分別是 26.5% 及 4.0%。基準點時未接受皮質類固醇治療的病人，在每日一次 RINVOQ[®] 45 mg 及安慰劑治療組的比例分別是 31.9% 及 4.7%。

部分調整後的 Mayo 分數 (paMS) 由 SFS 及 RBS 組成。依據 paMS 判定的臨床反應，定義是自基準點減少 ≥ 1 分及 $\geq 30\%$ ，RBS 減少 ≥ 1 ，或是絕對 RBS ≤ 1 。圖 8 顯示在 UC-1 及 UC-2 試驗中，依據 paMS 判定之臨床反應長期變化的合併分析結果。相較於安慰劑治療組，每日一次 RINVOQ[®] 45 mg 治療組有較高比例的病人在第 2 週即達到臨床反應，療效發揮時間較快。

圖8：在誘導試驗 UC-1 及 UC-2 中，出現 paMS 判定之臨床反應隨時間變化的病人比例



內視鏡和組織學評估

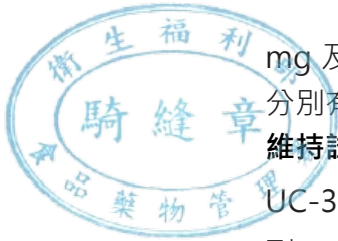
黏膜在內視鏡下的外觀恢復正常 (內視鏡緩解)，定義是 ES 為 0。相較於安慰劑，每日一次 RINVOQ[®] 45 mg 治療的病人在第 8 週時達到內視鏡緩解的比例顯著較高。組織學改善的定義是 Geboes 分數自基準點減少。相較於安慰劑，每日一次 RINVOQ[®] 45 mg 治療的病人在第 8 週時達到組織學緩解的比例顯著較高 (見表 26)。

腹痛及排便急迫性

相較於安慰劑治療組，每日一次 RINVOQ[®] 45mg 治療組有較高比例的病人於第 8 週時無腹痛 (UC-1: 46.6% vs 23.4%; UC-2: 53.7% vs 24.1%) 及無排便急迫性 (UC-1: 48.4% vs 21.4%; UC-2: 53.7% vs 25.9%)。

延伸誘導

UC-1 及 UC-2 試驗中，總計 125 名病人經過 8 週每日一次 RINVOQ[®] 45 mg 治療後未達到臨床反應，接著進入 8 週的開放標記延伸誘導期。每日一次 RINVOQ[®] 45 mg 治療額外 8 週後 (共 16 週)，48.3% 的病人達到 aMS 判定之臨床反應。持續 16 週每日一次 RINVOQ[®] 45 mg 治療有反應的病人中，接受 RINVOQ[®] 每日一次 15



mg 及 30 mg 維持治療的病人分別有 35.7% 及 66.7% 維持 aMS 判定的臨床反應，且分別有 19.0% 及 33.3% 在第 52 週時達到 aMS 判定的臨床緩解。

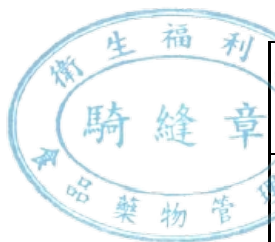
維持試驗 (UC-3)

UC-3 的療效分析評估 451 名在接受 8 週 RINVOQ[®] 每日一次 45 mg 誘導治療後達到 aMS 判定之臨床反應的病人。病人隨機分配接受 RINVOQ[®] 每日一次 15 mg、30 mg 或是安慰劑組，時間長達 52 週。

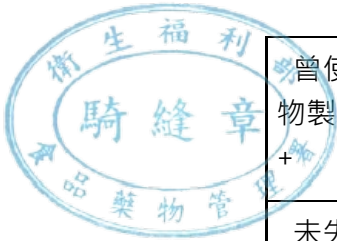
主要評估指標是第 52 週時的臨床緩解。次要評估指標如表 27 所示。

表 27：在維持試驗 UC-3 的第 52 週時，達到主要和次要療效評估指標的病人比例

	PBO N=149	RINVOQ [®] 15 mg N=148	RINVOQ [®] 30 mg N=154	治療差異 15 mg vs PBO (95% CI)	治療差異 30 mg vs PBO (95% CI)
臨床緩解 ^a	12.1%	42.3%	51.7%	30.7%* (21.7, 39.8)	39.0%* (29.7, 48.2)
曾使用生物製劑失敗 ⁺	7.5%	40.5%	49.1%	33.0%	41.6%
未失敗於生物製劑 ⁺	17.6%	43.9%	54.0%	26.3%	36.3%
內視鏡改善 ^b	14.5%	48.7%	61.6%	34.4%* (25.1, 43.7)	46.3%* (36.7, 55.8)
曾使用生物製劑失敗 ⁺	7.8%	43.3%	56.1%	35.5%	48.3%
未失敗於生物製劑 ⁺	22.5%	53.6%	66.6%	31.1%	44.1%
臨床緩解的維持 ^c	N = 54 22.2%	N = 47 59.2%	N = 58 69.7%	37.4%* (20.3, 54.6)	47.0%* (30.7, 63.3)
曾使用生物製劑失敗	N = 22 13.6%	N = 17 76.5%	N = 20 73.0%	62.8%	59.4%
未失敗於生物製劑	N = 32 28.1%	N = 30 49.4%	N = 38 68.0%	21.3%	39.9%
無皮質類固醇的臨床緩解 ^d	N = 54 22.2%	N = 47 57.1%	N = 58 68.0%	35.4%* (18.2, 52.7)	45.1%* (28.7, 61.6)



曾使用生物製劑失敗	N = 22 13.6%	N = 17 70.6%	N = 20 73.0%	57.0%	59.4%
未失敗於生物製劑	N = 32 28.1%	N = 30 49.4%	N = 38 65.4%	21.3%	37.2%
內視鏡改善的維持 ^e	N = 73 19.2%	N = 63 61.6%	N = 79 69.5%	42.0%* (27.8, 56.2)	48.6%* (35.5, 61.7)
曾使用生物製劑失敗	N = 32 9.4%	N = 24 70.8%	N = 29 60.7%	61.5%	51.3%
未失敗於生物製劑	N = 41 26.8%	N = 39 56.0%	N = 50 74.7%	29.2%	47.8%
內視鏡緩解 ^f	5.6%	24.2%	25.9%	18.7%* (11.0, 26.4)	19.4%* (11.7, 27.2)
曾使用生物製劑失敗 ⁺	2.5%	21.5%	20.0%	19.0%	17.5%
未失敗於生物製劑 ⁺	9.3%	26.8%	31.2%	17.5%	21.9%
臨床反應的維持 ^g	N = 134 18.8%	N = 135 63.0%	N = 144 76.6%	44.6%* (34.5, 54.7)	56.6%* (47.2, 66.0)
曾使用生物製劑失敗	N = 71 15.6%	N = 64 60.9%	N = 66 68.8%	45.4%	53.3%
未失敗於生物製劑	N = 63 22.4%	N = 71 64.8%	N = 78 83.2%	42.4%	60.8%
組織學內視鏡黏膜改善 ^h	11.9%	35.0%	49.8%	23.8%* (14.8, 32.8)	37.3%* (27.8, 46.8)
曾使用生物製劑失敗 ⁺	5.2%	32.9%	47.6%	27.7%	42.4%
未失敗於生物製劑 ⁺	20.0%	36.9%	51.8%	16.9%	31.8%
組織學內視鏡黏膜緩解 ⁱ	4.7%	17.6%	19.0%	13.0%* (6.0, 20.0)	13.6%* (6.6, 20.6)



曾使用生物製劑失敗 ⁺	2.5%	17.2%	16.1%	14.7%	13.6%
未失敗於生物製劑 ⁺	7.5%	18.0%	21.6%	10.6%	14.2%
無排便急迫性	17.4%	56.1%	63.6%	38.7%* (28.9, 48.5)	45.1%* (35.5, 54.8)
無腹痛	20.8%	45.9%	55.3%	24.3%* (14.2, 34.5)	33.7%* (23.6, 43.9)

⁺ 「曾使用生物製劑失敗」的病人數在安慰劑、RINVOQ[®] 15 mg 及 30 mg 組分別是 81、71、73 人。「未失敗於生物製劑」的病人數在安慰劑、RINVOQ[®] 15 mg 及 30 mg 組分別是 68、77、81 人。

* $p < 0.001$ ，調整後的治療差異 (95% CI)

a 依據 aMS 判定：SFS ≤ 1 且不大於基準點，RBS = 0，ES ≤ 1 且不具易脆性

b ES ≤ 1 ，且不具易脆性

c 誘導治療結束時達到臨床緩解的病人，在第 52 週時具有 aMS 判定的臨床緩解

d 誘導治療結束時達到臨床緩解的病人，在第 52 週時具有 aMS 判定的臨床緩解

解，且第 52 週之前 ≥ 90 天未使用皮質類固醇

e 誘導期間具有內視鏡改善的病人維持內視鏡改善，ES ≤ 1 且不具易脆性

f ES 子項分數 = 0

g 誘導治療結束時達到臨床反應的病人，在第 52 週時具有 aMS 判定的臨床反應

h ES ≤ 1 且不具易脆性，Geboes 分數 ≤ 3.1 (表示 $< 5\%$ 的腺窩有嗜中性白血球浸潤、沒有腺窩破壞也沒有侵蝕、潰瘍或肉芽組織)

i ES = 0，Geboes 分數 < 2 (表示腺窩或固有層沒有嗜中性白血球，且嗜酸性白血球沒有增加、沒有腺窩破壞，也沒有侵蝕、潰瘍或肉芽組織)

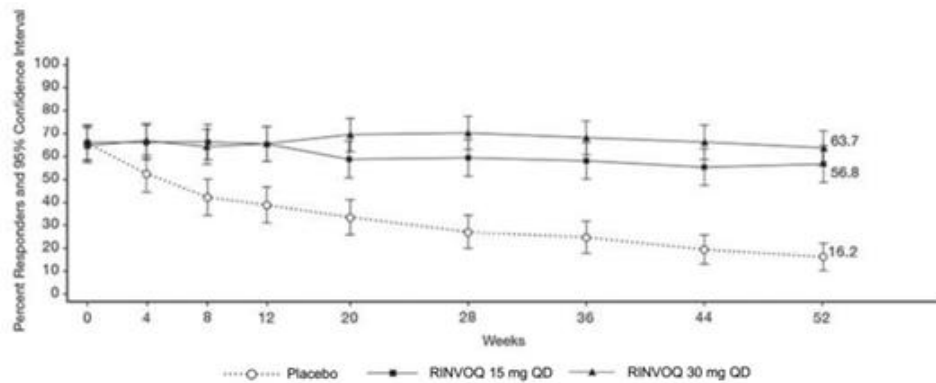
疾病活性及症狀

相較於安慰劑治療組，在誘導期間達到 aMS 判定之臨床緩解的病人，RINVOQ[®] 每日一次 15 mg 及 30 mg 治療組有顯著較高比例病人在第 52 週時仍維持緩解效果。

相較於安慰劑治療組，RINVOQ[®] 每日一次 15 mg 或 30 mg 治療組有顯著較高比例病人在第 52 週時沒有腹痛也沒有排便急迫性 (見表 27)。

臨床緩解的定義是部分 Mayo 分數 (由 SFS、RBS、PGA 組成) ≤ 2 ，且沒有子項分數 > 1 ；相較於安慰劑治療組，RINVOQ[®] 每日一次 15 mg 和 30 mg 治療組皆有較多病人在 52 週期間達到臨床緩解 (圖 9)。

圖 9：在維持試驗 UC-3 期間達到部分 Mayo 分數判定之臨床緩解的受試者比例



內視鏡和組織學評估

相較於安慰劑，在 UC-3 試驗接受 RINVOQ[®] 每日一次 15 mg 及 30 mg 治療的病人，第 52 週時達到內視鏡緩解的比例顯著較高。相較於安慰劑，在誘導期結束時達到內視鏡改善的病人中，接受 RINVOQ[®] 每日一次 15 mg 及 30 mg 治療的病人，第 52 週時仍維持內視鏡改善 (ES ≤1 且沒有易脆性) 的比例顯著較高 (見表 27)。

相較於安慰劑，接受 RINVOQ[®] 每日一次 15 mg 及 30 mg 治療的病人，第 52 週時達到組織學改善 (Geboes 分數自基準點減少) 的比例顯著較高 (42.8% 及 56.9% 相對於 20.6%)。

生活品質

相較於安慰劑組，接受 RINVOQ[®] 治療的病人在藉由發炎性腸道疾病問卷 (IBDQ) 的總分測量與健康相關生活品質方面的改善程度顯著較大且有具臨床意義的改善。這樣的改善在所有四個領域的得分都有觀察到：全身症狀(包括疲倦)、社會功能、情感功能及腸道症狀(包括腹痛及排便急迫性)。相較於安慰劑組，接受每日一次 RINVOQ[®] 45 mg 治療組在第 8 週時，相較於基準點的 IBDQ 總分變化在 UC-1 為 55.3 和 21.7；在 UC-2 為 52.2 和 21.1。在第 52 週時，相較於基準點的 IBDQ 總分改變在每日一次 RINVOQ[®] 15mg 治療組、RINVOQ[®] 30 mg 治療組及安慰劑組中分別為 49.2、58.9 及 17.9。

長期延伸試驗 (UC-4)

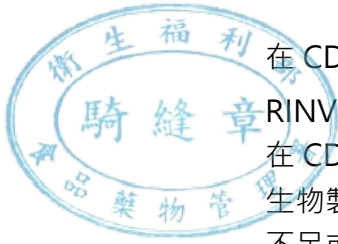
在 UC-3 試驗中治療一年時依據 adapted Mayo Score (aMS) 達到臨床緩解的病人，繼續於長期延伸試驗 (UC-4) 中接受相同劑量。治療共三年後，在 RINVOQ[®] 15 mg 和 30 mg 組分別有 78.6% (55/70) 及 84.3% (75/89) 的病人維持臨床緩解，64.7% (22/34) 及 74.1% (40/54) 的病人維持內視鏡緩解。生活品質的改善也維持至第三年。

12.6 克隆氏症

在三項多中心、雙盲、安慰劑對照的第 3 期臨床試驗評估 RINVOQ[®] 的療效及安全性，包括兩項誘導試驗 CD-1 (U-EXCEED) 和 CD-2 (U-EXCEL)，接著是一項 52 週的維持治療及長期延伸試驗 CD-3 (U-ENDURE)。共同主要評估指標為第 12 週 (CD-1 和 CD-2) 和第 52 週 (CD-3) 的臨床緩解及內視鏡反應。

納入的病人為年齡 18 至 75 歲，患有中度至重度活動性克隆氏症，定義為平均每日極軟便或稀便頻率 (SF) ≥ 4，及/或平均每日腹痛分數 (APS) ≥ 2，簡化克隆氏症內視鏡評分 (SES-CD) ≥ 6 或單一迴腸疾病簡化克隆氏症內視鏡評分 ≥ 4，由中央實驗室審查並排除狹窄部分。

誘導試驗 (CD-1 和 CD-2)



在 CD-1 和 CD-2 試驗中，1021 名病人 (分別為 495 和 526 人) 隨機分配至每日一次 RINVOQ® 45 mg 或是安慰劑治療 12 週，治療分配比例為 2:1。

在 CD-1 中，所有病人皆對一種或一種以上生物製劑治療反應不足或耐受不良 (曾使用生物製劑失敗)。前述病人中，61% (301/495) 曾對兩種或兩種以上生物製劑治療反應不足或耐受不良。

在 CD-2 中，45% (239/526) 的病人曾對一種或一種以上生物製劑治療反應不足或耐受不良 (曾使用生物製劑失敗)，55% (287/526) 的病人曾對生物製劑以外的傳統治療反應不足或無法耐受 (未曾使用生物製劑失敗)。

在 CD-1 及 CD-2 試驗的基準點，有 34% 及 36% 的病人接受皮質類固醇，7% 及 3% 的病人接受免疫調節劑，15% 及 25% 的病人接受胺基水楊酸。

這兩項試驗中，基準點時接受皮質類固醇的病人，在第 4 週時開始皮質類固醇減量方案。

這兩項試驗皆包含 12 週的延伸治療期，針對每日一次 RINVOQ® 45 mg 且在第 12 週時未達到 SF/APS 判定之臨床反應 (平均每日極軟便或稀便 SF 減少 $\geq 30\%$ 及/或平均每日 APS 減少 $\geq 30\%$ ，且兩者皆不大於基準點) 的病人，給予每日一次

RINVOQ® 30 mg。

臨床疾病活性及症狀

在 CD-1 和 CD-2 試驗中，接受 RINVOQ® 45 mg 治療的病人相較於安慰劑，第 12 週時達到臨床緩解之共同主要評估指標的比例顯著較高 (表 28)。在這兩項試驗中，相較於安慰劑治療組，RINVOQ® 45 mg 治療組有較高比例病人在第 2 週即達到臨床反應 100 (CR-100)，療效發揮時間較快 (表 28)。相較於安慰劑組，有較高比例病人在第 4 週時達到臨床緩解 (表 28)。

在 CD-1 和 CD-2 試驗中，相較於安慰劑組 (分別為 30% 和 43%)，接受 RINVOQ® 45 mg 治療的病人 (分別為 58% 和 71%) 在第 12 週時有較高的比例達到 SF/APS 判定明顯的臨床反應 (平均每日極軟便或稀便 SF 減少 $\geq 60\%$ 及/或平均每日 APS 減少 $\geq 35\%$ ，且兩者皆不大於基準點，或 SF/APS 定義的臨床緩解)。第 2 週時達到 SF/APS 判定明顯的臨床反應。

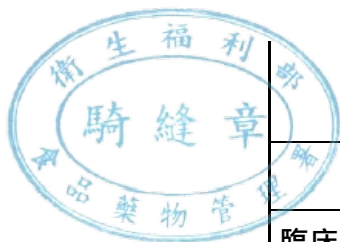
在這兩項試驗中，接受 RINVOQ® 45 mg 的病人相較於安慰劑，第 12 週時以 FACIT-F 分數測量的疲倦自基準點以來的改善幅度顯著較大。

內視鏡評估

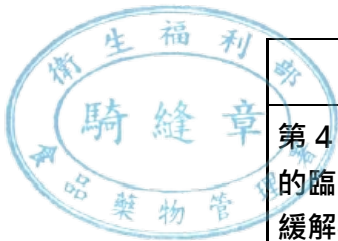
在 CD-1 和 CD-2 試驗中，接受 RINVOQ® 45 mg 治療的病人相較於安慰劑，第 12 週時達到內視鏡反應之共同主要評估指標的比例顯著較高 (表 28)。在 CD-1 和 CD-2 試驗中，相較於安慰劑組 (分別為 0% 和 5%)，接受 RINVOQ® 45 mg 治療的病人 (分別為 14% 和 19%) 有較高的比例達到簡化克隆氏症內視鏡評分 (SES-CD) 0-2 分。

表 28：在誘導治療試驗 CD-1 和 CD-2 中，達到主要及其他療效評估指標的病人比例

試驗	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	PBO N=171	RINVO Q®	治療差 異	PBO N=176	RINVOQ® 45 mg	治療差 異



		45 mg N=324	(95% CI)		N=350	(95% CI)
第 12 週共同主要評估指標						
臨床緩解 ^a	14%	40%	26% (19, 33) [*]	22%	51%	29% (21, 36) [*]
曾使用 生物製 劑失敗				N=78 14%	N=161 47%	33% (22, 44)
未曾失 敗於生 物製劑				N=98 29%	N=189 54%	26% (14, 37)
內視鏡 反應 ^b	4%	35%	31% (25, 37) [*]	13%	46%	33% (26, 40) [*]
曾使用 生物製 劑失敗				N=78 9%	N=161 38%	29% (19, 39)
未曾失 敗於生 物製劑				N=98 16%	N=189 52%	36% (25, 46)
第 12 週的其他評估指標						
CDAI 定 義的臨 床緩解 ^c	21%	39%	18% (10, 26) [*]	29%	49%	21% (13, 29) [*]
臨床反 應 (CR- 100) ^d	27%	51%	23% (14, 31) [*]	37%	57%	20% (11, 28) [*]
無皮質 類固醇 的臨床 緩解 ^{a,e}	N=60 7%	N=108 37%	30% (19, 41) [*]	N=64 13%	N=126 44%	33% (22, 44) [*]
內視鏡 緩解 ^f	2%	19%	17% (12, 22) [*]	7%	29%	22% (16, 28) [*]
黏膜癒 合 ^g	N=171 0%	N= 322 17%	17% (13, 21) ^{***}	N=174 5%	N=349 25%	20% (14, 25) ^{***}



早期療效評估指標						
第 4 週的臨床緩解 ^a	9%	32%	23% (17, 30)*	15%	36%	21% (14, 28)*
第 2 週的 CR-100 ^d	12%	33%	21% (14, 28)*	20%	32%	12% (4, 19)**

縮寫：PBO = 安慰劑

* $p < 0.001$ ，調整後的治療差異 (95% CI)

** $p < 0.01$ ，調整後的治療差異 (95% CI)

*** 名目 $p < 0.001$ RINVOQ[®] 與 PBO 比較，調整後的治療差異 (95% CI)

a 平均每日 SF ≤ 2.8 及 APS ≤ 1.0 ，且兩者皆不大於基準點

b SES-CD 相對於誘導治療試驗基準點下降 $> 50\%$ (若病人在誘導治療試驗基準點時 SES-CD 為 4 分，至少比誘導治療試驗基準點下降 2 分)

^c CDAI < 150

^d CDAI 相對於基準點至少減少 100 分

e 基準點時使用類固醇的病人中，停用類固醇並達到臨床緩解

f SES-CD ≤ 4 且相對於基準點至少減少 2 分，在個別變項的子分數也皆未 > 1

g 基準點時 SES-CD 潰瘍表面次指數 ≥ 1 的病人，SES-CD 潰瘍表面次指數為 0

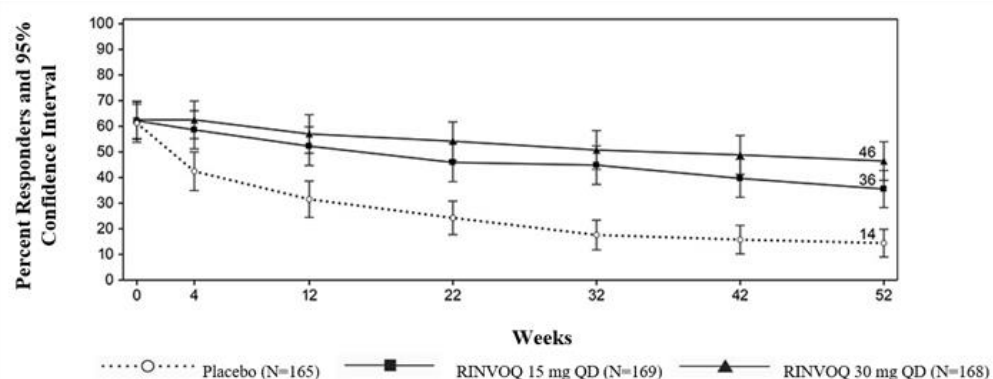
維持治療試驗 (CD-3)

CD-3 的療效分析評估 502 名在接受 12 週 RINVOQ[®] 每日一次 45 mg 誘導治療後達到 SF/APS 判定之臨床反應的病人。病人重新隨機分配接受每日一次 RINVOQ[®] 15 mg 或 30 mg 或安慰劑的維持治療，持續 52 週，總共至少治療 64 週。

臨床疾病活性及症狀

接受 RINVOQ[®] 15 mg 和 30 mg 治療的病人相較於安慰劑，第 52 週時達到臨床緩解之共同主要評估指標的比例顯著較高 (圖 10，表 29)。

圖 10：在維持治療試驗 CD-3 中達到臨床緩解的病人比例





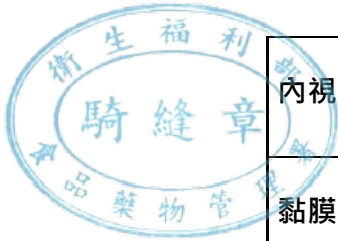
相較於安慰劑，接受 RINVOQ[®] 治療的病人有較高的比例在第 52 週時達到

SF/APS 判定明顯的臨床反應 (RINVOQ[®] 15 mg、RINVOQ[®] 30 mg 和安慰劑分別為 43%、55% 和 20%)。

接受 RINVOQ[®] 30 mg 的病人相較於安慰劑，第 52 週時以 FACIT-F 分數測量的疲倦自基準點以來的改善幅度顯著較大。

表 29：在維持治療試驗 CD-3 的第 52 週時，達到主要及其他療效評估指標的病人比例

治療組	PBO ⁺ N=165	RINVOQ [®] 15 mg N=169	RINVOQ [®] 30 mg N=168	治療差異 15 mg vs PBO (95% CI)	治療差異 30 mg vs PBO (95% CI)
共同主要評估指標					
臨床緩解 ^a	14%	36%	46%	22% (14, 30) [*]	32% (23, 40) [*]
曾使用生物 製劑失敗	N=126 9%	N=124 32%	N=127 43%	24% (14, 33)	34% (24, 44)
未曾失敗於 生物製劑	N=39 33%	N=45 44%	N=41 59%	12% (-9, 33)	26% (5, 47)
內視鏡反應 ^b	7%	28%	40%	21% (14, 28) [*]	34% (26, 41) [*]
曾使用生物 製劑失敗	N=126 4%	N=124 23%	N=127 39%	19% (11, 27)	35% (26, 44)
未曾失敗於 生物製劑	N=39 18%	N=45 40%	N=41 44%	22% (3, 41)	26% (7, 45)
其他評估指標					
CDAI 定義 的臨床緩解 ^c	15%	37%	48%	24% (15, 32) [*]	33% (24, 42) [*]
臨床反應 (CR-100) ^d	15%	41%	51%	27% (18, 36) [*]	36% (28, 45) [*]
無皮質類固 醇的臨床緩 解 ^{a,e}	14%	35%	45%	21% (13, 30) [*]	30% (21, 39) [*]
臨床緩解的 維持治療 ^{a,f}	N=101 20%	N=105 50%	N=105 60%	32% (20, 44) [*]	40% (28, 52) [*]



內視鏡緩解 ^g	5%	19%	29%	14% (8, 21) [*]	24% (16, 31) [*]
黏膜癒合 ^h	N=164 4%	N=167 13%	N=168 24%	10% (4, 16) ^{***}	21% (14, 27) ^{***}
深度緩解 ^{a,i}	4%	14%	23%	10% (4, 16) ^{**}	18% (11, 25) [*]

縮寫：PBO = 安慰劑

+ 安慰劑組包含誘導治療試驗結束時接受 RINVOQ[®] 45 mg 達到 SF/APS 判定之臨床反應並在維持治療開始時隨機分配接受安慰劑的病人。

^{*} p < 0.001，調整後的治療差異 (95% CI)

^{**} p < 0.01，調整後的治療差異 (95% CI)

^{***} 名目 p < 0.001 RINVOQ[®] 與 PBO 比較，調整後的治療差異 (95% CI)

^a 平均每日 SF ≤ 2.8 及 APS ≤ 1.0，且兩者皆不大於基準點

^b SES-CD 相對於誘導治療試驗基準點下降 > 50% (若病人在誘導治療試驗基準點時 SES-CD 為 4 分，至少比誘導治療試驗基準點下降 2 分)

^c CDAI < 150

^d CDAI 自基準點減少 ≥ 100 分

^e 52 週前持續 90 天未使用皮質類固醇，並達到臨床緩解。在誘導治療基準點時接受皮質類固醇的病人子族群中，第 52 週前持續 90 天未使用皮質類固醇並達到臨床緩解的比例為 RINVOQ[®] 15 mg 組 38% (N=63)、RINVOQ[®] 30 mg 組 38% (N=63)、安慰劑組 5% (N=61)

^f 定義為進入維持治療試驗時已達到臨床緩解的病人，在第 52 週時達到臨床緩解

^g SES-CD ≤ 4 且相對於基準點至少減少 2 分，在個別變項的次指數也皆未 > 1

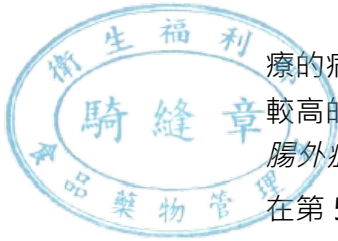
^h 基準點時 SES-CD 潰瘍表面次指數 ≥ 1 的病人，SES-CD 潰瘍表面次指數為 0

ⁱ 臨床緩解及內視鏡緩解

在 CD-1 和 CD-2 試驗中 (122 名病人)，第 12 週時對 RINVOQ[®] 誘導治療未達到 SF/APS 判定之臨床反應的病人，接受額外 12 週的每日一次 RINVOQ[®] 30 mg。這些病人中，53% 在第 24 週達到臨床反應。對於延長治療期有反應並持續接受 RINVOQ[®] 30 mg 維持治療的病人中，第 52 週時有 25% 達到臨床緩解，22% 達到內視鏡反應。

內視鏡評估

在 CD-3 試驗中，接受 RINVOQ[®] 15 mg 和 30 mg 治療的病人相較於安慰劑，第 52 週時達到內視鏡反應之共同主要評估指標的比例顯著較高 (表 29)。相較於安慰劑組 (3%)，接受 RINVOQ[®] 15 mg 和 30 mg 治療的病人 (分別為 11% 和 21%) 有較高的比例在第 52 週時達到 SES-CD 0-2 分。相較於安慰劑 (3%)，基準點時接受類固醇治



療的病人中，接受 RINVOQ® 15 mg 和 30 mg 治療的病人 (分別為 17% 和 25%) 有較高的比例在第 52 週時達到無皮質類固醇的內視鏡緩解。

腸外症狀緩解

在第 52 週時，相較於安慰劑 (15%)，接受 RINVOQ® 15 mg (25%) 治療的病人有較高的比例觀察到腸外症狀緩解，接受 RINVOQ® 30 mg (36%) 治療的病人比例顯著更高。

救援治療

在 CD-3 試驗中，維持治療期間顯示反應不足或失去反應的病人，符合接受 RINVOQ® 30 mg 救援治療的資格。在隨機分配至 RINVOQ® 15 mg 組並接受 RINVOQ® 30 mg 救援治療至少 12 週的病人中，開始救援後第 12 週時，有 84% 達到 SF/APS 判定的臨床反應，48% 達到臨床緩解。在隨機分配至安慰劑組並接受 RINVOQ® 30 mg 救援治療至少 12 週的病人中，開始救援後第 12 週時，有 88% 達到 SF/APS 判定的臨床反應，53% 達到臨床緩解。

健康相關生活品質結果

健康相關生活品質以發炎性腸道疾病問卷 (IBDQ)、簡式36 項健康問卷 (SF-36)、歐洲生活品質 5 面向視覺類比量表 (EQ-5D VAS)、工作生產力及活動障礙問卷-克隆氏症 (WPAI-CD) 和克隆氏症症狀嚴重程度 (CSS) 進行評估。

在 CD-1 和 CD-2 試驗中，接受 RINVOQ® 治療的病人相較於安慰劑，自基準點起的 IBDQ 總分、所有 IBDQ 領域分數 (包括腸道症狀、全身症狀、情感功能、社會功能)、SF-36 生理項目摘要 (PCS) 及心理項目摘要 (MCS) 分數、EQ-5D VAS，第 12 週時皆達到較大幅度的改善。在 CD-3 試驗中，接受 RINVOQ® 15 mg 和 30 mg 之病人的 IBDQ 總分、EQ-5D VAS 和 SF-36 MCS 分數，以及接受 RINVOQ® 30 mg 之病人的 SF-36 PCS 分數，其改善皆維持到第 52 週。

在 CD-1 和 CD-2 試驗中，接受 RINVOQ® 治療的病人相較於安慰劑，第 12 週時的工作障礙、整體工作障礙和活動障礙相較於基準點有較大改善；此外，CD-1 試驗中依 WPAI-CD 問卷評估錯過的工作時間也大幅減少。在 CD-3 試驗中，接受 RINVOQ® 15 mg 和 30 mg 治療之病人的活動障礙，其改善維持到第 52 週。

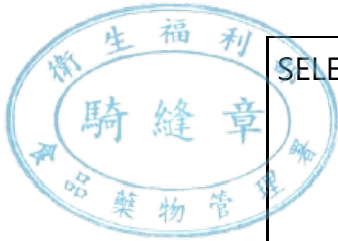
與 CD-1 和 CD-2 試驗中，第 12 週依 CSS 問卷評估自基準點起的克隆氏症相關症狀和睡眠影響方面，接受 RINVOQ® 治療的病人相較於安慰劑達到較大的改善。在 CD-3 試驗中，接受 RINVOQ® 15 mg 和 30 mg 治療之病人的改善皆維持到第 52 週。

12.7 無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎

RINVOQ® 每日一次 15 mg 的療效及安全性，已在一項隨機分配、雙盲、多中心、安慰劑對照試驗中評估，納入年滿 18 歲，依據巴斯僵直性脊椎炎疾病活性指數 (BASDAI) ≥ 4 、病人整體背痛分數評估 ≥ 4 及發炎客觀表徵，患有無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎病人做為評估對象 (表 30)。試驗包含長達 2 年的長期延伸期。

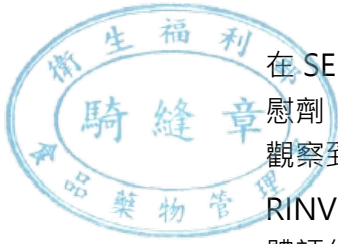
表 30：臨床試驗摘要

試驗名稱	族群 (n) ^a	治療組	重要結果指標
------	---------------------	-----	--------



SELECT-AXIS 2	NSAID-IR ^{b,c} (314)	• RINVOQ[®] 15 mg • 安慰劑	主要評估指標： • 第 14 週時的 ASAS40 第 14 週時的關鍵次要評估指標： • ASDAS-CRP • SPARCC MRI 分數 (骶髂關節) • BASDAI 50 • ASDAS 無活動性疾病 • 整體背痛 • 夜間背痛 • ASDAS 低疾病活性 • ASAS 部分緩解 • BASFI (功能) • AS 生活品質 • ASAS 健康指數 • ASAS20 • BASMI (脊柱活動度) • MASES (接骨點炎)
縮寫：ASAS40 = 國際僵直性脊椎炎學會評估改善 ≥40%；ASDAS-CRP = 僵直性脊椎炎疾病活性分數C 反應蛋白；BASDAI = 巴斯僵直性脊椎炎疾病活性指數；BASFI = 巴斯僵直性脊椎炎功能指數；NSAID = 非類固醇抗發炎藥物；SPARCC = 加拿大脊柱關節炎研究協會；MRI = 核磁共振造影 a 病人必須曾經由 C 反應蛋白 (CRP) 升高 (定義為 > 正常值上限) 證實有發炎表徵，及/或核磁共振造影 (MRI) 證實有骶髂關節炎，且沒有經放射影像確認的明確證據顯示骶髂關節結構損傷 b 對至少兩種 NSAID 反應不足，或對 NSAID 耐受不良或有禁忌症的病人 c 在基準點時，29.1% 的病人併用 csDMARD，32.9% 的病人對 bDMARD 治療反應不足或耐受不良			

臨床反應



在 SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) 試驗中，接受 RINVOQ® 15 mg 治療的病人相較於安慰劑，第 14 週時達到 ASAS40 反應的比例顯著較高 (表 30)。ASAS40 在第 2 週就可觀察到較高反應(圖11)。

RINVOQ® 15 mg 治療相較於安慰劑，第 14 週分析個別 ASAS 項目 (病人疾病活性整體評估、整體背痛評估、發炎和功能) 及其他疾病活性指標 (包括 BASDAI) 有更佳改善。

在評估的子群體中，不論性別、基準點 BMI、無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎症狀、基準點 hsCRP、經MRI確認之骶髂關節炎、及先前曾使用 bDMARD，RINVOQ® 15 mg 皆產生療效。

圖 11：達到 ASAS40 的病人百分比

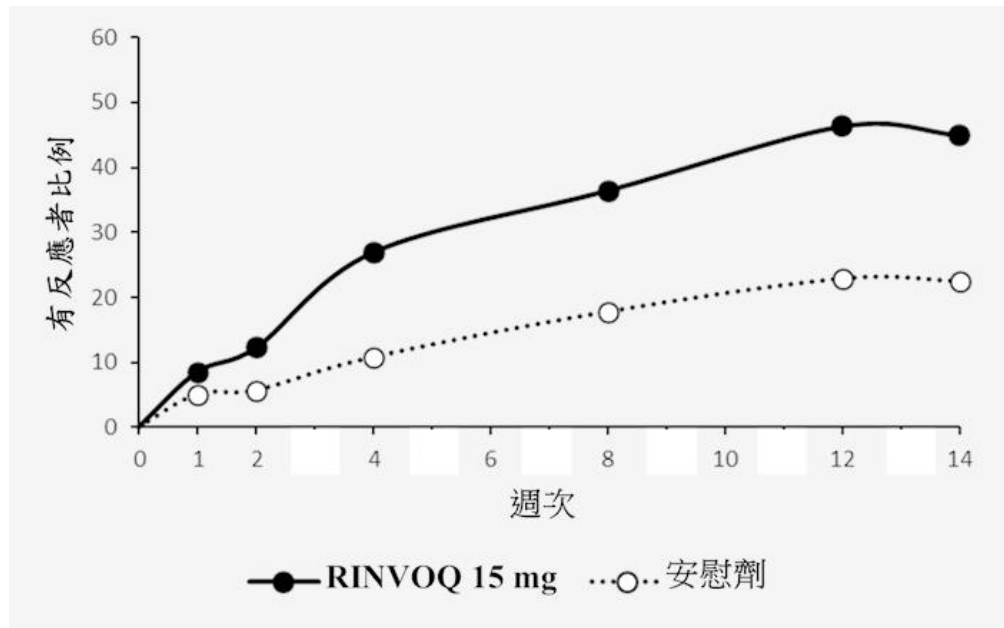
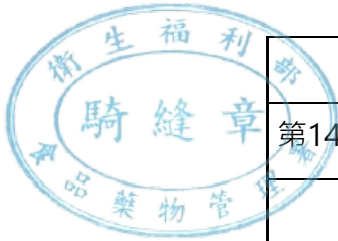


表31：SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) 的臨床反應

治療組	PBO	RINVOQ® 15mg
N	157	156
ASAS40・病人百分比 (95% CI) ^a		
第14週	22.5 (16.0, 29.1)	44.9 (37.1, 52.7)
Difference from placebo (95% CI)	22.2 (12.1, 32.3) ^b	
ASAS20・病人百分比 (95% CI) ^a		
第14週	48.3 (36.0, 51.5)	66.7 (59.3, 74.1) ^b
ASAS 部分緩解・病人百分比 (95% CI)		
第14週	7.6 (3.5, 11.8)	18.6 (12.5, 24.7) ^c

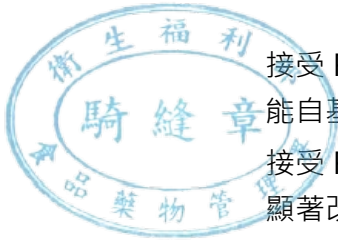


BASDAI 50 · 病人百分比 (95% CI)		
第14週	22.1 (15.5, 28.6)	42.3 (34.6, 50.1) ^b
ASDAS-CRP自基準點以來的變化 (95% CI)		
第14週	-0.71 (-0.85, -0.56)	-1.36 (-1.50, -1.21) ^b
ASDAS無活動性疾病 · 病人百分比 (95% CI)		
第14週	5.2 (1.7, 8.7)	14.1 (8.6, 19.6) ^c
ASDAS 低疾病活性 · 病人百分比 (95% CI)		
第14週	18.3 (12.2, 24.4)	42.3 (34.6, 50.1) ^b
ASAS20 (或 ASAS40) = 國際僵直性脊椎炎學會評估改善 ≥20% (或 ≥40%) ; ASDAS-CRP = 僵直性脊椎炎疾病活性分數 C 反應蛋白 ; BASDAI = 巴斯僵直性脊椎炎疾病活性指數 ; PBO = 安慰劑 ^a ASAS20 (ASAS40) 反應定義為4項領域 (病人整體、整體背痛、功能及發炎) 中 ≥3 項的改善幅度 ≥20% (≥40%)及自基準點以來的絕對改善幅度 ≥1 (≥2)單位(範圍從 0 至 10) · 其餘潛在領域未發生惡化 (定義為惡化程度 ≥20% 且 ASAS20 ≥1 單位 · 或定義為 ASAS40 惡化程度 > 0 單位) ^b 個別檢定 $p \leq 0.001$ (多重檢定之型一誤差控制) (RINVOQ [®] 相較於安慰劑) ^c 個別檢定 $p \leq 0.01$ (多重檢定之型一誤差控制) (RINVOQ [®] 相較於安慰劑) 對於二元評估指標 · 結果依據無反應者插補搭配多重插補法而得出。對於連續評估指標 · 結果依據混合模型重複測量分析的基準點以來最小均方變化而得出。		

表 32：第 14 週時的 ASAS 反應組成項目 (自基準點的平均變化)

治療組	PBO (N=157)	RINVOQ [®] 15 mg (N=156)
病人的疾病活性整體評估 ^a	-1.87	-2.89 ^d
整體背痛 ^a	-2.00	-2.91 ^c
BASFI ^a	-1.47	-2.61 ^c
發炎 ^b	-1.93	-3.05 ^d
結果依據混合模型重複測量分析的基準點以來最小均方變化而得出 ^a 數字評分量表 (NRS) : 0 = 最佳 · 10 = 最差 ^b BASDAI 問題 5 和 6 的平均 · 評估晨僵現象嚴重度和持續時間 : 0 = 最佳 · 10 = 最差 ^c 個別檢定 $p \leq 0.001$ (多重檢定之型一誤差控制) (RINVOQ [®] 相較於安慰劑) ^d nominal $p \leq 0.001$ (RINVOQ [®] 相較於安慰劑)		

生理功能反應及健康相關結果



接受 RINVOQ® 15 mg 治療的病人相較於安慰劑，第 14 週時以 BASFI 評估的生理功能自基準點以來顯著改善 (表 32)。

接受 RINVOQ® 15 mg 治療的病人相較於安慰劑，第 14 週時的整體背痛及夜間背痛顯著改善。

接受 RINVOQ® 15 mg 治療的病人相較於安慰劑，第 14 週時以僵直性脊椎炎生活品質 (ASQoL) 和 ASAS 健康指數測量的健康相關生活品質及整體健康狀況顯著改善。

發炎客觀指標

發炎表徵以 MRI 評估，包含 SPARCC 分數自基準點以來的變化。第 14 週時，接受 RINVOQ® 15 mg 治療的病人相較於安慰劑，觀察到骶髂關節發炎表徵顯著改善。

12.8 巨細胞動脈炎

RINVOQ® 每日一次 15 mg 的療效及安全性，已在 SELECT-GCA 這一項第 3 期、隨機分配、雙盲、多中心、安慰劑對照的試驗中，以年齡為 50 歲以上且新發生巨細胞動脈炎或復發的病人進行評估。SELECT-GCA 是一項為期 52 週的試驗，共計 428 位病人按 2:1:1 的比例隨機分配，每日一次使用 RINVOQ® 15 mg、upadacitinib 7.5 mg 或安慰劑。所有的病人皆接受背景皮質類固醇治療。RINVOQ® 15 mg 和 upadacitinib 治療組遵循預先指定的皮質類固醇劑量逐步減量方案，目標為第 26 週前達到 0 mg，安慰劑治療組則遵循預先指定的皮質類固醇劑量逐步減量方案，目標為第 52 週前達到 0 mg。主要的療效評估指標為第 52 週時，達到持續緩解的病人比例，定義為自第 12 週至第 52 週未出現巨細胞動脈炎的徵兆與症狀，且遵從試驗計畫書規定的皮質類固醇劑量逐步減量方案。試驗包括 52 週延伸研究期，整個試驗期間最多達 2 年。

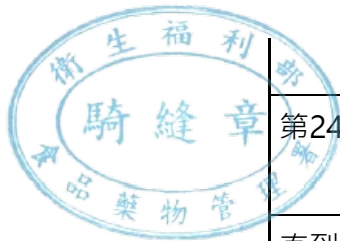
臨床反應

相較於安慰劑併用 52 週皮質類固醇劑量逐步減量組，RINVOQ® 15 mg 併用 26 週皮質類固醇劑量逐步減量組在第 52 週時已無需使用皮質類固醇且達到持續緩解，顯示具有較好的療效表現 (表 33)。

子群體 (性別、年齡、種族、先前使用過 IL-6 抑制劑、新發生巨細胞動脈炎或復發、基準點皮質類固醇劑量及無論是否伴隨風濕性多發性肌痛症之巨細胞動脈炎) 的治療效果，與整體試驗族群的結果一致。

表 33: SELECT-GCA 試驗的臨床反應

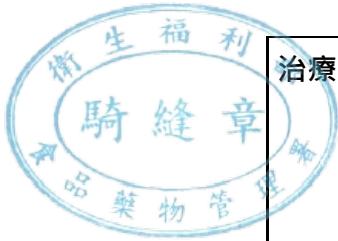
治療組	PBO + 52週皮質類固醇劑量逐步減量 N= 112	RINVOQ® 15 mg + 26週皮質類固醇劑量逐步減量 N= 209	治療差異 (95% CI)
第52週持續緩解 ^a	29.0%	46.4%	17.1% ^e (6.3, 27.8)
第52週持續完全緩解 ^b	16.1%	37.1%	20.7% ^f (11.3, 30.2)
第52週完全緩解 ^c	19.6%	50.2%	30.3% ^f



			(20.4, 40.2)
第24週完全緩解 ^c	36.1%	57.2%	20.8% ^f (9.7, 31.9)
直到第52週的首次 GCA急性發作時間 ^d			0.57 ^{e,g} (0.399, 0.826)
直到第52週發生一 次以上GCA急性發 作的病人 ^d	55.6%	34.3%	0.47 ^{e,h} (0.29, 0.74)
縮寫：ESR = 紅血球沉降速率；GCA = 巨細胞動脈炎；hsCRP = 高敏感度 C 反應蛋白；PBO = 安慰劑 a. 持續緩解定義為，自第12週至第52週，未出現GCA的徵兆與症狀，且遵從試驗計畫書規定的皮質類固醇劑量逐步減量方案 b. 持續完全緩解定義為，自第12週至第52週，未出現GCA的徵兆與症狀；自第12週至第52週，ESR回復正常範圍(≤ 30 mm/hr；如果ESR > 30 mm/hr，且升高並非由於GCA所致，仍符合此條件)；自第12週至第52週，hsCRP回復正常範圍至< 1 mg/dL，且未升高至≥ 1 mg/dL(連續2次回診)，且遵從試驗計畫書規定的皮質類固醇劑量逐步減量方案 c. 完全緩解定義為，未出現GCA的徵兆與症狀，ESR回復正常範圍(至≤ 30 mm/hr；如果ESR > 30 mm/hr且升高並非由於GCA所致，仍符合此條件)，hsCRP回復正常範圍至< 1 mg/dL，且遵從試驗計畫書規定的皮質類固醇劑量逐步減量方案 d. GCA急性發作定義為，事件中出現GCA復發的徵兆或症狀，或ESR測量值 > 30 mm/hr(由於GCA所致)，且需要增加皮質類固醇的劑量，僅限符合下列3項條件，才可認定為無急性發作：未出現GCA復發的徵兆與症狀，ESR回復正常範圍，且皮質類固醇劑量未增加。如果受試者的評估結果未符合這3項條件，視為基準點時發生GCA急性發作。首次GCA急性發作時間從符合上述三項條件的時間點起算。符合上述3項條件但從未發生GCA急性發作的受試者，資料截止時間為最後一次評估時 e. $p \leq 0.01$ f. $p \leq 0.001$ g. 危險比 h. 勝算比			

相較於安慰劑併用52週皮質類固醇劑量逐步減量組，RINVOQ[®] 15 mg併用26週皮質類固醇劑量逐步減量治療組在第52週時達到持續完全緩解的各項構成條件皆有改善(表34)。

表34：第52週持續完全緩解的構成條件



治療組	PBO + 52 週皮質類固醇劑量逐步減量 N= 112	RINVOQ [®] 15 mg + 26 週皮質類固醇劑量逐步減量 N= 209
未發生GCA的表徵和症狀 a	29.8%	46.3%
ESR回復正常範圍b	23.8%	47.0%
hsCRP回復正常範圍c	25.0%	52.6%
遵從試驗計畫書規定的皮質類固醇劑量逐步調降方案	39.3%	58.4%
縮寫：ESR = 紅血球沉降速率；GCA = 巨細胞動脈炎；hsCRP = 高敏感度 C 反應蛋白；PBO = 安慰劑 a. 自第12週至第52週，無GCA徵兆或症狀記錄的病人 b. 自第12週至第52週，ESR 至 ≤ 30 mm/hr (如果 ESR > 30 mm/hr，且升高並非由於GCA所致，仍符合此條件) c. 自第12週至第52週，hsCRP < 1 mg/dL，且未升高至 ≥ 1 mg/dL (連續 2 次回診)		

累積皮質類固醇暴露量

相較於安慰劑併用52 週皮質類固醇劑量逐步減量治療組，RINVOQ[®] 15 mg 併用26 週皮質類固醇劑量逐步減量治療組在第 52 週時，累積皮質類固醇暴露量顯著較低(中位數分別為1615.0 mg 及2882.0 mg)。相較於安慰劑組，至第 52 週時，RINVOQ[®] 15 mg 治療組超出試驗計畫書定義的中位累積皮質類固醇暴露量較低(分別為 20.0 mg 及 512.5 mg)。

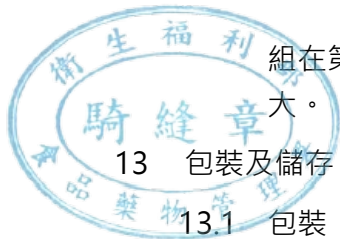
巨細胞動脈炎急性發作

相較於接受安慰劑併用52 週皮質類固醇劑量逐步減量治療組，RINVOQ[®] 15 mg 併用26 週皮質類固醇劑量逐步減量治療組直到第 52 週時，發生至少一次巨細胞動脈炎急性發作的病人比例顯著較低。此外，依據首次急性發作時間的測量結果，相較於安慰劑併用52 週皮質類固醇劑量逐步減量治療組，RINVOQ[®] 15 mg 併用26 週皮質類固醇劑量逐步減量治療組至第 52 週時，急性發作的風險顯著較低 (表33)。

健康相關結果

倦怠採用 FACIT-疲勞分數評估。相較於安慰劑併用52 週皮質類固醇劑量逐步減量治療組，RINVOQ[®] 15 mg 併用26 週皮質類固醇劑量逐步減量治療組在第 52 週時，FACIT-倦怠分數自基準點的改善幅度顯著較大。

健康相關生活品質採用SF-36 (健康調查簡表)來評估。相較於安慰劑併用 52 週皮質類固醇劑量逐步減量治療組，RINVOQ[®] 15 mg 併用26 週皮質類固醇劑量逐步減量治療



組在第 52 週時，SF-36 (健康調查簡表)生理項目摘要分數自基準點的改善幅度顯著較大。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

本品為鋁箔片包裝。

每片日曆鋁箔片包含7錠，每個包裝內含28錠。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

30°C以下儲存。

存放在原始的鋁箔片中，以防止受潮。

15 其他

譯自CCDS V20 [CCDS05200525]

製造廠

次級包裝廠：裕利股份有限公司 桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

分包裝廠: AbbVie S.r.L.

S.R. 148 Pontina, Km 52 SNC-Campoverde di Aprilia, 04011 Aprilia (LT), Italy

製造廠：AbbVie Ireland NL B.V. Manorhamilton Road, Sligo, Ireland

藥商

瑞士商艾伯維藥品有限公司台灣分公司

臺北市中山區遼寧街179號17及19樓