

核准日期：2022年02月18日

修改日期：2022年03月22日

2022年03月29日

2022年12月21日

2023年02月14日

2023年06月30日

年 月 日

## 乌帕替尼缓释片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

**警告：严重感染、死亡、恶性肿瘤、主要心血管不良事件和血栓形成**

### 严重感染

接受本品治疗的患者发生严重感染的风险增加，可能导致住院或死亡（见【**注意事项**】和【**不良反应**】）。大多数发生这些感染的患者正在同时服用免疫抑制剂，如甲氨蝶呤或糖皮质激素。

如发生严重感染，请暂停本品治疗，直至感染得到控制。

报告的感染包括：

- 活动性结核病，可能表现为肺部或肺外疾病。在使用本品之前和治疗期间，应对患者进行潜伏性结核检测。在使用本品之前，应考虑对潜伏性感染进行治疗。
- 侵袭性真菌感染，包括隐球菌病和肺孢子虫病。
- 细菌、病毒、包括带状疱疹、以及机会性病原体引起的其他感染。

慢性或复发性感染患者开始治疗之前，应仔细考虑使用本品治疗的风险和获益。

在接受本品治疗期间和之后，应密切监测患者的感染体征和症状，包括在开始治疗前潜伏性结核感染检测阴性的患者中可能发生的结核病（见【**注意事项**】）。

### 死亡

在一项大型、随机、上市后安全性研究中，在至少有一项心血管风险因素的50岁及以上类风湿关节炎（RA）患者中，对另一个Janus激酶（JAK）抑制剂托法替布与肿瘤坏死因子（TNF）抑制剂进行比较，观察到该JAK抑制剂的全因死亡率（包括心血管猝死）更高（见【**注意事项**】）。

### 恶性肿瘤

在接受本品治疗的患者中观察到淋巴瘤和其他恶性肿瘤。在接受另一个JAK抑制剂托法替布治疗的RA患者中，观察到恶性肿瘤（不包括非黑色素瘤皮肤癌[NMSC]）的发生率高于接受TNF抑制剂治疗的患者。目前或既往吸烟的患者

的风险增加更高（见【注意事项】）。

#### 主要心血管不良事件

在至少有一项心血管风险因素且接受另一个 JAK 抑制剂托法替布治疗的 50 岁及以上 RA 患者中，观察到主要心血管不良事件（MACE）（定义为心血管源性死亡、心肌梗死及卒中）发生率高于接受 TNF 抑制剂治疗的患者。目前或既往吸烟的患者风险增加更高。出现过一次心肌梗死或卒中的患者应停用本品（见【注意事项】）。

#### 血栓形成

在接受 JAK 抑制剂治疗炎性病征的患者中有发生血栓形成，包括深静脉血栓形成、肺栓塞和动脉血栓形成。其中许多不良事件为严重不良事件，有些可导致死亡。在至少有一项心血管风险因素并接受另一个 JAK 抑制剂托法替布治疗的 50 岁及以上 RA 患者中，观察到血栓形成发生率高于接受 TNF 抑制剂治疗的患者。有风险的患者应避免使用本品。有血栓形成症状的患者应停用本品并及时进行评估（见【注意事项】）。

### 【药品名称】

通用名称：乌帕替尼缓释片

商品名称：瑞福（英文：RINVOQ）

英文名称：Upadacitinib Sustained-release Tablets

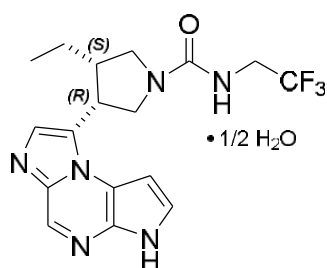
汉语拼音：Wupatini Huanshipian

### 【成份】

本品活性成份为乌帕替尼。

化学名称：(3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-1-甲酰胺水合物（2:1）。

化学结构式：



分子式：C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O·½H<sub>2</sub>O

分子量：389.38

辅料包括：微晶纤维素、羟丙甲纤维素、甘露醇、酒石酸、胶态二氧化硅、硬脂酸镁，薄膜包衣辅料包括：聚乙烯醇、聚乙二醇、滑石粉、二氧化钛(E171)、氧化铁黑(E172)(仅 15 mg 规格)、氧化铁红(E172)、氧化铁黄(E172)(仅 45mg 规格)

### 【性状】

本品为紫色(15mg 规格)或红色(30mg 规格)或黄色至斑驳黄色(45mg 规格)椭圆形双凸面薄膜衣片，除去包衣后显白色至类白色至浅黄色至灰褐色至浅棕色，并且可能出现色斑。

### 【适应症】

#### 特应性皮炎

本品适用于对其他系统治疗(如激素或生物制剂)应答不佳或不适宜上述治疗的成人和 12 岁及以上青少年的难治性、中重度特应性皮炎患者。

使用限制：不建议将本品与其他 JAK 抑制剂、生物免疫调节剂或其他免疫抑制剂联合使用。

#### 类风湿关节炎

本品适用于对一种或多种 TNF 抑制剂应答不佳或不耐受的中重度活动性类风湿关节炎成人患者。

使用限制：不建议将本品与其他 JAK 抑制剂、生物制剂 DMARDs 或强效免疫抑制剂如硫唑嘌呤和环孢素联合使用。

#### 银屑病关节炎

本品适用于对一种或多种改善病情抗风湿药(DMARD)应答不佳或不耐受的活动性银屑病关节炎成人患者。本品可与甲氨蝶呤(MTX)联用。

#### 溃疡性结肠炎

本品适用于治疗对一种或多种 TNF 抑制剂应答不佳或不耐受或禁忌的中度

至重度活动性溃疡性结肠炎成人患者。

使用限制：不建议将本品与其他 JAK 抑制剂、溃疡性结肠炎的生物治疗或强效免疫抑制剂（如硫唑嘌呤和环孢素）联合使用。

### 克罗恩病

本品适用于治疗对一种或多种 TNF 抑制剂应答不佳或不耐受或禁忌的中度至重度活动性克罗恩病成人患者。

使用限制：不建议将本品与其他 JAK 抑制剂、克罗恩病的生物治疗或强效免疫抑制剂（如硫唑嘌呤和环孢素）联合使用。

### 放射学阴性中轴型脊柱关节炎（nr-axSpA）

本品适用于对非甾体抗炎药（NSAID）应答不佳且存在客观炎症征象（表现为 C 反应蛋白[CRP]升高和/或磁共振成像[MRI]异常）的活动性放射学阴性中轴型脊柱关节炎成人患者。

使用限制：不建议本品与其他 JAK 抑制、生物类 DMARD 或强效免疫抑制剂（如硫唑嘌呤和环孢素）联合使用。

### 强直性脊柱炎（AS，放射学阳性中轴型脊柱关节炎）

本品适用于对一种或多种 TNF 抑制剂应答不佳或不耐受的活动性强直性脊柱炎成人患者。

使用限制：不建议本品与其他 JAK 抑制剂、生物类 DMARD 或强效免疫抑制剂（如硫唑嘌呤和环孢素）联合使用。

### **【规格】**

按  $C_{17}H_{19}F_3N_6O$  计（1）15 mg（2）30mg（3）45mg

### **【用法用量】**

乌帕替尼治疗应由具有本品适应症诊断和治疗经验的医生发起，并在其指导下使用。

### **用量**

## 特应性皮炎

### 12 岁及以上且体重 $\geq$ 40 kg 的儿童和不超过 65 岁的成人

起始剂量为 15 mg 每日一次。如果应答不佳，考虑将剂量增加至 30 mg 每日一次。如果 30 mg 剂量未达到充分应答，则停用本品。应使用所需的最低有效剂量以维持应答。

尚未在体重低于 40 kg 的青少年中研究本品的安全有效性。

### 65 岁及以上的成人

推荐的剂量为 15 mg 每日一次。

年龄 $\geq$ 75 岁患者的数据有限。

## 类风湿关节炎

推荐剂量为 15 mg 每日一次。

## 银屑病关节炎

推荐剂量为 15 mg 每日一次。

## 溃疡性结肠炎

### 诱导治疗

推荐本品用于诱导治疗的剂量为每日一次，每次 45 mg，持续 8 周。

### 维持治疗

推荐本品用于维持治疗的剂量为每日一次，每次 15 mg。对于难治性、重度或广泛性疾病患者，可考虑使用 30 mg 每日一次的维持剂量。如果 30 mg 剂量治疗应答不佳，则停用本品。使用维持应答所需的最低有效剂量。

## 克罗恩病

### 诱导治疗

推荐本品用于诱导治疗的剂量为每日一次，每次 45 mg，持续 12 周。

### 维持治疗

推荐本品用于维持治疗的剂量为每日一次，每次 15 mg。对于难治性、重度或广泛性疾病患者，可考虑使用 30 mg 每日一次的维持剂量。如果 30 mg 剂量治疗应答不佳，则停用本品。使用维持应答所需的最低有效剂量。

### 放射学阴性中轴型脊柱关节炎

推荐剂量为 15 mg 每日一次。

### 强直性脊柱炎

推荐剂量为 15 mg 每日一次。

### 肾功能损害或重度肝功能损害患者

#### 肾功能损害

#### 特应性皮炎

轻度或中度肾功能损害患者不需要调整剂量。乌帕替尼在重度肾功能损害患者中应用的数据有限（见【临床药理】）。重度肾功能损害患者应谨慎使用乌帕替尼 15 mg 每日一次。重度肾功能损害患者不推荐使用乌帕替尼 30 mg 每日一次。尚未在终末期肾病受试者中研究乌帕替尼。

### 类风湿关节炎、银屑病关节炎、放射学阴性中轴型脊柱关节炎和强直性脊柱炎

轻度或中度肾功能损害患者不需要调整剂量，重度肾功能损害患者应谨慎使用乌帕替尼 15 mg 每日一次。

#### 溃疡性结肠炎

重度肾功能损害（eGFR 15 至 < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）患者的推荐剂量为：

- 诱导治疗：每日一次，每次 30 mg，持续 8 周。
- 维持治疗：每日一次，每次 15 mg。

轻度或中度肾功能损害（eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）患者无需调整剂量。

对于终末期肾脏疾病（eGFR < 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）患者，不建议使用本品。

#### 克罗恩病

重度肾功能损害（eGFR 15 至 < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）患者的推荐剂量为：

- 诱导治疗：每日一次，每次 30 mg，持续 12 周。
- 维持治疗：每日一次，每次 15 mg。

轻度或中度肾功能损害（eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）患者无需调整剂量。

对于终末期肾脏疾病（eGFR < 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）患者，不建议使用本品。

### 肝功能损害

不应在重度肝功能损害（Child-Pugh C）患者中使用本品（见【禁忌】）。

### 类风湿关节炎、银屑病关节炎、特应性皮炎、放射学阴性中轴型脊柱关节炎和强直性脊柱炎

轻度（Child - Pugh A）或中度肝功能损害患者（Child-Pugh B）无需调整剂量（见【临床药理】）。

### 溃疡性结肠炎

轻度至中度肝功能损害（Child-Pugh A 或 B）患者的推荐剂量为：

- 诱导治疗：每日一次，每次 30 mg，持续 8 周
- 维持治疗：每日一次，每次 15 mg

### 克罗恩病

轻度至中度肝功能损害（Child-Pugh A 或 B）患者的推荐剂量为：

- 诱导治疗：每日一次，每次 30 mg，持续 12 周
- 维持治疗：每日一次，每次 15 mg

### 药物相互作用导致的剂量调整

### 类风湿关节炎、银屑病关节炎、特应性皮炎、放射学阴性中轴型脊柱关节炎和强直性脊柱炎

接受 CYP3A4 强抑制剂治疗的患者中，推荐剂量为 15 mg 每日一次（见【药物相互作用】）。

### 溃疡性结肠炎

接受 CYP3A4 强抑制剂的溃疡性结肠炎患者中的推荐剂量（见【药物相互作用】）：

- 诱导治疗：每日一次，每次 30 mg，持续 8 周
- 维持治疗：每日一次，每次 15 mg

### 克罗恩病

接受 CYP3A4 强抑制剂的克罗恩病患者中的推荐剂量（见【药物相互作用】）：

- 诱导治疗：每日一次，每次 30 mg，持续 12 周
- 维持治疗：每日一次，每次 15 mg

### 用法

本品可以与或不与食物一起服用，在一天中的任何时间服用均可。本品应整片吞服，不应掰开、压碎或咀嚼，以确保给予完整剂量。

### 起始给药

不建议绝对淋巴细胞计数（ALC）小于 500 个细胞/mm<sup>3</sup>、绝对中性粒细胞计数（ANC）小于 1000 个细胞/mm<sup>3</sup> 或血红蛋白水平低于 8 g/dL 的患者开始使用本品治疗。（见【注意事项】及【不良反应】）。

### 暂停给药

如果患者发生严重感染，应暂停本品治疗，直至感染得到控制。

若出现表 1 中所述的实验室检查异常，可能需要暂停给药并进行相应处理。

**表 1 实验室检查和监测指引**

实验室检查指标	措施	监测指引
中性粒细胞绝对计数（ANC）	如果 ANC < 1000 个细胞/mm <sup>3</sup> ，应暂停给药，待 ANC 恢复至 1000 个细胞/mm <sup>3</sup> 及以上，可以重新开始给药。	在基线和治疗开始后不晚于 12 周时进行评估。此后根据个体患者管理进行评估。



淋巴细胞绝对计数 (ALC)	如果 ALC<500 个细胞/mm <sup>3</sup> , 应暂停给药, 待 ALC 恢复至 500 个细胞/mm <sup>3</sup> 及以上, 可以重新开始给药。	
血红蛋白 (Hb)	如果 Hb<8 g/dL, 应暂停给药, 待 Hb 恢复至 8 g/dL 及以上, 可以重新开始给药。	
肝脏转氨酶	如果怀疑出现药物诱导的肝损伤, 应暂停给药。	应按照患者常规管理, 在基线以及基线之后评估。
血脂	应按照高脂血症的国际临床指南对患者进行管理。	治疗开始后 12 周评估, 之后按照高脂血症临床指南监测

### 联合局部外用治疗 (对特应性皮炎)

本品可与或不与局部外用糖皮质激素合并使用。局部外用钙调磷酸酶抑制剂可用于面部、颈部、间擦部位和生殖器等敏感区域。

### 【不良反应】

以下具有临床意义的不良反应也描述于说明书其他位置:

- 严重感染 (见【注意事项】)
- 死亡 (见【注意事项】)
- 恶性肿瘤和淋巴增生性疾病 (见【注意事项】)
- 主要心血管不良事件 (见【注意事项】)
- 血栓形成 (见【注意事项】)
- 超敏反应 (见【注意事项】)
- 胃肠穿孔 (见【注意事项】)
- 实验室检查异常 (见【注意事项】)

### 临床试验经验

#### 特应性皮炎患者中的不良反应

在 3 项 3 期 (MEASURE UP 1、MEASURE UP 2 和 AD UP) 和 1 项 2b 期 (AD-4) 随机、双盲、安慰剂对照、多中心试验评价了乌帕替尼在中重度特应性皮炎患者中的安全性。大多数患者为白人 (68%) 和男性 (57%), 平均年龄为 34 岁 (范

围为 12-75 岁)，13% 的患者为 12 至 <18 岁。在这 4 项试验中，2612 例患者接受了乌帕替尼 15 mg 或 30 mg 口服给药每日一次治疗，联合或不联合外用糖皮质激素（TCS）。

在 3 期临床试验（MEASURE UP 1、MEASURE UP 2 和 AD UP）中，共有 1239 例患者接受了乌帕替尼 15 mg，其中 791 例患者暴露至少 1 年，1246 例患者接受了乌帕替尼 30 mg，其中 826 例患者暴露至少 1 年。

试验 MEASURE UP 1、MEASURE UP 2 和 AD-4 比较了至第 16 周乌帕替尼单药治疗与安慰剂的安全性。试验 AD UP 比较了至第 16 周乌帕替尼+ TCS 与安慰剂 + TCS 的安全性。

#### 第 0-16 周（试验 MEASURE UP 1, MEASURE UP 2, AD UP 和 AD-4）

在联合和不联合 TCS 的乌帕替尼试验（试验 MEASURE UP 1, MEASURE UP 2, AD UP 和 AD-4）中，至第 16 周，乌帕替尼 15 mg、30 mg 和安慰剂组因不良反应而终止治疗的患者比例分别为 2.3%、2.9% 和 3.8%。表 2 总结了治疗的前 16 周中乌帕替尼 15 mg 或 30 mg 组发生率至少为 1% 的不良反应。

**表 2：≥1% 接受乌帕替尼 15 mg 或 30 mg 治疗的特应性皮炎患者报告的不良反应**

不良反应	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
	n=902 (%)	n=899 (%)	n=906 (%)
上呼吸道感染(URTI)*	17	23	25
痤疮**	2	10	16
单纯疱疹***	2	4	8
头痛	4	6	6
血肌酸磷酸激酶升高	2	5	6
咳嗽	1	3	3
超敏反应****	2	2	3
毛囊炎	1	2	3
恶心	1	3	3
腹痛*****	1	3	2
发热	1	2	2
体重增加	1	2	2
带状疱疹*****	1	2	2
流行性感冒	<1	2	2
疲乏	1	1	2
中性粒细胞减少症	<1	1	2
肌痛	1	1	2
流感样疾病	1	1	2

缩略语：UPA=乌帕替尼；PBO=安慰剂  
\*包括：喉炎、病毒性喉炎、鼻咽炎、口咽疼痛、咽脓肿、咽炎、链球菌性咽炎、咽扁桃体炎、呼吸道感染、呼吸道病毒感染、鼻炎、鼻喉炎、鼻窦炎、扁桃体炎、细菌性扁桃体炎、上呼吸道感染、病毒性咽炎、病毒性上呼吸道感染  
\*\*包括：痤疮和痤疮样皮炎  
\*\*\*包括：生殖器疱疹、生殖器单纯疱疹、疱疹性皮炎、眼部疱疹、单纯疱疹、鼻疱疹、眼单纯疱疹、疱疹病毒感染、口腔疱疹  
\*\*\*\*包括：速发严重过敏反应、过敏性休克、血管性水肿、全身性剥脱性皮炎、药物超敏反应、眼睑水肿、面部水肿、超敏反应、眶周肿、咽部肿胀、面肿、中毒性皮炎、I型超敏反应、荨麻疹  
\*\*\*\*\*包括：腹痛和上腹痛  
\*\*\*\*\*包括：带状疱疹和水痘

至第 16 周，乌帕替尼 15 mg 和/或 30 mg 组中<1%的患者报告且发生率高于安慰剂组的其他不良反应包括贫血、口腔念珠菌病、感染性肺炎、非黑色素瘤皮肤癌和视网膜剥离不良事件。

至第 52 周，乌帕替尼的安全性特征与第 16 周观察到的安全性特征基本一致。

总体而言，在接受乌帕替尼治疗的 AD 患者中观察到的安全性特征与 RA 患者中观察到的安全性特征相似。在 AD 患者中报告的其他特异性不良反应包括疱疹性湿疹/ Kaposi 水痘样皮疹。

#### *疱疹性湿疹/ Kaposi 水痘样皮疹*

安慰剂对照期（16 周）：4 例接受安慰剂治疗的患者（1.6/100 患者-年）、6 例接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者（2.2/100 患者-年）和 7 例接受乌帕替尼 30 mg 治疗的患者（2.6/100 患者-年）报告了疱疹性湿疹。

12 个月暴露量（第 0-52 周）：18 例接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者（1.6/100 患者-年）和 17 例接受乌帕替尼 30 mg 治疗的患者（1.5/100 患者-年）报告了疱疹性湿疹。

#### **类风湿关节炎患者中的不良反应**

总计 3833 例类风湿关节炎患者在 3 期临床研究中接受了乌帕替尼治疗，其中 2806 例患者暴露于乌帕替尼的时间至少达到 1 年。

根据研究设计不同，最早从第 12 周开始，患者可以继续原来的治疗，或者由安慰剂转换为乌帕替尼 15 mg，或者从活性对照药或安慰剂转换为乌帕替尼挽救治疗。

总计 2630 例患者接受了至少 1 剂乌帕替尼 15 mg 治疗，其中 1860 例暴露至少 1 年。研究 RA-I、RA-II、RA-III 和 RA-V 中，1213 例患者接受了至少 1 剂乌

帕替尼 15 mg 治疗，其中 986 例的暴露时间至少为 1 年，1203 例患者接受了至少 1 剂乌帕替尼 30 mg，其中 946 例患者的暴露时间至少为 1 年。

**表 3 在安慰剂对照研究中接受乌帕替尼 15 mg 治疗的类风湿关节炎患者中报告率≥1%的不良反应**

不良反应	PBO	UPA 15 mg
	n=1042 (%)	n=1035 (%)
上呼吸道感染 (URTI) *	9.5	13.5
恶心	2.2	3.5
咳嗽	1.0	2.2
发热	0	1.2
缩略语：UPA=乌帕替尼；PBO=安慰剂 *URTI 包括急性鼻窦炎、喉炎、鼻咽炎、口咽疼痛、咽炎、咽扁桃体炎、鼻炎、鼻窦炎、扁桃体炎、病毒性上呼吸道感染		

到第 12 周时，乌帕替尼 15 mg 组患者中的不良反应报告率<1%且发生率高于安慰剂组的其他不良反应包括感染性肺炎、带状疱疹、单纯疱疹（包括口腔疱疹）以及口腔念珠菌病。

特定不良反应章节中列出了 4 个汇总数据集：

**安慰剂对照研究：**对研究 RA-III、RA-IV 和 RA-V 进行了汇总，以反映至第 12/14 周的安慰剂 (n=1042) 和乌帕替尼 15 mg (n=1035) 的安全性。对研究 RA-III 和 RA-V 进行了汇总，以反映至第 12 周的安慰剂 (n=390) 和乌帕替尼 15 mg (n=385) 以及乌帕替尼 30 mg (n=384) 的安全性。研究 RA-IV 中不包含 30 mg 剂量，因此乌帕替尼 30 mg 的安全性数据仅与 RA-III 和 RA-V 研究合并之后的安慰剂和乌帕替尼 15 mg 组的数据进行比较。

**MTX 对照研究：**对研究 RA-I 和 RA-II 进行了汇总，以反映至第 12/14 周的 MTX (n=530)、乌帕替尼 15 mg (n=534) 以及乌帕替尼 30 mg (n=529) 的安全性。

**12 个月暴露数据集：**对研究 RA-I、II、III 和 V 的数据进行合并，以反映乌帕替尼 15 mg (n=1213) 和乌帕替尼 30 mg (n=1203) 的长期安全性。

对于本节中报告的所有不良事件，按研究根据暴露量校正了发生率。

## 特定不良反应

### *感染*

安慰剂对照研究：在研究 RA-III、RA-IV 和 RA-V 中，218 例（95.7/100 患者-年）接受安慰剂治疗的患者和 284 例（127.8/100 患者-年）接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者中报告了感染。在研究 RA-III 和 RA-V 中，99 例（136.5/100 患者-年）接受安慰剂治疗的患者、118 例（164.5/100 患者-年）接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者以及 126 例（180.3/100 患者-年）接受乌帕替尼 30 mg 治疗的患者报告了感染。

MTX 对照研究：127 例（119.5/100 患者-年）接受 MTX 单药治疗的患者、104 例（91.8/100 患者-年）接受乌帕替尼 15 mg 单药治疗的患者以及 128 例（115.1/100 患者-年）接受乌帕替尼 30 mg 单药治疗的患者报告了感染。

12 个月暴露数据集：615 例（83.8/100 患者-年）接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者以及 674 例（99.7/100 患者-年）接受乌帕替尼 30 mg 治疗的患者报告了感染。

### *严重感染*

安慰剂对照研究：在研究 RA-III、RA-IV 和 RA-V 中，6 例（2.3/100 患者-年）接受安慰剂治疗的患者和 12 例（4.6/100 患者-年）接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者中报告了严重感染。在研究 RA-III 和 RA-V 中，1 例（1.2/100 患者-年）接受安慰剂治疗的患者、2 例（2.3/100 患者-年）接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者以及 7 例（8.2/100 患者-年）接受乌帕替尼 30 mg 治疗的患者报告了严重感染。

MTX 对照研究：2 例（1.6/100 患者-年）接受 MTX 单药治疗的患者、3 例（2.4/100 患者-年）接受乌帕替尼 15 mg 单药治疗的患者以及 8 例（6.4/100 患者-年）接受乌帕替尼 30 mg 单药治疗的患者报告了严重感染。

12 个月暴露数据集：38 例（3.5/100 患者-年）接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者以及 59 例（5.6/100 患者-年）接受乌帕替尼 30 mg 治疗的患者报告了严重感染。

最常报告的严重感染为感染性肺炎和蜂窝织炎。

## 结核病

安慰剂对照研究和 MTX 对照研究：在安慰剂对照阶段，安慰剂组、乌帕替尼 15 mg 和 30 mg 组均未报告活动性结核事件。在 MTX 对照阶段，MTX 单药治疗组、乌帕替尼 15 mg 单药治疗组和乌帕替尼 30 mg 单药治疗组均未报告活动性结核事件。

12 个月暴露数据集：2 例接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者和 1 例接受乌帕替尼 30 mg 治疗的患者报告了活动性结核病。有肺外结核病事件报告。

## 机会性感染（不包括结核病）

安慰剂对照研究：在研究 RA-III、RA-IV 和 RA-V 中，3 例（1.2/100 患者-年）接受安慰剂治疗的患者和 5 例（1.9/100 患者-年）接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者中报告了机会性感染。在研究 RA-III 和 RA-V 中，1 例（1.2/100 患者-年）接受安慰剂治疗的患者、2 例（2.3/100 患者-年）接受乌帕替尼 15mg 治疗的患者以及 6 例（7.1/100 患者-年）接受乌帕替尼 30 mg 治疗的患者中报告了机会性感染。

MTX 对照研究：1 例（0.8/100 患者-年）接受 MTX 单药治疗的患者、0 例接受乌帕替尼 15 mg 单药治疗的患者以及 4 例（3.2/100 患者-年）接受乌帕替尼 30 mg 单药治疗的患者中报告了机会性感染。

12 个月暴露数据集：7 例（0.6/100 患者-年）接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者以及 15 例（1.4/100 患者-年）接受乌帕替尼 30 mg 治疗的患者报告了机会性感染。

## 恶性肿瘤

安慰剂对照研究：在研究 RA-III、RA-IV 和 RA-V 中，1 例（0.4/100 患者-年）接受安慰剂治疗的患者和 1 例（0.4/100 患者-年）接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者报告了恶性肿瘤（不包括 NMSC）。在研究 RA-III 和 RA-V 中，0 例接受安慰剂治疗的患者、1 例（1.1/100 患者-年）接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者以及 3 例（3.5/100 患者-年）接受乌帕替尼 30 mg 治疗的患者报告了恶性肿瘤（不包括非黑色素瘤皮肤癌）。

MTX 对照研究：1 例（0.8/100 患者-年）接受 MTX 单药治疗的患者、3 例（2.4/100 患者-年）接受乌帕替尼 15 mg 单药治疗的患者以及 0 例接受乌帕替尼 30 mg 单药治疗的患者报告了恶性肿瘤（不包括非黑色素瘤皮肤癌）。

12 个月暴露数据集：13 例（1.2/100 患者-年）接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者以及 14 例（1.3/100 患者-年）接受乌帕替尼 30 mg 治疗的患者报告了恶性肿瘤（不包括非黑色素瘤皮肤癌）。

### *胃肠穿孔*

安慰剂对照研究：接受安慰剂、乌帕替尼 15 mg 以及乌帕替尼 30 mg 治疗的患者中，均未报告胃肠穿孔（根据医学审核）。

MTX 对照研究：到第 12/14 周，MTX 在和乌帕替尼 15 mg 组中均无患者报告胃肠穿孔事件。在乌帕替尼 30 mg 组中观察到 2 例胃肠穿孔事件。

12 个月暴露数据集：1 例接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者和 4 例接受乌帕替尼 30 mg 治疗的患者报告了胃肠穿孔。

### *血栓形成*

安慰剂对照研究：RA-IV 研究中，1 例接受安慰剂治疗的患者和 1 例接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者观察到静脉血栓形成（肺栓塞或深静脉血栓形成）。在 RA-V 研究中，1 例接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者观察到静脉血栓形成。RA-III 研究中未观察到静脉血栓形成事件。截止到第 12/14 周，未观察到动脉血栓形成事件。

MTX 对照研究：RA-II 研究中，截止到第 14 周，0 例接受 MTX 单药治疗的患者、1 例接受乌帕替尼 15 mg 单药治疗的患者和 0 例接受乌帕替尼 30 mg 单药治疗的患者观察到静脉血栓形成。在 RA-II 研究中，截止到第 12/14 周，未观察到动脉血栓形成事件。RA-I 研究中，截止到第 24 周，1 例接受 MTX 治疗的患者、0 例接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者和 1 例接受乌帕替尼 30 mg 治疗的患者观察到静脉血栓形成。在 RA-I 研究中，截止到第 24 周，1 例接受乌帕替尼 30 mg 治疗的患者观察到动脉血栓形成。

12 个月暴露数据集：5 例（0.5/100 患者-年）接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患

者和 4 例（0.4/100 患者-年）接受乌帕替尼 30 mg 治疗的患者报告了静脉血栓形成。0 例接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者和 2 例（0.2/100 患者-年）接受乌帕替尼 30 mg 治疗的患者报告了动脉血栓形成。

### 实验室检查异常

#### *肝脏转氨酶升高*

在采用 DMARDs 背景治疗的安慰剂对照研究（RA-III、RA-IV 以及 RA-V）中，截止到第 12/14 周，至少 1 次检测中丙氨酸氨基转移酶（ALT）和天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高 $\geq 3$  倍正常值上限（ULN）的事件在接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者中的发生率分别为 2.1%和 1.5%，在接受安慰剂治疗的患者中的发生率分别为 1.5%和 0.7%。在 RA-III 和 RA-V 研究中，至少 1 次检测中 ALT 和 AST 升高 $\geq 3$  倍 ULN 的事件在接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者中的发生率分别为 0.8%和 1.0%，在接受乌帕替尼 30 mg 治疗的患者中的发生率分别为 1.0%和 0%，在接受安慰剂治疗的患者中的发生率分别为 1.3%和 1.0%。

在 MTX 对照研究中，截止到第 12/14 周，至少 1 次检测中 ALT 和 AST 升高 $\geq 3$  倍 ULN 的事件在接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者中的发生率分别为 0.8%和 0.4%，在接受乌帕替尼 30 mg 治疗的患者中的发生率分别为 1.7%和 1.3%，在接受 MTX 治疗的患者中的发生率分别为 1.9%和 0.9%。

#### *血脂升高*

乌帕替尼治疗与总胆固醇、高密度脂蛋白（HDL）和低密度脂蛋白（LDL）胆固醇水平的升高呈剂量相关性。乌帕替尼治疗还与高密度脂蛋白（HDL）胆固醇升高相关。LDL 和 HDL 胆固醇的升高在第 8 周时达到峰值，之后保持稳定。在对照研究中，截止到第 12/14 周时，分别接受乌帕替尼 15 mg 和乌帕替尼 30 mg 治疗的患者中血脂参数相对于基线的变化总结如下：

- 平均 LDL 胆固醇水平升高 14.81 mg/dL 和 17.17 mg/dL
- 平均 HDL 胆固醇水平升高 8.16 mg/dL 和 9.01 mg/dL
- 平均 LDL/HDL 比的值保持稳定



- 甘油三酯水平平均升高 13.55mg/dL 和 14.44mg/dL

#### *肌酸磷酸激酶升高*

在包含 DMARDs 背景治疗的安慰剂对照研究中(RA-III、RA-IV 和 RA-V)，截止到第 12/14 周，观察到与剂量相关的肌酸磷酸激酶（CPK）水平升高。乌帕替尼 15 mg 组和安慰剂组中，分别有 1.0%和 0.3%的患者在 12/14 周期间出现了 CPK 升高>5 倍 ULN。>5 倍 ULN 的升高大部分为一过性的，不需要暂停治疗。在 RA-III 和 RA-V 研究中，接受安慰剂、乌帕替尼 15 mg 和乌帕替尼 30 mg 治疗的患者中，分别有 0.3%、1.6%和 0%的患者报告了 CPK 升高>5 倍 ULN。

#### *中性粒细胞减少症*

在包含 DMARDs 背景治疗的安慰剂对照研究中(RA-III、RA-IV 和 RA-V)，截止到第 12/14 周，乌帕替尼 15 mg 组和安慰剂组分别有 1.1%和<0.1%的患者中发生了与剂量相关的中性粒细胞计数降低(至少一次检测中低于 1000 细胞/mm<sup>3</sup>)。在 RA-III 和 RA-V 研究中，接受安慰剂治疗的患者、接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者以及接受乌帕替尼 30 mg 治疗的患者中，至少一次检测中中性粒细胞计数降低至<1000 细胞/mm<sup>3</sup> 的发生率分别为 0.3%、1.3%和 2.4%。临床研究中，当 ANC<1000 细胞/mm<sup>3</sup> 时，需要暂停治疗。

#### *淋巴细胞减少症*

在包含 DMARDs 背景治疗的安慰剂对照研究中(RA-III、RA-IV 和 RA-V)，截止到第 12/14 周，乌帕替尼 15 mg 组和安慰剂组分别有 0.9%和 0.7%的患者中发生了至少一次检测中与剂量相关的淋巴细胞计数降低至<500 细胞/mm<sup>3</sup>。在 RA-III 和 RA-V 研究中，接受安慰剂、乌帕替尼 15 mg 和乌帕替尼 30 mg 治疗的患者中，至少一次检测中淋巴细胞计数降低至<500 细胞/mm<sup>3</sup> 的发生率分别为 0.5%、0.5%和 2.4%。

#### *贫血*

在包含 DMARDs 背景治疗的安慰剂对照研究中(RA-III、RA-IV 和 RA-V)，截止到第 12/14 周，乌帕替尼 15 mg 组和安慰剂组中，至少一次检测中血红蛋白降低至<8 g/dL 的发生率均<0.1%。在 RA-III 和 RA-V 研究中，接受安慰剂治疗

的患者中，至少一次检测中血红蛋白降低至 $<8$  g/dL 的发生率为 0.3%，接受乌帕替尼 15 mg 和 30 mg 治疗的患者中，发生率均为 0。

### **银屑病关节炎患者中的不良反应**

总计 1827 例银屑病关节炎患者在临床试验中接受了乌帕替尼治疗，相当于暴露量为 1639.2 患者-年，其中 722 例患者暴露于乌帕替尼的时间至少达到 1 年。在两项 3 期研究中，907 例患者接受了至少 1 剂乌帕替尼 15 mg 治疗，其中 359 例患者暴露至少 1 年。

将两项安慰剂对照试验进行了汇总（640 例患者接受了乌帕替尼 15 mg 每日一次，635 例患者接受了安慰剂）以评估在治疗开始后 24 周乌帕替尼 15 mg 与安慰剂相比的安全性。

接受乌帕替尼 15 mg 治疗的活动性银屑病关节炎患者中观察到的安全性特征与在类风湿关节炎患者中的安全性特征总体上一致。在 24 周安慰剂对照期内，带状疱疹和单纯疱疹在乌帕替尼 15 mg 组的发生率 $>1\%$ （分别为 1.1% 和 1.4%），在安慰剂组的发生率分别为 0.8% 和 1.3%。还观察到在接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者中痤疮和支气管炎的发生率（分别为 1.3% 和 3.9%）高于安慰剂组（分别为 0.3% 和 2.7%）。

### **溃疡性结肠炎患者中的不良反应**

在两项随机、双盲、安慰剂对照诱导研究（UC-1、UC-2）和一项随机、双盲、安慰剂对照、剂量探索研究（UC-4）中，在中度至重度活动性溃疡性结肠炎患者中对乌帕替尼进行了长达 8 周的研究。在一项随机、双盲、安慰剂对照维持研究（UC-3）和一项长期扩展研究中，在对诱导治疗产生应答的患者中评价了长达 52 周的长期安全性（见【临床试验】）。

在两项诱导研究（UC-1、UC-2）和一项剂量探索研究（UC-4）中，入组了 1097 例患者，其中 719 例患者接受了乌帕替尼 45 mg 每日一次治疗。

在维持研究（UC-3）中，入组了 746 例患者，其中 250 例患者接受了乌帕替尼 15 mg 每日一次治疗，251 例患者接受了乌帕替尼 30 mg 每日一次治疗。

**表 4** 和 **表 5** 分别总结了诱导和维持研究中任一治疗组患者报告率 $\geq 2\%$ 的不

良反应。

**表 4. 安慰剂对照诱导研究（UC-1、UC-2 和 UC-4）中接受乌帕替尼 45 mg 治疗的溃疡性结肠炎患者中报告率≥2%的不良反**

不良反应	安慰剂	乌帕替尼 45 mg, 每日一次
	N = 378 (%)	N = 719 (%)
上呼吸道感染*	7	9
痤疮*	1	6
血肌酸磷酸激酶升高	1	5
中性粒细胞减少症*	< 1	5
皮疹*	1	4
肝酶升高**	2	3
淋巴细胞减少症*	1	3
毛囊炎	1	2
单纯疱疹*	< 1	2
*包含多个相似术语 **肝酶升高包括 ALT、AST、GGT、ALP、肝转氨酶、肝酶、胆红素升高、药物诱导的肝损伤和胆汁淤积。		

至第 8 周，乌帕替尼 45 mg 组中患者报告率小于 2%的其他不良反应包括带状疱疹和感染性肺炎，发生率高于安慰剂组。

**表 5. 在安慰剂对照维持研究（UC-3）<sup>1</sup>中，接受乌帕替尼 15 mg 或 30 mg 治疗的溃疡性结肠炎患者中报告率≥2%的不良反**

不良反应	安慰剂	乌帕替尼 15 mg, 每日一次	乌帕替尼 30 mg, 每日一次
	n = 245 (%)	n = 250 (%)	n = 251 (%)
上呼吸道感染*	18	16	20
血肌酸磷酸激酶升高	2	6	8
中性粒细胞减少症*	2	3	6
肝酶升高**	1	6	4
皮疹*	4	5	5
带状疱疹	0	4	4
毛囊炎	2	2	4
高胆固醇血症*	1	2	4
流行性感	1	3	3
单纯疱疹*	1	2	3
淋巴细胞减少症*	2	3	2
高脂血症*	0	2	2
<sup>1</sup> 对乌帕替尼 45 mg 每日一次 8 周诱导治疗产生应答的患者 *包含多个相似术语 **肝酶升高包括 ALT、AST、GGT、ALP、肝转氨酶、肝酶、胆红素升高、药物诱导的肝损伤和胆汁淤积。			

长期扩展研究中观察到的乌帕替尼安全性特征与安慰剂对照诱导和维持治疗阶段观察到的安全性特征相似。

总体而言，接受乌帕替尼治疗的溃疡性结肠炎患者中观察到的安全性特征与 RA 和 AD 患者中观察到的安全性特征基本相似。

### *特定不良反应*

#### 严重感染

诱导治疗研究：在研究 UC-1、UC-2 和 UC-4 中，截至第 8 周，5 例接受安慰剂治疗的患者（8.4/100 患者-年）和 9 例接受乌帕替尼 45 mg 的患者（8.4/100 患者-年）报告严重感染。

安慰剂对照维持研究：在 UC-3 中，治疗 52 周后，8 例接受安慰剂治疗的患者（6.3/100 患者-年）、8 例接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者（4.5/100 患者-年）和 6 例接受乌帕替尼 30 mg 治疗的患者（3.1/100 患者-年）报告了严重感染。

### *实验室检查结果异常*

#### 肝转氨酶升高

在研究 UC-1、UC-2 和 UC-4 中，至少一次检测中 ALT 升高至  $\geq 3 \times \text{ULN}$  的事件在接受乌帕替尼 45mg 治疗 8 周的患者中的发生率为 1.5%，在接受安慰剂治疗 8 周的患者中的发生率为 0%。AST 升高至  $\geq 3 \times \text{ULN}$  的事件在接受乌帕替尼 45mg 治疗的患者中的发生率为 1.5%，在接受安慰剂治疗的患者中的发生率为 0.3%。ALT 升高至  $\geq 5 \times \text{ULN}$  的事件在接受乌帕替尼 45mg 治疗的患者中的发生率为 0.4%，在接受安慰剂治疗的患者中的发生率为 0%。

在研究 UC-3 中，至少一次检测中 ALT 升高至  $\geq 3 \times \text{ULN}$  的事件在接受乌帕替尼 30mg 治疗 52 周的患者中的发生率为 4%，在接受乌帕替尼 15mg 治疗 52 周的患者中的发生率为 2%，在接受安慰剂治疗 52 周的患者中的发生率为 0.8%。至少一次检测中 AST 升高至  $\geq 3 \times \text{ULN}$  的事件在接受乌帕替尼 30mg 治疗的患者中的发生率为 2%，在接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者中的发生率为 1.6%，在接受安慰剂治疗的患者中的发生率为 0.4%。ALT 升高至  $\geq 5 \times \text{ULN}$  的事件在接受 30mg 治疗的患者中的发生率为 0.8%，在接受 15mg 治疗的患者中的发生率为 0.4%，在接受安慰剂治疗的患者中的发生率为 0.4%。

总体而言，在接受乌帕替尼治疗的溃疡性结肠炎患者中观察到的实验室检查

结果异常与类风湿关节炎患者中的描述相似。

### 克罗恩病患者中的不良反应

在两项随机、双盲、安慰剂对照诱导治疗研究（CD-1、CD-2）中，在中重度活动性 CD 患者中对乌帕替尼进行了长达 12 周的研究。在一项随机、双盲、安慰剂对照维持治疗研究（CD-3）中，在对诱导治疗产生应答的患者中评价了长达 52 周的长期安全性，该研究的长期扩展期间（LTE）提供了额外数据(见【临床试验】)。

在两项诱导治疗研究（CD-1、CD-2）中，入组了 1021 例患者，其中 674 例患者在安慰剂对照期间接受了乌帕替尼 45 mg 每日一次治疗。

在维持治疗研究（CD-3）中，入组了 673 例患者，其中 221 例患者在随机、安慰剂对照期间接受了乌帕替尼 15 mg 每日一次治疗，229 例患者接受了乌帕替尼 30 mg 每日一次治疗。

总体而言，在接受乌帕替尼治疗的克罗恩病患者中观察到的安全性特征与乌帕替尼的已知安全性特征一致。

诱导和维持治疗研究中乌帕替尼治疗组 $\geq 2\%$ 的患者报告且发生率高于安慰剂组的不良反应分别参见表 6 和表 7。

**表 6 安慰剂对照诱导治疗研究（CD-1 和 CD-2）中接受乌帕替尼 45 mg 治疗的克罗恩病患者中报告率 $\geq 2\%$ 的不良反应**

不良反应	安慰剂	乌帕替尼 45 mg 每日一次
	N = 347 (%)	N = 674 (%)
上呼吸道感染*	8	13
贫血*	6	7
痤疮*	2	6
发热	3	4
血肌酸磷酸激酶升高	1	3
流行性感冒	1	3
单纯疱疹*	1	3
白细胞减少症*	1	2
中性粒细胞减少症*	<1	2
带状疱疹	0	2
*包含多个相似术语		

至第 12 周, 乌帕替尼 45 mg 治疗组中小于 2% 的患者报告且发生率高于安慰剂组的其他不良反应包括毛囊炎、高胆固醇血症、支气管炎、感染性肺炎、口腔念珠菌病和高脂血症。

**表 7 安慰剂对照维持治疗研究 (CD-3) 中, 接受乌帕替尼 15 mg 或 30 mg 治疗的克罗恩病患者中报告≥2%的不良反应<sup>1</sup>**

不良反应	安慰剂	乌帕替尼 15 mg 每日一次	乌帕替尼 30 mg 每日一次
	N = 223 (%)	N = 221 (%)	N = 229 (%)
上呼吸道感染*	11	14	12
发热	2	3	7
带状疱疹*	2	3	5
头痛*	1	3	5
痤疮*	3	2	5
胃肠炎*	2	3	3
疲劳	2	3	3
血肌酸磷酸激酶升高	1	2	3
肝酶升高 <sup>2</sup>	<1	2	3
白细胞减少症*	<1	1	2
中性粒细胞减少症*	<1	1	2
支气管炎*	0	1	2
感染性肺炎*	1	4	1
咳嗽	2	3	1

<sup>1</sup> 对乌帕替尼 45 mg 每日一次 12 周诱导治疗产生应答的患者。  
<sup>2</sup> 肝酶升高包括丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、血碱性磷酸酶升高、转氨酶升高和血胆红素升高。  
 \*包含多个相似术语

至第 52 周, 乌帕替尼 15 mg 或 30 mg 治疗组中小于 2% 的患者报告且发生率高于安慰剂组的不良反应包括高脂血症、口腔念珠菌病和高胆固醇血症。

长期扩展研究中观察到的乌帕替尼安全性特征与安慰剂对照诱导和维持治疗期间所观察到的安全性特征相似。

#### 特定不良反应

#### 严重感染

诱导治疗研究: 在研究 CD-1 和 CD-2 中, 在 12 周安慰剂对照期间, 安慰剂治疗组 6 例患者 (8/100 患者-年) 和乌帕替尼 45 mg 治疗组 13 例患者 (9/100 患者-年) 报告了严重感染。

维持治疗研究/LTE：在长期安慰剂对照期间，接受安慰剂治疗的 10 例患者（7/100 患者-年）、接受乌帕替尼 15 mg 治疗的 7 例患者（4/100 患者-年）和接受乌帕替尼 30 mg 治疗的 13 例患者（6/100 患者-年）报告了严重感染。

### 胃肠穿孔

诱导治疗研究：在诱导治疗研究中接受乌帕替尼 45 mg 治疗的所有患者（N=938）中，4 例患者（2/100 患者-年）报告了胃肠穿孔事件。在 CD-1 和 CD-2 的安慰剂对照诱导治疗期间，至 12 周，安慰剂治疗组（N=347）0 例患者和乌帕替尼 45 mg 治疗组（N=674）1 例患者（1/100 患者-年）报告了胃肠穿孔事件。

维持治疗研究/LTE：在长期安慰剂对照期间，接受安慰剂治疗的 1 例患者（1/100 患者-年）、接受乌帕替尼 15 mg 治疗的 1 例患者（<1/100 患者-年）和接受乌帕替尼 30 mg 治疗的 1 例患者（<1/100 患者-年）报告了胃肠穿孔事件。

接受安慰剂或乌帕替尼 15 mg 维持治疗且失应答的患者接受乌帕替尼 30 mg 补救治疗（N=336）。在这些患者中，3 例患者（1/100 患者-年）在长期治疗期间报告了胃肠穿孔事件。

### 强直性脊柱炎患者中的不良反应

在两项临床试验中，共有 596 例强直性脊柱炎患者接受了乌帕替尼 15 mg 治疗，暴露量为 577.3 患者-年，其中 220 例患者暴露于乌帕替尼 15 mg 至少 1 年。

总体而言，在接受乌帕替尼 15 mg 治疗的活动性强直性脊柱炎患者中观察到的安全性特征与在类风湿关节炎和银屑病关节炎患者中观察到的安全性特征一致。在试验 SELECT-AXIS 1 的 14 周安慰剂对照期内，乌帕替尼 15 mg 组的头痛发生频率为 5.4%，安慰剂组为 2.1%。在试验 SELECT-AXIS 2（AS）的 14 周安慰剂对照期内，乌帕替尼 15 mg 组的头痛发生频率为 3.3%，安慰剂组为 1.4%。

### 放射学阴性中轴型脊柱关节炎患者中的不良反应

在临床试验中，共有 187 例放射学阴性中轴型脊柱关节炎患者接受了乌帕替尼 15 mg 治疗，暴露量为 116.6 患者-年，其中 31 例暴露于乌帕替尼 15 mg 至少 1 年。

总体而言，在接受乌帕替尼 15 mg 治疗的活动性放射学阴性中轴型脊柱关节炎患者中观察到的安全性特征与在类风湿关节炎、银屑病关节炎和强直性脊柱炎患者中观察到的安全性特征一致。

### 【禁忌】

- 对本品活性成份或任何辅料过敏者禁用
- 活动性结核病或活动性严重感染
- 重度肝功能损害
- 妊娠

### 【注意事项】

#### 1. 严重感染

接受本品治疗的患者中报告过严重和有时会导致死亡的感染。最常报告的严重感染包括感染性肺炎和蜂窝织炎（见【不良反应】）。在机会性感染中，报告了结核病、多皮区带状疱疹、口腔/食道念珠菌病和隐球菌病。

患有活动性严重感染（包括局部感染）的患者应避免使用本品。以下患者在使用本品开始治疗之前，应考虑风险和获益：

- 伴有慢性或复发性感染
- 曾暴露于结核病
- 有严重或机会性感染病史
- 曾在结核病流行区或真菌病流行区居住或旅行过，或者
- 具有感染的潜在易感条件

相较于本品 15 mg，在本品 30 mg 组观察到更高的严重感染发生率。

应密切监测患者在本品治疗期间和治疗之后的感染体征和症状的进展。如果患者出现严重或机会性感染，应暂停本品治疗。

如果患者在接受本品治疗期间发生了新的感染，应立即对其进行适合免疫功能受损患者的全面的诊断检查；应给予适当的抗菌素治疗，并密切监测患者，如果患者对抗菌素治疗无应答，应暂停本品治疗。在感染得到控制之后，可以恢复本品治疗。



## 结核病

在给予本品前，评价并检测患者的潜伏性和活动性结核病（TB）感染。潜伏性结核病患者在启动本品治疗前应接受标准抗分枝杆菌治疗。本品不应给予患有活动性结核病的患者。对于既往未经治疗的潜伏性结核病患者，或无法确认已进行足量疗程的活动性结核病患者，以及潜伏性结核病检测呈阴性但具有结核病感染危险因素的患者，在开始使用本品治疗之前，应考虑抗结核治疗。

建议咨询结核病治疗专业医生，以帮助确定启动抗结核治疗是否适合个体患者。

在使用本品期间，监测患者结核病体征和症状的进展，包括在开始治疗前潜伏性结核病检测结果为阴性的患者。

## 病毒再激活

在本品的临床试验中曾报告病毒再激活，包括疱疹病毒（例如，带状疱疹）再激活和乙型肝炎病毒再激活（见【不良反应】）。在使用本品的日本患者中发生带状疱疹的风险似乎更高。如果患者出现带状疱疹，考虑暂时暂停本品治疗，直至痊愈。

在开始本品治疗前和治疗期间，应根据临床指南进行病毒性肝炎筛查和再激活监测。临床试验中排除了丙型肝炎抗体和丙型肝炎病毒 RNA 阳性的患者。临床试验中排除了乙型肝炎表面抗原和乙型肝炎病毒 DNA 阳性的患者。然而，在入组本品 3 期试验的患者中仍然报告了乙型肝炎再激活的病例。如果在接受本品治疗期间检测到乙型肝炎病毒 DNA，应咨询肝病专家。

## **2. 死亡**

在存在至少一项心血管风险因素的 50 岁及以上 RA 患者中开展的另一个 JAK 抑制剂的一项大型、随机、上市后安全性研究中，观察到接受该 JAK 抑制剂治疗的患者中的全因死亡（包括心血管猝死）发生率高于接受 TNF 抑制剂治疗的患者。

在开始或继续本品治疗之前，需考虑个体患者的获益和风险。

## **3. 恶性肿瘤及淋巴细胞增生性疾病**

在本品的临床试验中观察到恶性肿瘤（包括淋巴瘤）（见【不良反应】）。相较于本品 15 mg，在本品 30 mg 组观察到更高的恶性肿瘤（主要为 NMSC）发生率。

在 RA 患者中开展的另一个 JAK 抑制剂的一项大型、随机、上市后安全性

研究中，观察到接受该 JAK 抑制剂治疗的患者中的恶性肿瘤（不包括非黑色素瘤皮肤癌（NMSC））的发生率高于接受 TNF 抑制剂治疗的患者。接受该 JAK 抑制剂治疗的患者中的淋巴瘤发生率高于接受 TNF 抑制剂治疗的患者。在目前或既往吸烟者中接受该 JAK 抑制剂治疗的肺癌发生率高于接受 TNF 抑制剂治疗的患者。在该研究中，目前或既往吸烟者总体恶性肿瘤的风险增加更高。

在开始或继续本品治疗之前，需考虑个体患者的获益和风险，特别是已患有恶性肿瘤（已经治愈的 NMSC 除外）的患者、在治疗期间出现恶性肿瘤的患者及目前或既往吸烟的患者。

### 非黑色素瘤皮肤癌

接受本品治疗的患者曾报告过非黑色素瘤皮肤癌。建议对皮肤癌风险增加的患者进行定期皮肤检查。

应通过穿防护服以及使用广谱防晒霜来限制阳光和紫外线的暴露。

## **4. 主要心血管不良事件**

在存在至少一项心血管风险因素的 50 岁及以上 RA 患者中开展的另一个 JAK 抑制剂的一项大型、随机、上市后安全性研究中，观察到接受 JAK 抑制剂治疗的患者中的主要心血管不良事件（MACE；定义为心血管源性死亡、非致死性心肌梗死[MI]及非致死性卒中）发生率高于接受 TNF 抑制剂治疗的患者。目前或既往吸烟的患者风险增加更高。

在开始或继续本品治疗之前，需考虑个体患者的获益和风险，特别是目前或既往吸烟的患者和具有其他心血管风险因素的患者。应告知患者严重心血管事件的症状，以及发生这些事件时应采取的措施。出现过心肌梗死或卒中的患者应停用本品。

## **5. 血栓形成**

血栓形成（包括深静脉血栓形成[DVT]、肺栓塞[PE]和动脉血栓形成）已发生在接受 JAK 抑制剂（包括本品）治疗炎性病征的患者中。其中许多不良事件为严重事件，有些会导致死亡。

在存在至少一项心血管风险因素的 50 岁及以上 RA 患者中开展的另一个 JAK 抑制剂的一项大型、随机、上市后安全性研究中，观察到总体血栓形成、DVT 及 PE 发生率高于接受 TNF 抑制剂治疗的患者。

如发生血栓形成症状，患者应停用本品，及时进行评估和适当治疗。血栓形成风险可能增加的患者应避免使用本品。

## 6. 超敏反应

临床试验中接受本品的患者报告了严重超敏反应，如速发严重过敏反应和血管性水肿。如果发生具有临床意义的超敏反应，应停用本品并进行适当治疗（见【不良反应】）。

## 7. 胃肠穿孔

临床试验中报告了胃肠穿孔。

应对使用本品的有胃肠穿孔风险的患者（例如有憩室炎病史或正服用NSAIDs的患者）以及正在接受包括NSAIDs或皮质类固醇在内的合并用药的患者进行监测。应对出现新发腹痛的患者进行及时评估，以尽早发现胃肠穿孔。

## 8. 实验室检查异常

### 中性粒细胞减少症

本品治疗与中性粒细胞减少症的发生率增加有关（ANC<1000 细胞/mm<sup>3</sup>）。

须按照常规的患者管理，在基线和治疗中对中性粒细胞计数进行评估。对于中性粒细胞计数低（即ANC<1000 细胞/mm<sup>3</sup>）的患者，应避免开始本品治疗且应暂停本品治疗（见【用法用量】）。

### 淋巴细胞减少症

临床试验中接受本品治疗的患者报告了ALC<500 细胞/mm<sup>3</sup>的发生。

须按照常规的患者管理，在基线和治疗中对淋巴细胞计数进行评估。对于淋巴细胞计数低（即<500 细胞/mm<sup>3</sup>）的患者，应避免开始本品治疗或应暂停本品治疗（见【用法用量】）。

### 贫血

临床试验中接受本品治疗的患者报告了血红蛋白水平<8 g/dL的发生。

须按照常规的患者管理，在基线和治疗中对血红蛋白水平进行评估。对于血红蛋白水平低（即<8 g/dL）的患者，应避免开始本品治疗或应暂停本品治疗（见【用法用量】）。

### 血脂

本品治疗与血脂指标（包括总胆固醇、低密度脂蛋白（LDL）胆固醇和高密度脂蛋白（HDL）胆固醇）升高有关（见【不良反应】）。他汀类药物对升高的低密度脂蛋白胆固醇有效并可降至治疗前水平。尚未确定这些血脂指标升高对心血

管发病率和死亡率的影响。

应在开始治疗后评估血脂指标，持续约 12 周，随后根据高脂血症临床指南进行监测。根据高脂血症管理临床指南对患者进行管理。

### 肝酶升高

与安慰剂治疗相比，本品治疗与肝酶升高的发生率增加有关。

须按照常规的患者管理，在基线和治疗中对肝酶进行评估。建议及时调查肝酶升高的原因，以确定药物诱导的肝损伤的可能病例。

如果在常规患者管理期间观察到丙氨酸氨基转移酶或天冬氨酸氨基转移酶升高，且怀疑是药物诱导的肝损伤，则应暂停本品治疗，直至排除该诊断。

## **9. 胚胎-胎儿毒性**

根据动物研究的结果，孕妇服用本品可能会对胎儿造成伤害。在器官形成期间给大鼠和家兔使用乌帕替尼导致了胎儿畸形的增加。开始治疗前，核实育龄期患者的妊娠状态。告知育龄期女性注意本品对胎儿的潜在风险以及在接受本品治疗期间须采用有效的避孕措施，直至治疗结束后 4 周（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

## **10. 疫苗接种**

在本品治疗期间或治疗之前短期内避免接种活疫苗。在本品治疗之前或治疗期间，建议患者根据当前免疫指南完成所有免疫接种，包括水痘带状疱疹疫苗或预防性带状疱疹疫苗的接种。

## **11. 粪便中的药物残留**

报告过服用本品的患者的粪便或造口排出物中存在药物残留。大多数报告描述了胃肠道通过时间缩短的解剖性（例如回肠造口术、结肠造口术、肠道切除术）或功能性胃肠道疾病。如果反复观察到药物残留，应指导患者联系其医护人员。应在临床上对患者进行监测，如果治疗应答不佳，考虑使用其他治疗。

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

#### 育龄女性

应建议育龄女性在乌帕替尼治疗期间以及末次给药后 4 周内使用有效的避孕措施。应告知女性儿童患者和/或其父母/看护者，一旦患者在服用乌帕替尼期间出现月经初潮，需要联系治疗医生。

#### 妊娠

乌帕替尼在孕妇中使用的资料有限或缺乏。

怀孕期间禁用乌帕替尼（见【禁忌】）。

如果在使用乌帕替尼期间患者怀孕，应让患者了解本品对胎儿的潜在损害。

### 哺乳

尚不清楚乌帕替尼或其代谢产物是否经人乳汁排泄。现有的动物药效学/毒理学数据显示乌帕替尼经乳汁分泌（见【药理毒理】）。

不能排除对新生儿/婴儿的危险。

不应在哺乳期间使用乌帕替尼。在决定是否停止哺乳或停止乌帕替尼治疗时，应考虑母乳喂养对儿童的获益以及此治疗对母亲的获益。

### 生育力

尚未评估乌帕替尼对人的生育能力的影响。动物研究未提示生育力方面的影响（见【药理毒理】）。

### **【儿童用药】**

在 12 岁以下特应性皮炎儿童中的安全性和疗效尚不明确。尚未获得数据。尚未获得体重<40 kg 青少年的临床暴露数据（见【临床药理】）。

乌帕替尼在患有类风湿关节炎、银屑病关节炎、溃疡性结肠炎、克罗恩病、放射学阴性中轴型脊柱关节炎和强直性脊柱炎的 0 至 18 岁以下儿童和青少年患者中的安全性和疗效尚不明确。尚未获得数据。

### **【老年用药】**

对于特应性皮炎，65岁及以上患者不推荐使用高于15 mg每日一次的剂量（见【不良反应】）。基于有限的65岁及以上特应性皮炎患者的数据，相较于乌帕替尼15mg，乌帕替尼30mg总体不良反应率更高。

65岁及以上的溃疡性结肠炎和克罗恩病患者使用本品的经验有限，当前临床试验数据不足以确定老年患者中的治疗反应是否与年轻患者不同，应经评估后方可使用，且不建议65岁及以上患者使用高于15 mg每日一次的剂量进行维持治疗（见【不良反应】）。

本品在75岁及以上的患者中数据有限。

## 【药物相互作用】

### 其他药物对乌帕替尼药代动力学的潜在影响

乌帕替尼主要由 CYP3A4 代谢。因此，乌帕替尼的血浆暴露量会受到强效 CYP3A4 抑制剂或诱导剂的影响。

#### *与 CYP3A4 抑制剂联用*

与 CYP3A4 强效抑制剂（如酮康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、伏立康唑、克拉霉素以及葡萄柚）联用时，乌帕替尼的暴露量增加。一项临床研究中，乌帕替尼与酮康唑联用时，导致乌帕替尼的  $C_{max}$  和 AUC 分别升高 70% 和 75%。正在接受 CYP3A4 强效抑制剂长期治疗的患者应谨慎使用乌帕替尼 15 mg 每日一次。不推荐正在接受 CYP3A4 强效抑制剂长期治疗的特应性皮炎患者使用乌帕替尼 30 mg 每日一次。对于正在使用 CYP3A4 强效抑制剂的溃疡性结肠炎或克罗恩病患者，推荐的诱导剂量为 30 mg，每日一次，推荐的维持剂量为 15 mg，每日一次（见【用法用量】）。长期使用时，应考虑 CYP3A4 强效抑制剂的替代药物。在乌帕替尼治疗期间，应避免食用含葡萄柚的食物或饮料。

#### *与 CYP3A4 诱导剂联用*

与 CYP3A4 强效诱导剂（如利福平和苯妥英）联用时，乌帕替尼的暴露量降低，这可能会导致乌帕替尼的治疗效果减弱。一项临床研究中，乌帕替尼与利福平（CYP3A4 强效诱导剂）多次联合给药时，导致乌帕替尼的  $C_{max}$  和 AUC 分别降低约 50% 和 60%。如果乌帕替尼与 CYP3A4 强效诱导剂联用，应监测患者的疾病活动度变化。

甲氨蝶呤以及 pH 调节药物（如抗酸剂或质子泵抑制剂）对乌帕替尼的血浆暴露量无影响。

### 乌帕替尼对其他药物的药代动力学的潜在影响

在健康受试者中，乌帕替尼 30 mg 或 45 mg 每日一次重复给药对咪达唑仑（CYP3A 的敏感底物）的血浆暴露量（咪达唑仑的 AUC 和  $C_{max}$  降低 24% 至 26%）有一定程度的影响，提示乌帕替尼 30 mg 或 45 mg 每日一次可能对 CYP3A 具有弱效诱导作用。一项临床研究中，健康受试者以 30 mg 每日一次的剂量多次服用乌帕替尼后，瑞舒伐他汀和阿托伐他汀的 AUC 分别降低 33% 和 23%，瑞舒伐他

汀的  $C_{max}$  降低 23%。乌帕替尼对阿托伐他汀的  $C_{max}$  或对邻羟基阿托伐他汀（阿托伐他汀的主要活性代谢产物）的血浆暴露量无明显影响。在健康受试者中，乌帕替尼 45 mg 每日一次重复给药后，右美沙芬（CYP2D6 的敏感底物）的 AUC 和  $C_{max}$  均有一定程度的增加，分别增加 30% 和 35%，提示乌帕替尼 45 mg（每日一次）对 CYP2D6 具有弱效抑制作用。与乌帕替尼联用时，对 CYP3A4 底物、CYP2D6 底物、瑞舒伐他汀或阿托伐他汀无剂量调整建议。

乌帕替尼对乙炔雌二醇、左炔诺孕酮、甲氨蝶呤或者 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 或 CYP2C19 的代谢底物药品的血浆暴露量无明显影响。

### 【药物过量】

临床试验中本品的最高给药的日剂量相当于 60 mg 缓释片每日一次所达到的 AUC。不良事件与在较低剂量时观察到的相似，也未发现特定的毒性。系统循环中的乌帕替尼在给药后 24 小时内消除约 90%（在临床研究所评价的剂量范围内）。若发生药物过量，建议对患者不良反应的体征或症状进行监测。对于发生不良反应的患者，应给予适当的治疗。

### 【临床药理】

#### 药效学

##### *抑制 IL-6 诱导的 STAT3 磷酸化和 IL-7 诱导的 STAT5 磷酸化*

在健康志愿者中，口服乌帕替尼（速释制剂）导致全血中 IL-6（JAK1/JAK2）诱导的 STAT3 和 IL-7（JAK1/JAK3）诱导的 STAT5 磷酸化呈剂量和浓度依赖性抑制。最大抑制效应出现在给药后 1 小时，并在给药间隔结束时恢复到接近基线的水平。

##### *淋巴细胞*

类风湿关节炎患者接受乌帕替尼治疗后第 36 周内，ALC 均值相对于基线时暂时性小幅度升高，随着治疗的继续，该值逐渐恢复至接近或等于基线的水平。

##### *hsCRP*

类风湿关节炎患者接受乌帕替尼治疗时，最早在第 1 周时即出现 hsCRP 平

均水平较基线降低，并在继续治疗过程中持续。

## 药代动力学

乌帕替尼在治疗剂量范围内的血浆暴露量与剂量成比例。每日一次多次给药后，在4天内达到稳态血浆浓度，蓄积程度很小。

### 吸收

口服乌帕替尼缓释片之后，乌帕替尼吸收的 $T_{max}$ 中位值为2 - 4小时。乌帕替尼与高脂肪/高热量餐使用时，对乌帕替尼的暴露量的影响无临床意义（AUC增加29%， $C_{max}$ 增加39%至60%）。临床试验中，服用乌帕替尼时不考虑用餐情况（见【用法用量】）。在体外，乌帕替尼是转运蛋白P-gp和BCRP的底物。

### 分布

乌帕替尼的血浆蛋白结合率为52%。乌帕替尼血液/血浆浓度比为1.0，提示乌帕替尼在血浆和血细胞组分之间的分布接近。

### 代谢

乌帕替尼主要经CYP3A4代谢，CYP2D6可能也起到了很小作用。乌帕替尼的药理活性由母体分子引起。在人体进行的放射性标记研究中，乌帕替尼原形药物占血浆中总放射性的79%，而检出的主要代谢产物（单氧化之后葡萄糖醛酸化的产物）占血浆总放射性的13%。未检出乌帕替尼的活性代谢产物。

### 消除

[ $^{14}C$ ]标记的乌帕替尼速释溶液单次给药后，乌帕替尼主要以原形母体药物的形式经尿液（24%）和粪便（38%）消除。约34%的乌帕替尼剂量以代谢产物的形式排泄。乌帕替尼的终末消除半衰期的均值在8 - 14小时之间。

## 在中国健康受试者中的药代动力学

本品在中国健康受试者中的药代动力学与在其他研究的西方健康受试者中的药代动力学一致。中国健康受试者以15 mg、30 mg和45 mg每日一次的剂量多次服用乌帕替尼的缓释制剂后，乌帕替尼的暴露量与剂量的增加成比例。在非空腹状态下，乌帕替尼的 $T_{max}$ 中位值在3 - 4小时之间，终末相消除 $t_{1/2}$ 调和均值在6.6



- 9.8小时之间。经尿液排泄的乌帕替尼占给药剂量的百分比均值在20% - 24%之间。按照每日一次频率多次给药后，在2天内达到稳态，未显示明显的蓄积。

## **特殊人群**

### *肾功能损害*

与肾功能正常的受试者相比，伴随轻度（估计的肾小球滤过率：60 - 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）、中度（估计的肾小球滤过率：30 - 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）和重度（估计的肾小球滤过率：15 - 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）肾功能损害的受试者中乌帕替尼的AUC分别升高18%、33%和44%。乌帕替尼的C<sub>max</sub>在肾功能正常的受试者和肾功能损害的受试者中相似。轻度或中度肾功能损害对15 mg，30 mg和45 mg每日一次给药后的乌帕替尼暴露量的影响无临床意义。

### *肝功能损害*

与肝功能正常的受试者相比，乌帕替尼在轻度和中度肝功能损害的受试者中的AUC分别升高28%和24%。与肝功能正常的受试者相比，乌帕替尼的C<sub>max</sub>在轻度肝功能损害的受试者中未改变，在中度肝功能损害的受试者中升高43%。尚未在重度肝功能损害（Child-Pugh C）的患者中研究乌帕替尼。

### *儿童*

患有特应性皮炎的成年人和12 - 17岁青少年的乌帕替尼药代动力学和稳态浓度相似。

尚未在特应性皮炎儿童患者（<12岁）中确定乌帕替尼的药代动力学。

尚未在类风湿关节炎、银屑病关节炎、溃疡性结肠炎、克罗恩病、放射学阴性中轴型脊柱关节炎和强直性脊柱炎儿童患者中评价乌帕替尼的药代动力学。

### *内在因素*

年龄、性别、体重、人种和种族对乌帕替尼的影响无临床意义。

## **【临床试验】**

### **特应性皮炎**

#### 全球临床研究：

在 3 项 3 期随机、双盲、多中心研究（MEASURE UP 1、MEASURE UP 2 和 AD UP）中评估了乌帕替尼 15 mg 和 30 mg 每日一次在共 2584 例患者（12 岁及以上）中的疗效和安全性。在局部外用药物控制不佳的中重度特应性皮炎（AD）青少年患者（344 例）和成年患者（2240 例）中评价了乌帕替尼。基线时，患者必须满足以下所有标准：AD 总体评估（红斑、硬结/丘疹和渗出/结痂）中研究者总体评估（vIGA-AD）评分 $\geq 3$ （严重程度递增等级为 0-4），湿疹面积和严重程度指数（EASI）评分 $\geq 16$ （评估 4 个不同身体部位的红斑、水肿/丘疹、抓痕和苔藓样变的范围和严重程度的综合评分），最小体表面积（BSA）受累 $\geq 10\%$ ，每周平均最严重瘙痒数字评定量表（NRS） $\geq 4$ 。

在所有 3 项研究中，患者接受乌帕替尼 15 mg 或 30 mg 每日一次给药或匹配的安慰剂，持续 16 周。在 AD UP 研究中，患者还同时接受局部外用糖皮质激素（TCS）。完成双盲期后，最初随机分配至乌帕替尼组的患者继续接受相同剂量直至第 260 周。安慰剂组患者按 1:1 的比例重新随机化，接受乌帕替尼 15 mg 或 30 mg 直至第 260 周。

### 基线特征

在单药治疗研究（MEASURE UP 1 和 2）中，50.0% 患者的基线 vIGA-AD 评分为 3（中度），50.0% 患者的基线 vIGA-AD 评分为 4（重度）。平均基线 EASI 评分为 29.3，平均基线最严重瘙痒 NRS 周平均值为 7.3。在联合 TCS 研究（AD UP）中，47.1% 的患者基线 vIGA-AD 评分为 3（中度），52.9% 的患者基线 vIGA-AD 评分为 4（重度）。平均基线 EASI 评分为 29.7，平均基线最严重瘙痒 NRS 周平均值为 7.2。

### 临床应答

#### 单药治疗（MEASURE UP 1 和 MEASURE UP 2）和联合 TCS（AD UP）研究

接受乌帕替尼 15 mg 或 30 mg 治疗并在第 16 周达到 vIGA-AD 0 或 1、EASI 75 或最严重瘙痒 NRS 改善 $\geq 4$  分的患者比例显著高于安慰剂组。还实现了皮损清除和瘙痒的快速改善（见表 8）。

图 1 分别显示了 MEASURE UP 1 和 MEASURE UP 2 中直至第 16 周达到 EASI 75 应答的患者比例和最严重瘙痒 NRS 较基线的平均百分比变化。

表 8: 乌帕替尼的疗效结果

研究	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
治疗组									
受试者例 数 随机化	281	281	285	278	276	282	304	300	297
<b>第 16 周终点, 应答者% (95% CI)</b>									
vIGA-AD 0/1 <sup>a,b</sup> (共同主 要终点)	8 (5,12)	48 <sup>d</sup> (42,54)	62 <sup>d</sup> (56,68)	5 (2,7)	39 <sup>d</sup> (33,45)	52 <sup>d</sup> (46,58)	11 (7,14)	40 <sup>d</sup> (34,45)	59 <sup>d</sup> (53,64)
EASI 75 <sup>a</sup> (共同主 要终点)	16 (12,21)	70 <sup>d</sup> (64,75)	80 <sup>d</sup> (75,84)	13 (9,17)	60 <sup>d</sup> (54,66)	73 <sup>d</sup> (68,78)	26 (21,31)	65 <sup>d</sup> (59,70)	77 <sup>d</sup> (72,82)
EASI 90 <sup>a</sup>	8 (5,11)	53 <sup>d</sup> (47,59)	66 <sup>d</sup> (60,71)	5 (3,8)	42 <sup>d</sup> (37,48)	58 <sup>d</sup> (53,64)	13 (9,17)	43 <sup>d</sup> (37,48)	63 <sup>d</sup> (58,69)
EASI 100 <sup>a</sup>	2 (0,3)	17 <sup>d</sup> (12,21)	27 <sup>d</sup> (22,32)	1 (0,2)	14 <sup>d</sup> (10,18)	19 <sup>d</sup> (14,23)	1 (0,3)	12 <sup>e</sup> (8,16)	23 <sup>d</sup> (18,27)
最严重瘙 痒 NRS <sup>c</sup> (改善≥4 分)	12 (8,16)	52 <sup>d</sup> (46,58)	60 <sup>d</sup> (54,66)	9 (6,13)	42 <sup>d</sup> (36,48)	60 <sup>d</sup> (54,65)	15 (11,19)	52 <sup>d</sup> (46,58)	64 <sup>d</sup> (58,69)
<b>治疗早期起效终点, 应答者% (95% CI)</b>									
EASI 75 <sup>a</sup> (第 2 周)	4 (1,6)	38 <sup>d</sup> (32,44)	47 <sup>d</sup> (42,53)	4 (1,6)	33 <sup>d</sup> (27,39)	44 <sup>d</sup> (38,50)	7 (4,10)	31 <sup>d</sup> (26,36)	44 <sup>d</sup> (38,50)
最严重 瘙痒 NRS (第 1 周改善 ≥4 分) c,f	0 (0,1)	15 <sup>d</sup> (11,19)	20 <sup>d</sup> (15,24)	1 (0,2)	7 <sup>d</sup> (4,11)	16 <sup>d</sup> (11,20)	3 (1,5)	12 <sup>d</sup> (8,16)	19 <sup>d</sup> (15,24)

缩略语：UPA = 乌帕替尼；PBO = 安慰剂

接受补救药物治疗或数据缺失的受试者计为无应答者。在安慰剂组、乌帕替尼 15 mg 组和乌帕替尼 30 mg 组中，第 16 周时因接受补救治疗而被评定为 EASI 75 和 vIGA-AD 0/1 无应答者的受试者例数和百分比分别为 132 例 (47.0%)、31 例 (11.0%)、16 例 (5.6%) (MEASURE UP 1)、119 例 (42.8%)、24 例 (8.7%)、16 例 (5.7%) (MEASURE UP 2) 和 78 例 (25.7%)、15 例 (5.0%)、14 例 (4.7%) (AD UP)。

<sup>a</sup> 基于随机化的受试者例数

<sup>b</sup> 应答者定义为 vIGA-AD 为 0 或 1 (“清除”或“几乎清除”)且在 0-4 等级量表上降低 $\geq 2$ 分的患者

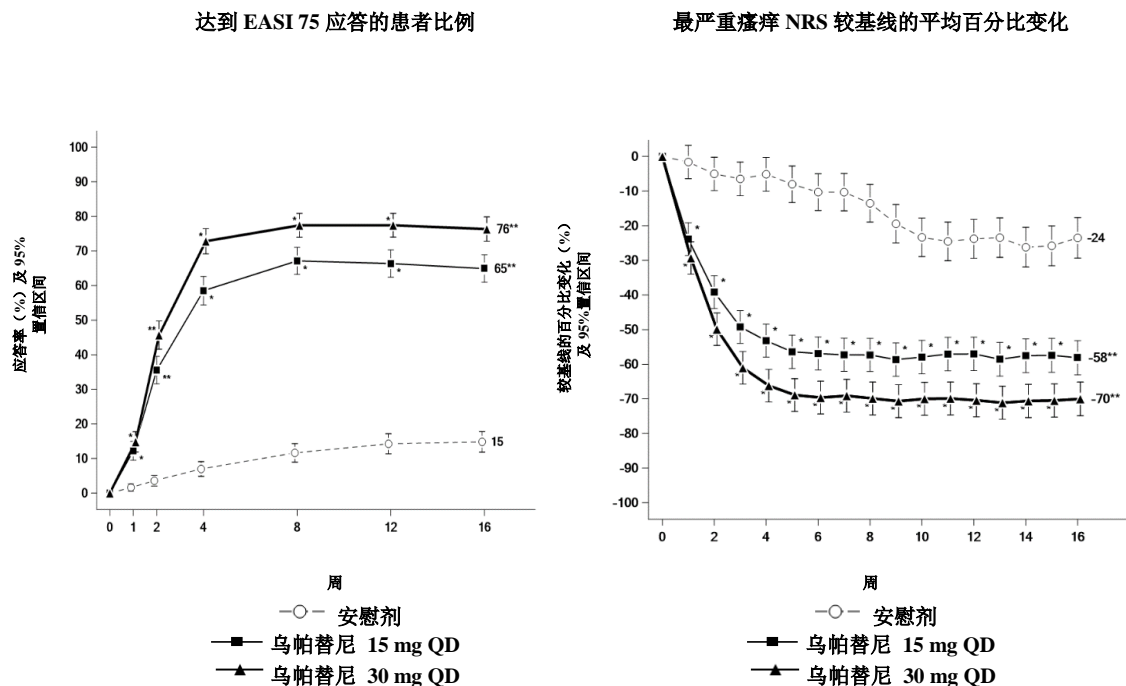
<sup>c</sup> 在符合评估条件的患者子集中显示的结果 (基线时最严重瘙痒 NRS $\geq 4$  的患者)

<sup>d</sup> 与安慰剂比较具有统计学显著性,  $p < 0.001$

<sup>e</sup> 与安慰剂比较  $p < 0.001$ , 未进行多重性控制。

<sup>f</sup> MEASURE UP 1 和 2 中, 早在开始乌帕替尼 30 mg 治疗后 1 天和开始乌帕替尼 15 mg 治疗后 2 天, 即观察到与安慰剂比较有统计学显著性改善

**图 1: 在 MEASURE UP 1 和 MEASURE UP 2 中达到 EASI 75 应答的患者比例和最严重瘙痒 NRS 较基线的平均百分比变化**



\*: 与安慰剂比较  $p < 0.001$ , 未进行多重性控制。

\*\* : 与安慰剂比较具有统计学显著性,  $p < 0.001$

亚组 (体重、年龄、性别、人种和既往免疫抑制剂系统治疗) 中的治疗疗效与总体研究人群的结果一致。

在接受乌帕替尼 15 mg 或 30 mg 治疗的患者中, 第 16 周的结果持续维持至第 52 周。

生活质量/患者报告结局

表 9 第 16 周时乌帕替尼的患者报告结局结果

研究	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
治疗组						
受试者例数 随机分配	281	281	285	278	276	282
<b>应答者% (95% CI)</b>						
ADerm-SS 皮肤疼痛 (改善≥4 分) <sup>a</sup>	15 (10,20)	54 <sup>e</sup> (47,60)	63 <sup>e</sup> (57,69)	13 (9,18)	49 <sup>e</sup> (43,56)	65 <sup>e</sup> (59,71)
ADerm-IS 睡眠 (改善≥12 分) <sup>a,b</sup>	13 (9,18)	55 <sup>e</sup> (48,62)	66 <sup>e</sup> (60,72)	12 (8,17)	50 <sup>e</sup> (44,57)	62 <sup>e</sup> (56,69)
DLQI 0/1 <sup>c</sup>	4 (2,7)	30 <sup>e</sup> (25,36)	41 <sup>e</sup> (35,47)	5 (2,7)	24 <sup>e</sup> (19,29)	38 <sup>e</sup> (32,44)
HADS 焦虑<8 和 HADS 抑郁 <8 <sup>d</sup>	14 (8,20)	46 <sup>e</sup> (37,54)	49 <sup>e</sup> (41,57)	11 (6,17)	46 <sup>e</sup> (38,54)	56 <sup>e</sup> (48,64)
缩略语：UPA = 乌帕替尼；PBO = 安慰剂；DLQI = 皮肤病生活质量指数；HADS = 医院焦虑抑郁量表 接受补救药物治疗或数据缺失的受试者计为无应答者。 指定的阈值对应于最小临床重要差异（MCID），用于确定应答。 <sup>a</sup> 在符合评估条件的患者子集中显示的结果（基线时评估评分>MCID 的患者）。 <sup>b</sup> ADerm-IS 睡眠评估了入睡困难、睡眠影响和夜间因 AD 醒来的情况。 <sup>c</sup> 在符合评估条件的患者子集中显示的结果（基线时 DLQI>1 的患者）。 <sup>d</sup> 在符合评估条件的患者子集中显示的结果（基线时 HADS 焦虑≥8 或 HADS 抑郁≥8 的患者） <sup>e</sup> 与安慰剂比较具有统计学显著性，p<0.001						

### 儿童人群

在 3 项 3 期研究中，共 344 例 12-17 岁的中重度特应性皮炎青少年患者被随机化接受 15 mg (N=114) 或 30 mg (N=114) 乌帕替尼或匹配的安慰剂 (N=116) 的单药治疗或与局部外用糖皮质激素的联合治疗。青少年和成年人之间的疗效一致。青少年的安全性特征与成年人基本相似，部分不良事件（包括中性粒细胞减少症和带状疱疹）的发生率呈剂量依赖性增加。对于两种剂量，青少年的中性粒细胞减少症发生率略高于成年人。30 mg 剂量下青少年的带状疱疹发生率与成年人相当。30 mg 剂量在青少年中的安全性和疗效仍在研究中。

**表 10 第 16 周时乌帕替尼在青少年中的疗效结果**

研究	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS
青少年受试者例数 随机分配	40	42	36	33	40	39
<b>应答者% (95% CI)</b>						
vIGA-AD 0/1 <sup>a,b</sup>	8 (0,16)	38 (23,53)	3 (0,8)	42 (26,59)	8 (0,16)	31 (16,45)
EASI 75 <sup>a</sup>	8 (0,17)	71 (58,85)	14 (3,25)	67 (51,83)	30 (16,44)	56 (41,72)
最严重瘙痒 NRS <sup>c</sup> (改善≥4分)	15 (4,27)	45 (30,60)	3 (0,8)	33 (16,50)	13 (2,24)	42 (26,58)
缩略语：UPA = 乌帕替尼；PBO = 安慰剂 接受补救药物或数据缺失的受试者计为无应答者。 <sup>a</sup> 基于随机化的受试者例数 <sup>b</sup> 应答者定义为 vIGA-AD 为 0 或 1（“清除”或“几乎清除”）且在 0-4 等级量表上降低≥2 分的患者。 <sup>c</sup> 在符合评估条件的患者子集中显示的结果（基线时最严重瘙痒 NRS≥4 的患者）。						

### 中国的 AD 临床数据

中国参加了全球 3 期关键性研究 MEASURE UP 1 和 AD UP。MEASURE UP 1 和 AD UP 中分别纳入了 45 例和 51 例中国受试者（包括成人和青少年）。在第 16 周的共同主要研究终点和关键次要研究终点方面，两个剂量组中均观察到与全球人群一致的获益（表 11）。在 MEASURE UP 1 和 AD UP 中，中国亚组人群的安全性特征总体上与全球人群一致。中国亚组人群中未发现新的安全性风险。

**表 11 第 16 周中国亚组人群的疗效数据**

研究	MEASURE UP 1			AD UP		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
随机的中国受 试者例数	14	14	17	18	17	16
<b>应答者百分比</b>						
vIGA-AD <sup>a,b</sup>	7.1%	64.3%	47.1%	0%	41.2%	50.0%
EASI 75 <sup>a</sup>	14.3%	78.6%	76.5%	27.8%	70.6%	87.5%
最严重瘙痒 NRS <sup>c</sup> (改善≥4分)	7.1% N=14	57.1% N=14	64.7% N=17	16.7% N=18	43.8% N=16	56.3% N=16

缩略语: UPA= 乌帕替尼; PBO = 安慰剂

<sup>a</sup> 基于随机化的受试者例数

<sup>b</sup> 应答者定义为 vIGA-AD 评分为 0 或 1 (“无皮损”或“几乎无皮损”) 且 0-4 等级量表上的评分降低 $\geq 2$  分

<sup>c</sup> N=基线时最严重瘙痒程度 NRS $\geq 4$  的患者例数

## 类风湿关节炎

### 全球临床研究:

在中度至重度活动性类风湿关节炎并且满足 ACR/EULAR 2010 分类标准的患者中, 开展了 5 项 3 期、随机、双盲、多中心研究, 评价乌帕替尼 15 mg 每日一次给药的疗效和安全性 (见表 12)。参加研究的患者年龄应 $\geq 18$  岁。要求受试者在基线时存在至少 6 个压痛关节和 6 个肿胀关节, 且有全身性炎症的证据 (根据 hsCRP 升高)。所有研究均包含一个最长达 5 年的长期扩展阶段。

每一项研究的主要分析均包括至少接受了 1 剂乌帕替尼或安慰剂的所有随机化受试者, 对于分类终点使用无应答者填补。

在各项 3 期研究中, 使用乌帕替尼 15 mg QD 观察到的疗效与使用乌帕替尼 30 mg QD 观察到的疗效总体上相似。

表 12 临床试验概要

研究名称	人群 (n)	治疗组别	主要结果指标
RA-I	MTX 初治 <sup>a</sup> (947)	• 乌帕替尼 15 mg • 乌帕替尼 30 mg • MTX 单药治疗	• 主要终点: 第 24 周时的临床缓解 (DAS28-CRP) • 低疾病活动度 (DAS28-CRP) • ACR50 • 影像学进展 (mTSS) • 躯体功能 (HAQ-DI) • SF-36 PCS
RA-II	MTX-IR <sup>b</sup> (648)	• 乌帕替尼 15 mg • 乌帕替尼 30 mg • MTX 单药治疗	• 主要终点: 第 14 周时的低疾病活动度 (DAS28-CRP) • 临床缓解 (DAS28-CRP) • ACR20 • 躯体功能 (HAQ-DI) • SF-36 PCS • 晨僵
RA-III	csDMARD-IR <sup>c</sup> (661)	• 乌帕替尼 15 mg • 乌帕替尼 30 mg • 安慰剂 csDMARDs 背景治疗	• 主要终点: 第 12 周时的低疾病活动度 (DAS28-CRP) • 临床缓解 (DAS28-CRP) • ACR20 • 躯体功能 (HAQ-DI) • SF-36 PCS • 低疾病活动度 (CDAI) • 晨僵

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• FACIT-F</li> </ul>
<b>RA-IV</b>	MTX-IR <sup>d</sup> (1,629)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 乌帕替尼 15 mg</li> <li>• 安慰剂</li> <li>• 阿达木单抗 40 mg</li> </ul> MTX 背景治疗	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 主要终点：第 12 周时的临床缓解 (DAS28-CRP)</li> <li>• 低疾病活动度 (DAS28-CRP)</li> <li>• ACR20</li> <li>• 低疾病活动度 (DAS28-CRP) vs 阿达木单抗</li> <li>• 影像学进展 (mTSS)</li> <li>• 躯体功能 (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> <li>• 低疾病活动度 (CDAI)</li> <li>• 晨僵</li> <li>• FACIT-F</li> </ul>
<b>RA-V</b>	bDMARD-IR <sup>e</sup> (499)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 乌帕替尼 15 mg</li> <li>• 乌帕替尼 30 mg</li> <li>• 安慰剂</li> </ul> csDMARDs 背景治疗	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 主要终点：第 12 周时的低疾病活动度(DAS28-CRP)</li> <li>• ACR20</li> <li>• 躯体功能 (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> </ul>

缩略语：ACR20（或 50）=美国风湿病学会改善≥20%（或 ≥50%）；bDMARD =生物制剂改善病情抗风湿药；CRP=C 反应蛋白；DAS28=疾病活动度评分（28 个关节）；mTSS=改良总 Sharp 评分；csDMARD=传统合成改善病情抗风湿药；HAQ-DI=健康评估问卷-残疾指数；SF-36 PCS=健康调查简表-36 生理健康总评；CDAI = 临床疾病活动指数；FACIT-F=慢性病治疗功能评估-疲劳量表；IR=应答不佳；MTX=甲氨蝶呤；n=随机化的例数

<sup>a</sup> MTX初治患者或者接受每周给药的MTX不超过3次的患者

<sup>b</sup> 对MTX应答不佳的患者

<sup>c</sup> 对csDMARD应答不佳的患者；此前暴露过最多一种bDMARD的患者，如果暴露时间有限(<3个月)或者因为不耐受而被动中止bDMARD，也可以入选（在患者总数中的比例不超过20%）。

<sup>d</sup> 对MTX应答不佳的患者；此前暴露过最多一种bDMARD（阿达木单抗除外）的患者，如果暴露时间有限 (<3个月)或者因为不耐受而被动中止bDMARD，也可以入选（在研究患者总数中的比例不超过20%）。

<sup>e</sup> 对至少 1 种 bDMARD 应答不佳或不耐受的患者

### 临床应答

#### 缓解和低疾病活动度

在研究中，接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者达到低疾病活动度（DAS28-CRP≤3.2）和临床缓解（DAS28-CRP <2.6）的比例显著高于安慰剂、MTX 或阿达木单抗组（表 13）。在 RA-IV 中，与阿达木单抗组相比，第 12 周时达到低疾病活动度的比例显著升高。在合用或不合用 MTX 的情况下，低疾病活动度和临床缓解率在各患者人群中均一致。

#### ACR 应答



在所有的研究中,接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者在第 12 周时达到 ACR20、ACR50 和 ACR70 的比例均高于安慰剂、MTX 或阿达木单抗组 (表 13)。用不同指标测量的起效时间均迅速,对于 ACR20,最早在第 1 周即观测到应答率升高。研究中观察到持久的应答率 (合用或不合用 MTX), ACR20/50/70 应答维持至少 1 年。

乌帕替尼 15 mg 治疗 (单独或联合 csDMARD) 导致 ACR 的各个组分改善,包括压痛和肿胀关节数、患者和医生的总体评估、HAQ-DI、疼痛评估以及 hsCRP。

表 13 应答和缓解

研究	RA-I MTX 初治		RA-II MTX-IR		RA-III csDMARD-IR		RA-IV MTX-IR			RA-V bDMARD-I R	
	MTX X	UPA 15mg g	MTX X	UPA 15mg g	PBO	UPA 15mg	PBO	U P A 1 5 m g	ADA 40m g	PBO	UPA 15m g
N	314	317	216	217	221	221	651	6 5 1	327	169	164
周											
<b>LDA DAS28-CRP ≤3.2 (患者%)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	28	53 <sup>g</sup>	19	45 <sup>c</sup>	17	48 <sup>c</sup>	14	45 <sup>e,h</sup>	29	14	43 <sup>c</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	32	60 <sup>i</sup>					18	55 <sup>g,h</sup>	39		
48	39	59 <sup>g</sup>						50 <sup>h</sup>	35		
<b>CR DAS28-CRP &lt;2.6 (患者%)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	14	36 <sup>g</sup>	8	28 <sup>c</sup>	10	31 <sup>c</sup>	6	29 <sup>e,h</sup>	18	9	29 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	18	48 <sup>c</sup>					9	41 <sup>g,h</sup>	27		
48	29	49 <sup>g</sup>						38 <sup>i</sup>	28		
<b>ACR20 (患者%)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	54	76 <sup>g</sup>	41	68 <sup>c</sup>	36	64 <sup>c</sup>	36	71 <sup>e,j</sup>	63	28	65 <sup>c</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	59	79 <sup>g</sup>					36	67 <sup>g,i</sup>	57		
48	57	74 <sup>g</sup>						65 <sup>i</sup>	54		
<b>ACR50 (患者%)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	28	52 <sup>g</sup>	15	42 <sup>g</sup>	15	38 <sup>g</sup>	15	45 <sup>g,h</sup>	29	12	34 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	33	60 <sup>c</sup>					21	54 <sup>g,h</sup>	42		
48	43	63 <sup>g</sup>						49 <sup>i</sup>	40		
<b>ACR70 (患者%)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	14	32 <sup>g</sup>	3	23 <sup>g</sup>	6	21 <sup>g</sup>	5	25 <sup>g,h</sup>	13	7	12
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	18	44 <sup>g</sup>					10	35 <sup>g,h</sup>	23		
48	29	51 <sup>g</sup>						36 <sup>h</sup>	23		
<b>CDAI ≤10 (%患者)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	30	46 <sup>g</sup>	25	35 <sup>i</sup>	19	40 <sup>c</sup>	16	40 <sup>e,h</sup>	30	14	32 <sup>g</sup>

24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	38	56 <sup>g</sup>				22	53 <sup>g,h</sup>	38		
48	43	60 <sup>g</sup>					47 <sup>h</sup>	34		

缩略语：ACR20（或 50 或 70）= 美国风湿病学会改善≥20%（或≥50%或≥70%）；ADA = 阿达木单抗；CDAI = 临床疾病活动指数；CR = 临床缓解；CRP = C 反应蛋白；DAS28 = 疾病活动度评分(28 个关节)；IR = 应答不佳；LDA = 低疾病活动度；MTX = 甲氨蝶呤；PBO = 安慰剂；UPA= 乌帕替尼  
<sup>a</sup> RA-III、RA-I、RA-IV、RA-V  
<sup>b</sup> RA-II  
<sup>c</sup> RA-I  
<sup>d</sup> RA-IV  
<sup>e</sup> 乌帕替尼 vs 安慰剂或 MTX 比较的多重性控制 p≤0.001  
<sup>f</sup> 乌帕替尼与安慰剂或 MTX 比较的多重性控制 p≤0.01  
<sup>g</sup> 乌帕替尼与 MTX 或安慰剂比较的名义 p≤0.001  
<sup>h</sup> 乌帕替尼与阿达木单抗比较的名义 p≤0.001  
<sup>i</sup> 乌帕替尼与阿达木单抗比较的名义 p≤0.01  
<sup>j</sup> 乌帕替尼与阿达木单抗比较的名义 p<0.05  
<sup>k</sup> 乌帕替尼与 MTX 或安慰剂比较的名义 p≤0.01  
<sup>l</sup> 乌帕替尼与 MTX 比较的名义 p<0.05  
 注释：使用无应答者填补，按照随机化组别进行的全分析集（FAS）分析得出的第 48 周的数据

### 影像学应答

RA-I 和 RA-IV 中，使用第 24/26 周和第 48 周的改良总 Sharp 评分（mTSS）及其组分（侵蚀评分和关节间隙狭窄评分）评价了对关节结构损伤进展的抑制。

RA-IV 研究中，乌帕替尼 15 mg 联合 MTX 治疗对关节结构损伤进展的抑制程度显著高于安慰剂，在 RA-I 研究中，乌帕替尼 15 mg 单药治疗对关节结构损伤进展的抑制程度显著高于 MTX（表 14）。侵蚀评分和关节间隙狭窄评分的分析结果与总评分的分析结果一致。两项研究中，乌帕替尼 15 mg 治疗组中无影像学进展（mTSS 变化≤0）的患者比例均显著高于对照组。

**表 14 影像学变化**

研究	RA-I MTX 初治		RA-IV MTX-IR		
	MTX	UPA 15 mg	PBO <sup>a</sup>	UPA 15 mg	ADA 40 mg
改良总 Sharp 评分相对于基线的平均变化					
第 24 <sup>b</sup> /26 <sup>c</sup> 周	0.7	0.1 <sup>f</sup>	0.9	0.2 <sup>g</sup>	0.1
第 48 周	1.0	0.03 <sup>e</sup>	1.7	0.3 <sup>e</sup>	0.4
无影像学进展的患者比例 <sup>d</sup>					
第 24 <sup>b</sup> /26 <sup>c</sup> 周	77.7	87.5 <sup>f</sup>	76.0	83.5 <sup>f</sup>	86.8
第 48 周	74.3	89.9 <sup>e</sup>	74.1	86.4 <sup>e</sup>	87.9

缩略语：ADA = 阿达木单抗；IR = 应答不佳；MTX = 甲氨蝶呤；PBO = 安慰剂；UPA = 乌帕替尼  
<sup>a</sup> 第 48 周的所有安慰剂组数据均使用线性外推法计算  
<sup>b</sup> RA-I

- c RA-IV  
d 无进展的定义为 mTSS 变化 $\leq$ 0  
e 乌帕替尼与 MTX 或安慰剂比较的名义  $p\leq 0.001$   
f 乌帕替尼与安慰剂或 MTX 比较的多重性控制  $p\leq 0.01$   
g 乌帕替尼与安慰剂或 MTX 比较的多重性控制  $p\leq 0.001$

### 躯体功能应答和健康相关结果

乌帕替尼 15mg 治疗（单独或与 csDMARDs 联合）对躯体功能的改善程度（用 HAQ-DI 测量）显著高于所有对照药（表 15）。

表 15 HAQ-DI 自基线的平均变化<sup>a,b</sup>

研究	RA-I MTX 初治		RA-II MTX-IR		RA-III csDMARD-IR		RA-IV MTX-IR			RA-V BIO-IR	
	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
治疗组											
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
基线评分均值	1.6	1.6	1.5	1.5	1.4	1.5	1.6	1.6	1.6	1.6	1.7
第 12 <sup>c</sup> /14 <sup>d</sup> 周	-0.5	-0.8 <sup>h</sup>	-0.3	-0.7 <sup>g</sup>	-0.3	-0.6 <sup>g</sup>	-0.3	-0.6 <sup>g,i</sup>	-0.5	-0.2	-0.4 <sup>g</sup>
第 24 <sup>e</sup> /26 <sup>f</sup> 周	-0.6	-0.9 <sup>g</sup>					-0.3	-0.7 <sup>h,i</sup>	-0.6		

缩略语：ADA = 阿达木单抗；HAQ-DI = 健康评估问卷残疾指数；IR = 应答不佳；MTX = 甲氨蝶呤；PBO = 安慰剂；UPA = 乌帕替尼

<sup>a</sup> 显示的数据为均值

<sup>b</sup> 健康评估问卷残疾指数：0 = 最好；3 = 最差；20 个问题；8 个类别：穿衣和梳洗、起身、进食、行走、卫生、触物、握物以及活动。

<sup>c</sup> RA-I, RA-III, RA-IV, RA-V

<sup>d</sup> RA-II

<sup>e</sup> RA-I

<sup>f</sup> RA-IV

<sup>g</sup> 乌帕替尼与安慰剂或 MTX 比较的多重性控制  $p\leq 0.001$

<sup>h</sup> 乌帕替尼与 MTX 或安慰剂比较的名义  $p\leq 0.001$

<sup>i</sup> 乌帕替尼与阿达木单抗比较的名义  $p\leq 0.01$

在研究 RA-II、RA-III 以及 RA-IV 中，乌帕替尼 15 mg 治疗对关节晨僵平均持续时间的改善程度显著高于安慰剂或 MTX。

这些临床研究中，乌帕替尼治疗组患者与安慰剂组和 MTX 组相比，用健康调查简表-36 生理健康总评测量的患者报告的生活质量显著改善。此外，乌帕替尼治疗组患者与安慰剂组相比，用慢性病治疗功能评估-疲劳量表（FACIT-F）测量的患者报告的疲劳程度显著改善。

### 区域多中心临床研究

研究 M15-557 是一项在 338 例来自中国、韩国和巴西的 csDMARDs 应答不佳的中度至重度活动性类风湿关节炎患者中进行的 64 周临床研究。患者在背景 csDMARDs 基础上接受每日一次本品 15mg 或安慰剂治疗。完成 12 周访视（研究第 1 阶段）的患者将进入 52 周开放标签的扩展研究（研究第 2 阶段），接受每日一次本品 15mg。主要终点为 12 周时达到 ACR20 应答的患者比例。关键次要终点包括第 12 周时 DAS28-CRP，HAQ-DI 和 SF-36 PCS 较基线的变化，以及第 12 周时达到 DAS28-CRP $\leq$ 3.2，DAS28-CRP $<$ 2.6，和 CDAI $\leq$ 10 的患者比例。

接受本品 15mg 的患者第 12 周时达到 ACR20 应答的患者比例（即研究的主要终点）显著高于安慰剂组(p $<$ 0.001)。自研究第 1 周起，接受本品 15mg 的患者即显示出比安慰剂组更高的 ACR20 应答。接受本品 15mg 患者与安慰剂组相比在第 12 周时 DAS28-CRP 较基线的变化（总体人群：-2.56 vs -0.95, p $<$ 0.001），显示出更大的疾病活动度的改善。

总体达到 ACR20，ACR50 和 ACR70 应答，以及 DAS28-CRP  $\leq$  3.2，DAS28-CRP  $<$  2.6 和 CDAI $\leq$ 10 的比例见表 16。

**表 16 第 12 周达到临床应答，低疾病活动和临床缓解的患者比例**

终点 应答率%	研究M15-557 csDMARD-IR 总体人群	
	PBO N=169	UPA15mg N=169
ACR20	31.4	71.6**
ACR50	8.3	40.8*
ACR70	3.6	21.3*
LDA DAS28-CRP $\leq$ 3.2	13.6	46.2**
CR DAS28-CRP $<$ 2.6	5.3	29.6**
LDA CDAI $\leq$ 10	11.2	35.5**

缩略语：UPA=乌帕替尼；PBO=安慰剂

HAQ-DI 结果显示，12 周时接受本品 15mg 的治疗组相比于安慰剂组获得更显著的躯体功能改善（总体人群：-0.62 vs -0.18, p $<$ 0.001），并且患者在 PCS 评分、MCS 评分以及 SF-36 的所有 8 个领域中均得到更大的较基线的改善。

在研究的前 12 周（第 1 阶段）本品 15mg 在改善疾病症状和体征方面明显优于安慰剂，与全球 csDMARD-IR 临床研究（RA-III）的疗效结果一致。

研究第 2 阶段的疗效评价指标包括 ACR20/50/70，单个 ACR 组分，DAS28-CRP，和 CDAI。最初随机分配至本品治疗组并在第 2 阶段继续接受本品的患者在 64 周治疗期间疗效持续改善或维持。第 12 周时由安慰剂转为本品治疗的患者在转换治疗后的首次或第二次访视时，症状和体征、疾病活动、躯体功能和健康相关生活质量均有迅速改善。

中国亚组的研究结果与总体人群一致。

## 银屑病关节炎

### 全球临床研究：

在2项3期随机、双盲、多中心、安慰剂对照研究中评估了 $\geq 18$ 岁中重度活动性银屑病关节炎患者接受乌帕替尼15 mg每日一次给药的疗效和安全性。根据银屑病关节炎分类标准（CASPAR），所有患者均患有活动性银屑病关节炎至少6个月，至少3个压痛关节和至少3个肿胀关节，有活动性斑块型银屑病或斑块型银屑病病史。这两项研究的主要终点是第12周达到ACR20应答的患者比例。

SELECT-PsA 1是一项在1705例对至少一种非生物DMARD应答不佳或不耐受的患者中进行的24周研究。基线时，1393例（82%）患者至少合并使用一种非生物DMARD；1084例（64%）患者仅合并使用MTX；311例（18%）患者接受单药治疗。患者接受乌帕替尼15 mg或30 mg每日一次、阿达木单抗或安慰剂治疗。在第24周，所有随机分配至安慰剂组的患者以盲态方式转换为接受乌帕替尼15 mg或30 mg每日一次治疗。SELECT-PsA 1包括长达5年的长期扩展期。

中国参与了全球研究SELECT-PsA 1。

SELECT-PsA 2是一项在642例对至少一种生物制剂DMARD应答不佳或不耐受的患者中进行的24周研究。基线时，296例（46%）患者至少合并使用一种非生物DMARD；222例（35%）患者仅合并使用MTX；345例（54%）患者接受单药治疗。患者接受乌帕替尼15 mg或30 mg每日一次或安慰剂治疗。在第24周，所有随机分配至安慰剂组的患者以盲态方式转换为接受乌帕替尼15 mg或30 mg每日一次治疗。SELECT-PsA 2包括长达3年的长期扩展期。

### 临床应答

这两项研究中，接受乌帕替尼15 mg治疗的患者在第12周达到ACR20应答的比例均显著高于安慰剂组（表17）。各疗效指标起效均迅速，对于ACR20，早在第2周即观察到应答率更高。

与安慰剂相比，乌帕替尼15 mg治疗实现ACR的各个组分改善，包括压痛/疼痛和关节肿胀计数、患者和医生总体评估、HAQ-DI、疼痛评估和hsCRP。

在SELECT-PsA 1中，在第12周达到ACR20应答的患者比例方面，乌帕替尼15 mg与阿达木单抗相比具有非劣效性；但是，结果未表明乌帕替尼15 mg优于阿达木单抗。

这两项研究中，单用或与甲氨蝶呤联用时均观察到一致的应答（主要和关键次要终点）。

在所评价的各亚组中，无论基线BMI、基线hsCRP和既往非生物DMARDs使用数量（≤1或>1）如何，均证实了乌帕替尼15 mg的疗效。

**表 17 SELECT-PsA 1 和 SELECT-PsA 2 的临床应答**

研究	SELECT-PsA 1 非生物DMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
<b>ACR20, 患者% (95% CI)</b>					
第 12 周	36 (32, 41)	71 (66, 75) <sup>f</sup>	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
与安慰剂的差异 (95% CI)	35 (28, 41) <sup>de</sup>		-	33 (24, 42) <sup>de</sup>	
第 24 周	45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (53, 66)
第 56 周		74 (70, 79)	69 (64, 73)		60 (53, 66)
<b>ACR50, 患者% (95% CI)</b>					
第 12 周	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)
第 24 周	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)
第 56 周		60 (55, 64)	51 (47, 56)		41 (34, 47)
<b>ACR70, 患者% (95% CI)</b>					
第 12 周	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)
第 24 周	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 25)
第 56 周		41 (36, 45)	31 (27, 36)		24 (18, 30)
<b>MDA, 患者% (95% CI)</b>					
第 12 周	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)
第 24 周	12 (9, 15)	37 (32, 41) <sup>e</sup>	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31) <sup>e</sup>
第 56 周		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)
<b>附着点炎消退 (LEI=0), 患者% (95% CI) <sup>a</sup></b>					
第 12 周	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)
第 24 周	32 (27, 39)	54 (48, 60) <sup>e</sup>	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
第 56 周		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)
<b>指 (趾) 炎消退 (LDI=0), 患者% (95% CI) <sup>b</sup></b>					
第 12 周	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
第 24 周	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
第 56 周		75 (68, 82)	74 (66, 82)		51 (38, 64)
<b>PASI75, 患者% (95% CI) <sup>c</sup></b>					
第 16 周	21 (16, 27)	63 (56, 69) <sup>e</sup>	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61) <sup>e</sup>
第 24 周	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)

第 56 周		65 (59, 72)	61 (55, 68)		52 (44, 61)
<b>PASI90, 患者% (95% CI) <sup>c</sup></b>					
第 16 周	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)
第 24 周	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)
第 56 周		49 (42, 56)	47 (40, 54)		41 (32, 49)
<p>缩略语: ACR20 (或50或70) = 美国风湿病学会改善<math>\geq 20\%</math> (或<math>\geq 50\%</math>或<math>\geq 70\%</math>), ADA = 阿达木单抗; bDMARD = 生物制剂改善病情抗风湿药; IR = 应答不佳; MDA = 最小疾病活动度; PASI75 (或90) = 银屑病面积和严重程度指数改善<math>\geq 75\%</math> (或<math>\geq 90\%</math>); PBO = 安慰剂; UPA = 乌帕替尼</p> <p>在分析中, 终止随机化治疗或者在所评价周数据缺失的患者被填补为无应答者。对于MDA、附着点炎消退和第24/56周指(趾)炎消退, 在分析中将第16周接受补救治疗的受试者填补为无应答者。</p> <p><sup>a</sup> 在基线时有附着点炎的患者中 (SELECT-PsA 1分别为n=241、270和265, SELECT-PsA 2分别为n=144和133)</p> <p><sup>b</sup> 在基线时有指(趾)炎的患者中 (SELECT-PsA 1分别为n=126、136和127, SELECT-PsA 2分别为n=64和55)</p> <p><sup>c</sup> 在基线时BSA银屑病<math>\geq 3\%</math>的患者中 (SELECT-PsA 1分别为n=211、214和211, SELECT-PsA 2分别为n=131和130)</p> <p><sup>d</sup> 主要终点</p> <p><sup>e</sup> 乌帕替尼与安慰剂比较的多重性控制 <math>p \leq 0.001</math></p> <p><sup>f</sup> 乌帕替尼与阿达木单抗比较的多重性控制 <math>p \leq 0.001</math> (非劣效性检验)</p>					

### 影像学应答

在SELECT-PsA 1中, 通过影像学方法评估了对结构损伤进展的抑制, 并用第24周时改良总Sharp评分 (mTSS) 及其组分 (侵蚀评分和关节间隙狭窄评分) 相对于基线的变化表示。

第24周时, 乌帕替尼15 mg治疗对关节结构损伤进展的抑制程度显著高于安慰剂 (表18)。侵蚀和关节间隙狭窄评分与总体评分结果一致。第24周时, 乌帕替尼15 mg组无影像学进展 (mTSS变化 $\leq 0.5$ ) 的患者比例高于安慰剂组。

表 18 SELECT-PsA 1 的影像学变化

治疗组	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
<b>改良总 Sharp 评分，相对于基线的平均变化 (95% CI)</b>			
第 24 周	0.25 (0.13, 0.36)	-0.04 (-0.16, 0.07) <sup>c</sup>	0.01 (-0.11, 0.13)
第 56 周 <sup>a</sup>	0.44 (0.29, 0.59)	-0.05 (-0.20, 0.09)	-0.06 (-0.20, 0.09)
<b>无影像学进展的患者比例<sup>b</sup>, % (95% CI)</b>			
第 24 周	92 (89, 95)	96 (94, 98)	95 (93, 97)
第 56 周 <sup>a</sup>	89 (86, 92)	97 (96, 99)	94 (92, 97)
缩略语: ADA = 阿达木单抗; PBO = 安慰剂; UPA = 乌帕替尼 <sup>a</sup> 所有第 56 周安慰剂数据来自线性外推 <sup>b</sup> 无进展定义为 mTSS 变化 ≤ 0.5 <sup>c</sup> 乌帕替尼与安慰剂比较的多重性控制 p ≤ 0.001			

### 躯体功能应答和健康相关结果

在SELECT-PsA 1中，接受乌帕替尼15 mg治疗的患者在第12周时HAQ-DI评估躯体功能较基线改善（-0.42[95%CI: -0.47, -0.37]），与安慰剂组（-0.14 [95% CI: -0.18, -0.09]）相比具有显著性差异；接受阿达木单抗治疗的患者改善为-0.34（95% CI: -0.38, -0.29）。在SELECT-PsA 2中，接受乌帕替尼15 mg治疗的患者第12周HAQ-DI较基线改善（-0.30 [95% CI: -0.37, -0.24]），与安慰剂组（-0.10 [95% CI: -0.16, -0.03]）相比具有显著性差异。在两项研究中，躯体功能的改善均维持至第56周。

采用SF-36v2评估了健康相关生活质量。在两项研究中，接受乌帕替尼15 mg治疗的患者在第12周时生理健康总评分较基线的改善，显著高于安慰剂组。在两项研究中，较基线的改善均维持至第56周。

在两项研究中，接受乌帕替尼15 mg的患者在第12周时通过FACIT-F评分测量的疲乏较基线改善，与安慰剂相比具有显著性差异。在两项研究中，较基线的改善均维持至第56周。

基线时，SELECT-PsA 1和SELECT-PsA 2中分别有31%和34%的患者报告银屑病脊柱炎。第24周时，与安慰剂相比，接受乌帕替尼15 mg治疗的银屑病脊柱炎患者的Bath强直性脊柱炎疾病活动指数（BASDAI）评分较基线改善。在两项研究中，相对于基线的改善均维持至第56周。



## 疫苗试验

在 93 例接受乌帕替尼 15mg 稳定治疗的类风湿关节炎患者中评价了乌帕替尼对重组糖蛋白 E 佐剂带状疱疹疫苗给药后体液应答的影响。98% 的患者(n = 91) 合并使用甲氨蝶呤。49% 的患者在基线时接受了口服糖皮质激素治疗。在接种第 2 剂疫苗之后 4 周，接受乌帕替尼 15mg 治疗的患者有 88% (95% CI: 81.0, 94.5) 达到满意的体液应答。

在 111 例接受乌帕替尼 15 mg (n = 87)或 30 mg (n = 24)稳定治疗的类风湿关节炎患者中评价了乌帕替尼对灭活肺炎球菌多糖结合疫苗（13 价，吸附）给药后体液应答的影响。97% 的患者(n = 108)合并使用甲氨蝶呤。主要终点是达到满意的体液应答的患者比例，定义为 12 种肺炎球菌抗原（1、3、4、5、6B、7F、9V、14、18 C、19A、19F 和 23F）中至少有 6 种从基线至第 4 周抗体浓度增加 $\geq 2$  倍。第 4 周时，接受乌帕替尼 15 mg 和 30 mg 治疗的患者中分别有 67.5%(95%CI: 57.4, 77.5)和 56.5%(95%CI: 36.3, 76.8)达到满意的体液应答。

## 溃疡性结肠炎

在 3 项多中心、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究中评估了乌帕替尼的有效性和安全性：两项重复诱导研究，UC-1（U-ACHIEVE 诱导）和 UC-2（U-ACCOMPLISH），以及一项维持研究 UC-3（U-ACHIEVE 维持）。

疾病活动度基于改良 Mayo 评分（Mayo 评分系统，不包括医生总体评估），范围为 0 到 9，有 3 项评分为 0（正常）到 3（最严重）的子项评分：排便频率子评分（SFS）、直肠出血子评分（RBS）和经中心审阅的内镜检查子评分（ES）。

### 诱导期研究 (UC-1 和 UC-2)

在 UC-1 和 UC-2 中，988 名患者（分别为 473 名和 515 名患者）按 2:1 的比例随机接受乌帕替尼 45 mg 每日一次或安慰剂 8 周治疗，并被纳入有效性分析。所有入选患者均患有中重度活动性溃疡性结肠炎，定义为改良 Mayo 评分为 5 至 9、ES 为 2 或 3，并证实既往治疗失败（包括既往对常规治疗和/或生物制剂治疗应答不足、失应答或不耐受）。分别有 52%（246/473）和 51%（262/515）的患者既往至少对一种生物制剂治疗失败。分别有 48%（227/473）和 49%（253/515）的患者既往对常规治疗而非生物制剂治疗失败（无既往生物制剂治疗失败）。

在 UC-1 和 UC-2 中，基线时分别有 39%和 37%的患者接受皮质类固醇，分

别有 1.1%和 0.6%的患者接受甲氨蝶呤，以及分别有 68%和 69%的患者接受氨基水杨酸盐。研究期间不允许同时使用巯嘌呤。分别有 61%和 60%患者的疾病活动度为中度（改良 Mayo 评分 $\geq 5$ 且 $\leq 7$ ），分别有 39%和 40%患者的疾病活动程度为重度（改良 Mayo 评分 $> 7$ ）。

主要终点为第 8 周时基于改良 Mayo 评分的临床缓解。表 19 显示了主要和关键次要终点，包括临床应答、内镜下黏膜愈合、组织学-内镜黏膜愈合和组织学-内镜深度黏膜愈合。

**表 19: 诱导研究 UC-1 和 UC-2 中第 8 周时达到主要和关键次要有效性终点的患者比例**

终点	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO N=154	UPA 45 mg N=319	治疗差异 (95% CI)	PBO N=174	UPA 45 mg N=341	治疗差异 (95% CI)
临床缓解 <sup>a</sup>	4.8%	26.1%	21.6%* (15.8, 27.4)	4.1%	33.5%	29.0%* (23.2, 34.7)
既往生物制剂 治疗失败 <sup>+</sup>	0.4%	17.9%	17.5%	2.4%	29.6%	27.1%
无既往生物制 剂治疗失败 <sup>+</sup>	9.2%	35.2%	26.0%	5.9%	37.5%	31.6%
临床应答 <sup>b</sup>	27.3%	72.6%	46.3%* (38.4, 54.2)	25.4%	74.5%	49.4%* (41.7, 57.1)
既往生物制剂 治疗失败 <sup>+</sup>	12.8%	64.4%	51.6%	19.3%	69.4%	50.1%
无既往生物制 剂治疗失败 <sup>+</sup>	42.1%	81.8%	39.7%	31.8%	79.8%	48.0%
内镜下黏膜愈 合 <sup>c</sup>	7.4%	36.3%	29.3%* (22.6, 35.9)	8.3%	44.0%	35.1%* (28.6, 41.6)
既往生物制剂 治疗失败 <sup>+</sup>	1.7%	27.0%	25.3%	4.8%	37.1%	32.3%
无既往生物制 剂治疗失败 <sup>+</sup>	13.2%	46.8%	33.6%	12.0%	51.2%	39.2%
组织学-内镜黏 膜愈合 <sup>d</sup>	6.6%	30.0%	23.7%* (17.5, 30.0)	5.9%	36.7%	30.1%* (24.1, 36.2)

既往生物制剂治疗失败 <sup>+</sup>	1.4%	22.7%	21.3%	4.6%	30.7%	26.1%
无既往生物制剂治疗失败 <sup>+</sup>	11.8%	38.2%	26.4%	7.2%	42.9%	35.7%
<b>组织学-内镜深度黏膜愈合<sup>e</sup></b>	1.3%	10.7%	9.7% <sup>*</sup> (5.7, 13.7)	1.7%	13.5%	11.3% <sup>*</sup> (7.2, 15.3)
既往生物制剂治疗失败 <sup>+</sup>	0	6.5%	6.5%	1.1%	9.2%	8.1%
无既往生物制剂治疗失败 <sup>+</sup>	2.6%	15.4%	12.8%	2.4%	17.9%	15.5%

缩略语：PBO = 安慰剂；UPA = 乌帕替尼；改良 Mayo 评分，基于 Mayo 评分系统（不包括医生总体评估），范围为 0 到 9，有 3 项评分为 0（正常）到 3（最严重）的子项评分：排便频率子评分（SFS）、直肠出血子评分（RBS）和经中心审阅的内镜子评分（ES）。

<sup>+</sup> UC-1 和 UC-2 中，安慰剂组中“既往生物制剂治疗失败”的患者人数分别为 78 名和 89 名，乌帕替尼 45 mg 组分别为 168 名和 173 名；UC-1 和 UC-2 中，安慰剂组中“无既往生物制剂治疗失败”的患者人数分别为 76 名和 85 名，乌帕替尼 45 mg 组中分别为 151 名和 168 名。

<sup>\*</sup>  $p < 0.001$ ，调整后的治疗差异（95% CI）

<sup>a</sup> 根据改良 Mayo 评分：SFS  $\leq 1$  且不高于基线，RBS = 0，ES  $\leq 1$ ，无黏膜易脆

<sup>b</sup> 根据改良 Mayo 评分：相较于基线降低  $\geq 2$  分且降幅  $\geq 30\%$ ，以及 RBS 相较于基线降低  $\geq 1$  或 RBS 绝对数值  $\leq 1$ 。

<sup>c</sup> ES  $\leq 1$ ，无黏膜易脆

<sup>d</sup> ES  $\leq 1$ ，无黏膜易脆且 Geboes 评分  $\leq 3.1$ （表明中性粒细胞浸润  $< 5\%$  的隐窝，无隐窝破坏，无糜烂、溃疡或肉芽组织。）

<sup>e</sup> ES = 0，Geboes 评分  $< 2$ （表明隐窝或固有层中无中性粒细胞，嗜酸性粒细胞无增加，隐窝无破坏，无糜烂、溃疡或肉芽组织）

### 疾病活动度和症状

部分改良 Mayo 评分由 SFS 和 RBS 组成。基于部分改良 Mayo 评分的症状缓解定义为部分改良 Mayo 评分相较于基线降低  $\geq 1$  分且降幅  $\geq 30\%$ ，以及 RBS 相较于基线降低  $\geq 1$  或 RBS 绝对数值  $\leq 1$ 。根据部分改良 Mayo 评分，与安慰剂组相比，乌帕替尼治疗组患者在第 2 周即观察到统计学显著改善（UC-1：60.1% vs 27.3%，UC-2：63.3% vs 25.9%）。

### 维持治疗期研究 (UC-3)

对 UC-3 中 451 名经 8 周乌帕替尼 45 mg 每日一次诱导治疗后达到基于改良 Mayo 评分临床应答的患者进行了有效性分析评价。患者随机接受乌帕替尼 15 mg、30 mg 或安慰剂，每日一次，持续 52 周。

主要终点为第 52 周时基于改良 Mayo 评分的临床缓解。表 20 显示了关键次

要终点，包括维持临床缓解、无皮质类固醇临床缓解、内镜下黏膜愈合、组织学-内镜黏膜愈合和组织学-内镜深度黏膜愈合。

**表 20：维持研究 UC-3 中第 52 周时达到主要和关键次要有效性终点的患者比例**

	<b>PBO N=149</b>	<b>UPA 15 mg N=148</b>	<b>UPA 30 mg N=154</b>	<b>治疗差异 15 mg vs PBO (95% CI)</b>	<b>治疗差异 30 mg vs PBO (95% CI)</b>
<b>临床缓解<sup>a</sup></b>	12.1%	42.3%	51.7%	30.7%* (21.7, 39.8)	39.0%* (29.7, 48.2)
既往生物制剂治疗失败 <sup>+</sup>	7.5%	40.5%	49.1%	33.0%	41.6%
无既往生物制剂治疗失败 <sup>+</sup>	17.6%	43.9%	54.0%	26.3%	36.3%
<b>维持临床缓解<sup>b</sup></b>	N = 54 22.2%	N = 47 59.2%	N = 58 69.7%	37.4%* (20.3, 54.6)	47.0%* (30.72, 63.3)
既往生物制剂治疗失败	N = 22 13.6%	N = 17 76.5%	N = 20 73.0%	62.8%	59.4%
无既往生物制剂治疗失败	N = 32 28.1%	N = 30 49.4%	N = 38 68%	21.3%	39.9%
<b>无皮质类固醇临床缓解<sup>c</sup></b>	N = 54 22.2%	N = 47 57.1%	N = 58 68.0%	35.4%* (18.2, 52.7)	45.1%* (28.7, 61.6)
既往生物制剂治疗失败	N = 22 13.6%	N = 17 70.6%	N = 20 73.0%	57.0%	59.4%
无既往生物制剂治疗失败	N = 32 28.1%	N = 30 49.4%	N = 38 65.4%	21.3%	37.2%
<b>内镜下黏膜愈合<sup>d</sup></b>	14.5%	48.7%	61.6%	34.4%* (25.1, 43.7)	46.3%* (36.7, 55.8)
既往生物制剂治疗失败 <sup>+</sup>	7.8%	43.3%	56.1%	35.5%	48.3%
无既往生物制剂治疗失败 <sup>+</sup>	22.5%	53.6%	66.6%	31.1%	44.1%
<b>组织学-内镜黏膜愈合<sup>e</sup></b>	11.9%	35.0%	49.8%	23.8%* (14.8, 32.8)	37.3%* (27.8, 46.8)
既往生物制剂治疗失败 <sup>+</sup>	5.2%	32.9%	47.6%	27.7%	42.4%
无既往生物制剂治疗失败 <sup>+</sup>	20.0%	36.9%	51.8%	16.9%	31.8%
<b>组织学-内镜深度黏膜愈合<sup>f</sup></b>	4.7%	17.6%	19.0%	13.0%* (6.0, 20.0)	13.6%* (6.6, 20.6)
既往生物制剂治疗失败 <sup>+</sup>	2.5%	17.2%	16.1%	14.7%	13.6%
无既往生物制剂治疗失败 <sup>+</sup>	7.5%	18.0%	21.6%	10.6%	14.2%

缩略语：PBO = 安慰剂；UPA = 乌帕替尼；改良 Mayo 评分，基于 Mayo 评分系统（不包括医生总体评估），范围为 0 到 9，有 3 项评分为 0（正常）到 3（最严重）的子项评分：排便频率子评分（SFS）、直肠出血子评分（RBS）和经中心审阅的内镜检查子项评分（ES）。  
 +安慰剂组、乌帕替尼 15 mg 组和 30 mg 组属于“既往生物制剂治疗失败”的患者人数分别为 81、71 和 73 名。安慰剂组、乌帕替尼 15 mg 组和 30 mg 组属于“无既往生物制剂治疗失败”的患者人数分别为 68、77 和 81 名。

\*  $p < 0.001$ ，调整后的治疗差异（95% CI）

<sup>a</sup> 基于改良 Mayo 评分：SFS  $\leq 1$  且不高于基线，RBS = 0，ES  $\leq 1$ ，无黏膜易脆

<sup>b</sup> 在诱导治疗结束时达到临床缓解的患者中，第 52 周时达到基于改良 Mayo 评分的临床缓解

<sup>c</sup> 在诱导治疗结束时达到临床缓解的患者中，第 52 周时达到基于改良 Mayo 评分的临床缓解以及第 52 周前  $\geq 90$  天内未使用皮质类固醇治疗

<sup>d</sup> ES  $\leq 1$ ，无黏膜易脆

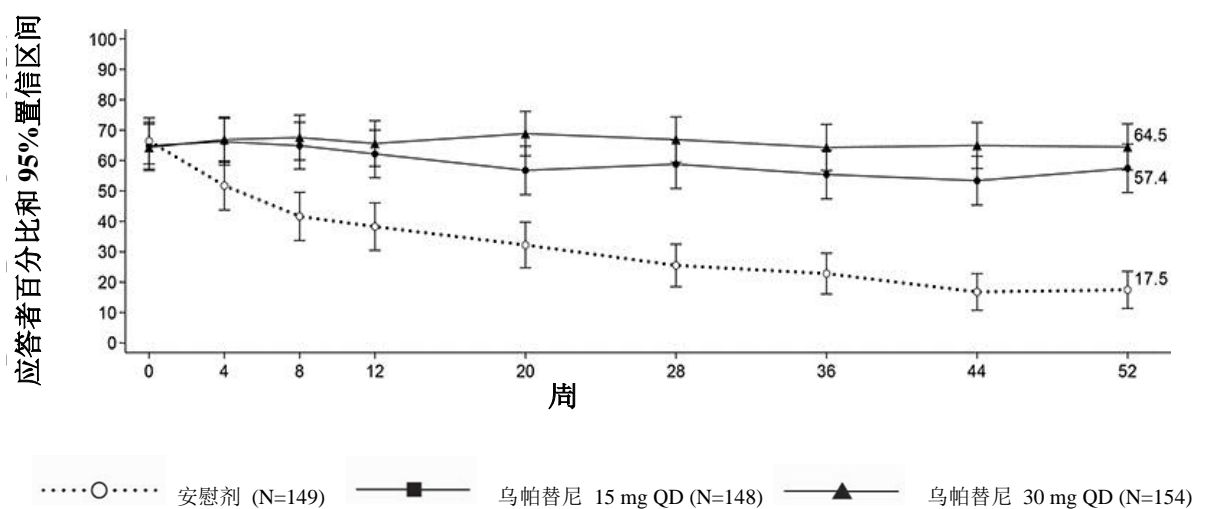
<sup>e</sup> ES  $\leq 1$ ，无黏膜易脆且 Geboes 评分  $\leq 3.1$ （表明中性粒细胞浸润  $< 5\%$  的隐窝，无隐窝破坏，无糜烂、溃疡或肉芽组织）

<sup>f</sup> ES = 0，Geboes 评分  $< 2$ （表明隐窝或固有层中无中性粒细胞，嗜酸性粒细胞无增加，无隐窝破坏，无糜烂、溃疡或肉芽组织）

### 疾病症状

基于部分改良 Mayo 评分达到症状缓解，定义为 SFS  $\leq 1$  且 RBS = 0。与安慰剂组相比，乌帕替尼 15 mg 和 30 mg 每日一次治疗组随时间有更多的患者在 52 周内获得症状缓解（图 2）。

**图 2： 维持研究 UC-3 中在各时间点达到基于部分改良 Mayo 评分的症状缓解患者比例**



### 内镜评估

内镜缓解（内镜下黏膜外观恢复正常）定义为 ES 为 0。乌帕替尼 45 mg 每日一次治疗组与安慰剂组相比在第 8 周时获得内镜缓解的患者比例显著高于安慰剂组（UC-1：13.7% vs 1.3%，UC-2：18.2% vs 1.7%）。在 UC-3 中，乌帕替尼 15 mg 和 30 mg 每日一次治疗组与安慰剂组相比，有更高比例的患者在第 52 周时达到内镜缓解（24.2%和 25.9% vs 5.6%）。在诱导结束时达到黏膜愈合的患者中，乌帕替尼 15 mg 和 30 mg 每日一次治疗组在第 52 周时维持黏膜愈合（ES ≤ 1 且无黏膜易脆）的患者比例显著高于安慰剂组（61.6%和 69.5% vs 19.2%）。

### 生命质量

根据炎症性肠病问卷（IBDQ）总分，与安慰剂组相比，乌帕替尼治疗组患者在健康相关的生命质量方面显示出显著更大且具有临床意义的改善。在全部 4 个领域评分中均观察到改善：全身症状（包括疲乏）、社会功能、情绪功能和肠道症状（包括腹痛和排便急迫感）。在 UC-1 和 UC-2 中，乌帕替尼 45 mg 每日一次治疗组患者和安慰剂组患者第 8 周的 IBDQ 总分相对于基线的变化分别为 55.3 和 21.7，以及 52.2 和 21.1。乌帕替尼 15 mg、30 mg 每日一次治疗组和安慰剂组患者第 52 周的 IBDQ 总分相对于基线的变化分别为 49.2、58.9 和 17.9。

### 克罗恩病

在 3 项多中心、双盲、安慰剂对照 III 期研究中评价了乌帕替尼的有效性和安全性：两项诱导治疗研究 CD-1（U-EXCEED）和 CD-2（U-EXCEL），随后是一项 52 周维持治疗和长期扩展研究 CD-3（U-ENDURE）。共同主要终点为第 12 周时的临床缓解和内镜下应答（对于 CD-1 和 CD-2），以及第 52 周时的临床缓解和内镜下应答（对于 CD-3）。

入组的患者年龄为 18 至 75 岁，患有中重度活动性克罗恩病（CD），定义为平均每日稀便或水样便频率（SF）≥4 和/或平均每日腹痛评分（APS）≥2，以及中心审查的 CD 简化内镜检查评分（SES-CD）≥6，或孤立性回肠疾病评分 ≥4（不包括狭窄部分）。CD 研究排除了具有症状性肠道狭窄的受试者。

### 诱导治疗研究（CD-1 和 CD-2）

在 CD-1 和 CD-2 中，1021 例患者（分别为 495 例和 526 例患者）以 2:1 的

比例被随机分配接受乌帕替尼 45 mg 每日一次或安慰剂治疗 12 周。

在 CD-1 中，所有患者均对一种或一种以上生物治疗应答不佳或不耐受（既往生物治疗失败）。在这些患者中，61%（301/495）的患者对两种或两种以上生物治疗应答不佳或不耐受。

在 CD-2 中，45%（239/526）的患者对一种或一种以上生物治疗应答不佳或不耐受（既往生物治疗失败），55%（287/526）的患者对常规治疗而非生物治疗应答不佳或不耐受（非既往生物治疗失败）。

基线时，CD-1 和 CD-2 中分别有 34% 和 36% 的患者接受皮质类固醇治疗，7% 和 3% 的患者接受免疫调节剂治疗，15% 和 25% 的患者接受氨基水杨酸盐治疗。

在这 2 项研究中，基线时接受皮质类固醇治疗的患者从第 4 周开始皮质类固醇减量方案。

2 项研究均包括 12 周扩展治疗期，对于接受乌帕替尼 45 mg 每日一次治疗且在第 12 周根据 SF/APS 未达到临床应答（平均每日稀便或水样便 SF 降低  $\geq 30\%$  和/或平均每日 APS 降低  $\geq 30\%$  且均不大于基线）的患者接受乌帕替尼 30 mg 每日一次治疗。

### *临床疾病活动度和症状*

在 CD-1 和 CD-2 中，与安慰剂组相比，接受乌帕替尼 45 mg 治疗的患者在第 12 周达到共同主要终点临床缓解的比例显著更高（表 21）。乌帕替尼起效迅速，早在第 2 周即达到临床应答 100（CR-100）（表 21）。

在 2 项研究中，接受乌帕替尼 45 mg 治疗的患者在第 12 周时通过 FACIT-F 评分测量的疲乏相对于基线的改善幅度显著大于安慰剂组。

### *内镜评估*

在 CD-1 和 CD-2 中，与安慰剂组相比，接受乌帕替尼 45 mg 治疗的患者在第 12 周达到共同主要终点内镜下应答的比例显著更高（表 21）。在 CD-1 和 CD-2 中，与安慰剂组（分别为 0% 和 5%）相比，接受乌帕替尼 45 mg 治疗的患者（分别为 14% 和 19%）达到 SES-CD 0-2 的比例更高。

表 21 诱导治疗研究 CD-1 和 CD-2 中达到主要和其他有效性终点的患者比例

研究	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	PBO N=171	UPA 45 mg N=324	治疗 差异 (95% CI)	PBO N=176	UPA 45 mg N=350	治疗 差异 (95% CI)
<b>第 12 周时的共同主要终点</b>						
临床缓解 <sup>a</sup>	14%	40%	26% (19, 33)*	22%	51%	29% (21, 36)*
既往生物治疗失败				N=78 14%	N=161 47%	33% (22, 44)
无既往生物治疗失败				N=98 29%	N=189 54%	26% (14, 37)
内镜下应答 <sup>b</sup>	4%	35%	31% (25, 37)*	13%	46%	33% (26, 40)*
既往生物治疗失败				N=78 9%	N=161 38%	29% (19, 39)
无既往生物治疗失败				N=98 16%	N=189 52%	36% (25, 46)
<b>第 12 周时的其他终点</b>						
CDAI临床缓解 <sup>c</sup>	21%	39%	18% (10, 26)*	29%	49%	21% (13, 29)*
临床应答 (CR-100) <sup>d</sup>	27%	51%	23% (14, 31)*	37%	57%	20% (11, 28)*
无皮质类固醇临床缓解 <sup>a,e</sup>	N=60 7%	N=108 37%	30% (19, 41)*	N=64 13%	N=126 44%	33% (22, 44)*
内镜下缓解 <sup>f</sup>	2%	19%	17% (12, 22)*	7%	29%	22% (16, 28)*
黏膜愈合 <sup>g</sup>	N=171 0%	N= 322 17%	17% (13, 21)***	N=174 5%	N=349 25%	20% (14, 25)***
<b>早期起效终点</b>						
第 4 周临床缓解 <sup>a</sup>	9%	32%	23% (17, 30)*	15%	36%	21% (14, 28)*
第 2 周 CR-100 <sup>d</sup>	12%	33%	21% (14, 28)*	20%	32%	12% (4, 19)**
缩略语: PBO = 安慰剂, UPA = 乌帕替尼 * p < 0.001, 校正治疗差异 (95% CI) ** p < 0.01, 校正治疗差异 (95% CI) *** 名义 p < 0.001 (UPA 与 PBO 比较), 校正治疗差异 (95% CI) <sup>a</sup> 平均每日 SF ≤ 2.8 且 APS ≤ 1.0 且均不超过基线评分 <sup>b</sup> SES-CD 评分较诱导治疗研究基线降低 > 50% (或对于诱导治疗研究基线时 SES-CD 评分为 4 的患者, 较诱导治疗研究基线至少降低 2 分)						



<sup>c</sup> CDAI < 150

<sup>d</sup> CDAI 相对于基线至少降低 100 分

<sup>e</sup> 基线时使用类固醇的患者停用类固醇并达到临床缓解

<sup>f</sup> SES-CD 评分 ≤ 4 且较基线至少降低 2 分，并且任何单个变量的子评分均不 > 1

<sup>g</sup> 基线时 SES-CD 溃疡表面子评分 ≥ 1 的患者其 SES-CD 溃疡表面子评分为 0

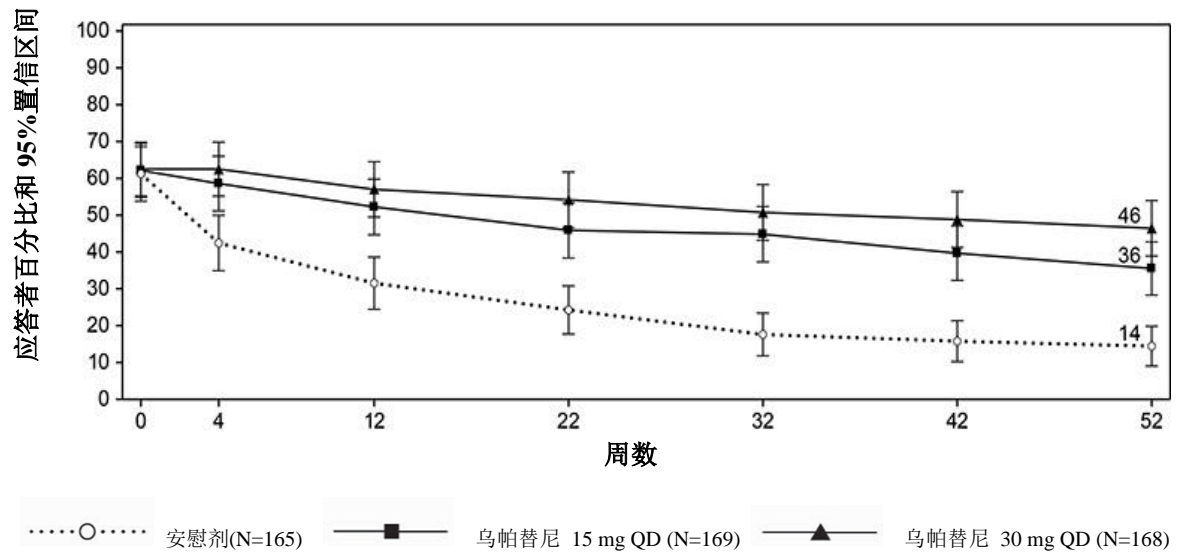
### 维持治疗研究 (CD-3)

CD-3 的有效性分析评价了 502 例接受 12 周乌帕替尼 45 mg 每日一次诱导治疗后根据 SF/APS 达到临床应答的患者。患者被重新随机分配以接受维持治疗方案，即乌帕替尼 15 mg 或 30 mg 每日一次或安慰剂，持续治疗 52 周。

#### 临床疾病活动度和症状

与安慰剂治疗患者相比，接受乌帕替尼 15 mg 和 30 mg 治疗的患者在第 52 周达到共同主要终点临床缓解的比例显著更高（图 3，表 22）。

图 3 维持治疗研究 CD-3 中达到临床缓解的患者比例



与安慰剂组相比，接受乌帕替尼 30 mg 治疗的患者在第 52 周时通过 FACIT-F 评分测量的疲乏相对于基线的改善幅度显著更大。

表 22 维持治疗研究 CD-3 中第 52 周时达到主要和其他有效性终点的患者比例

治疗组	PBO <sup>+</sup> N=165	UPA 15 mg N=169	UPA 30 mg N=168	治疗差异 15 mg vs PBO (95% CI)	治疗差异 30 mg vs PBO (95% CI)

共同主要终点					
临床缓解 <sup>a</sup>	14%	36%	46%	22% (14, 30)*	32% (23, 40)*
既往生物治疗失败	N=126 9%	N=124 32%	N=127 43%	24% (14, 33)	34% (24, 44)
无既往生物治疗失败史	N=39 33%	N=45 44%	N=41 59%	12% (-9, 33)	26% (5, 47)
内镜下应答 <sup>b</sup>	7%	28%	40%	21% (14, 28)*	34% (26, 41)*
既往生物治疗失败	N=126 4%	N=124 23%	N=127 39%	19% (11, 27)	35% (26, 44)
无既往生物治疗失败史	N=39 18%	N=45 40%	N=41 44%	22% (3, 41)	26% (7, 45)
其他终点					
CDAI 临床缓解 <sup>c</sup>	15%	37%	48%	24% (15, 32)*	33% (24, 42)*
临床应答 (CR-100) <sup>d</sup>	15%	41%	51%	27% (18, 36)*	36% (28, 45)*
无皮质类固醇临床缓解 <sup>a,e</sup>	14%	35%	45%	21% (13, 30)*	30% (21, 39)*
维持临床缓解 <sup>a,f</sup>	N=101 20%	N=105 50%	N=105 60%	32% (20, 44)*	40% (28, 52)*
内镜下缓解 <sup>g</sup>	5%	19%	29%	14% (8, 21)*	24% (16, 31)*
黏膜愈合 <sup>h</sup>	N=164 4%	N=167 13%	N=168 24%	10% (4, 16)***	21% (14, 27)***
深度缓解 <sup>a,i</sup>	4%	14%	23%	10% (4, 16)**	18% (11, 25)*
缩略语：PBO = 安慰剂，UPA = 乌帕替尼 + 安慰剂组由接受乌帕替尼 45 mg 治疗且在诱导治疗研究结束时根据 SF/APS 达到临床应答，并在维持治疗开始时随机接受安慰剂治疗的患者组成 * p < 0.001，校正治疗差异（95% CI） ** p < 0.01，校正治疗差异（95% CI） *** 名义 p < 0.001（UPA 与 PBO 比较），校正治疗差异（95% CI） a 平均每日 SF ≤ 2.8 且 APS ≤ 1.0 且均不超过基线评分 b SES-CD 评分较诱导治疗研究基线降低 > 50%（或对于诱导治疗研究基线时 SES-CD 评分为 4 的患者，较诱导治疗研究基线至少降低 2 分） c CDAI < 150 d CDAI 评分较基线降低 ≥ 100 分 e 第 52 周前 90 天未使用皮质类固醇且达到临床缓解。在诱导治疗研究基线时接受皮质类固醇治疗的患者子集中，乌帕替尼 15 mg 组中 38%（N = 63）的患者、乌帕替尼 30 mg 组中 38%（N = 63）的患者和安慰剂组中 5%（N = 61）的患者在第 52 周前 90 天未使用皮质类					

固醇并达到临床缓解。

<sup>f</sup> 定义为进入维持治疗研究时达到临床缓解的患者在第 52 周达到临床缓解

<sup>g</sup> SES-CD 评分 $\leq 4$  且较基线至少降低 2 分，并且任何单个变量的子评分均不 $>1$

<sup>h</sup> 基线时 SES-CD 溃疡表面子评分 $\geq 1$  的患者其 SES-CD 溃疡表面子评分为 0

<sup>i</sup> 临床缓解和内镜下缓解

根据 SF/APS 评估，CD-1 和 CD-2 中第 12 周对乌帕替尼诱导治疗未达到临床应答的患者（122 例患者）接受了额外 12 周的乌帕替尼 30 mg 每日一次给药。在这些患者中，53% 的患者在第 24 周达到临床应答。在扩展治疗期达到应答并继续接受乌帕替尼 30 mg 维持治疗的患者中，第 52 周时 25% 的患者达到临床缓解，22% 的患者达到内镜下应答。

### 内镜评估

在 CD-3 中，与安慰剂组相比，接受乌帕替尼 15 mg 和 30 mg 治疗的患者在第 52 周达到共同主要终点内镜下应答的比例显著更高（表 22）。除表 22 中描述的内镜下终点外，与安慰剂组（3%）相比，接受乌帕替尼 15 mg 和 30 mg 治疗的患者（分别为 11% 和 21%）在第 52 周时达到 SES-CD 0-2 的比例更高。在基线时接受类固醇治疗的患者中，与安慰剂组（3%）相比，第 52 周时接受乌帕替尼 15 mg 和 30 mg 治疗的患者中达到无皮质类固醇内镜下缓解的比例更高（分别为 17% 和 25%）。

### 肠外表现的消退

第 52 周时，与安慰剂组（15%）相比，接受乌帕替尼 15 mg 治疗的患者中观察到肠外表现消退的比例更高（25%），并且接受乌帕替尼 30 mg 治疗达到该终点的患者比例（36%）显著更高。

### 补救治疗

在 CD-3 中，在维持治疗期间显示应答不佳或失应答的患者可接受乌帕替尼 30 mg 补救治疗。在随机分配至乌帕替尼 15 mg 组并接受至少 12 周乌帕替尼 30 mg 补救治疗的患者中，在开始补救治疗后 12 周，根据 SF/APS，84%（76/90）的患者达到临床应答，48%（43/90）的患者达到临床缓解。

### 健康相关生活质量结局

与安慰剂组相比，接受乌帕替尼的患者通过炎症性肠病问卷（IBDQ）总分所评估的健康相关生活质量（HRQOL）改善幅度更大。在所有 4 个领域评分中均见改善：全身症状（包括乏力）、肠道症状（包括腹痛和肠道紧迫感）、社会功能和情绪功能。乌帕替尼组和安慰剂组在第 12 周时 IBDQ 总分较基线的改变在 CD-1 中分别为 46.0 和 21.6，在 CD-2 中分别为 46.3 和 24.4。在接受乌帕替尼 15 mg、30 mg 和安慰剂治疗的患者中，第 52 周 IBDQ 总分较基线的改变分别为 59.3、64.5 和 46.4。

### 放射学阴性中轴型脊柱关节炎

在一项随机、双盲、多中心、安慰剂对照研究中，评价了乌帕替尼 15 mg 每日一次在 18 岁或以上活动性放射学阴性中轴型脊柱关节炎患者中的有效性和安全性。研究 SELECT-AXIS 2（nr-axSpA）是一项在活动性放射学阴性中轴型脊柱关节炎患者中开展的 52 周安慰剂对照试验，共入组 314 例至少对 2 种 NSAID 应答不佳或对不耐受或禁忌的患者。患者必须存在 C 反应蛋白（CRP）升高（定义为 > 正常值上限）和/或磁共振成像（MRI）提示的骶髂关节炎，提示存在客观炎症证据，且无明确放射学证据表明存在骶髂关节结构性损伤。患者存在活动性疾病，定义如下：在筛选和基线访视时，Bath 强直性脊柱炎疾病活动度指数（BASDAI） $\geq 4$ ，且基于 0 - 10 分数字评定量表（NRS）的患者总体背痛评估评分  $\geq 4$ 。在基线时，患者的放射学阴性中轴型脊柱关节炎症状的平均病程为 9.1 年，29.1% 的患者同时接受 csDMARD 治疗。32.9% 的患者对 bDMARD 治疗应答不佳或不耐受。患者接受乌帕替尼 15 mg 每日一次或安慰剂。第 52 周时，所有随机接受安慰剂治疗的患者均改用乌帕替尼 15 mg 每日一次。主要终点为第 14 周时达到国际脊柱关节炎评估协会 40（ASAS40）应答的患者比例。该研究包含最长达 2 年的长期扩展期。

### 临床应答

在 SELECT-AXIS 2（nr-axSpA）中，第 14 周时乌帕替尼 15 mg 治疗组患者达到 ASAS40 应答的比例显著高于安慰剂组（表 23）。在第 2 周至第 14 周的所有时间点均观察到治疗组间在数值上存在差异。

第 14 周时，与安慰剂组相比，乌帕替尼 15 mg 治疗组单个 ASAS 组分（患者对疾病活动度的总体评估、总背痛评估、炎症和躯体功能）和其他疾病活动度

指标（包括 hsCRP）均有改善。

在各亚组（包括性别、基线 BMI、放射学阴性中轴型脊柱关节炎症状持续时间、基线 hsCRP、MRI 骶髂关节炎和既往使用 bDMARD）中证实了乌帕替尼 15 mg 的有效性。

**表 23: SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) 中的临床应答**

治疗组	PBO	UPA 15 mg
N	157	156
<b>ASAS40, 患者% (95% CI)<sup>a</sup></b>		
第 14 周	22.5 (16.0, 29.1)	44.9 (37.1, 52.7)
与安慰剂的差异 (95% CI)	22.2 (12.1, 32.3) <sup>b</sup>	
<b>ASAS20, 患者% (95% CI)<sup>a</sup></b>		
第 14 周	43.8 (36.0, 51.5)	66.7 (59.3, 74.1) <sup>b</sup>
<b>ASAS 部分缓解, 患者% (95% CI)</b>		
第 14 周	7.6 (3.5, 11.8)	18.6 (12.5, 24.7) <sup>c</sup>
<b>BASDAI 50, 患者% (95% CI)</b>		
第 14 周	22.1 (15.5, 28.6)	42.3 (34.6, 50.1) <sup>b</sup>
<b>ASDAS-CRP 相较于基线的变化 (95% CI)</b>		
第 14 周	-0.71 (-0.85, -0.56)	-1.36 (-1.50, -1.21) <sup>b</sup>
<b>ASDAS 无疾病活动, 患者% (95% CI)</b>		
第 14 周	5.2 (1.7, 8.7)	14.1 (8.6, 19.6) <sup>c</sup>
<b>ASDAS 低疾病活动度, 患者% (95% CI)</b>		
第 14 周	18.3 (12.2, 24.4)	42.3 (34.6, 50.1) <sup>b</sup>
缩略语: ASAS20(或 ASAS40)= 国际脊柱关节炎评估协会改善≥20%(或≥40%); ASDAS-CRP = 强直性脊柱炎疾病活动度评分 C 反应蛋白; BASDAI = Bath 强直性脊柱炎疾病活动度指数; PBO = 安慰剂; UPA = 乌帕替尼 <sup>a</sup> ASAS20 (ASAS40) 应答定义为 4 个领域 (患者总体评估、总背痛评估、躯体功能和炎症) 中有≥3 个领域改善≥20% (≥40%), 并且相较于基线的绝对改善≥1 (≥2) 分 (范围 0 - 10), 剩余领域无恶化 (恶化定义: ASAS20 为恶化≥20%且≥1 分, 或 ASAS40 为恶化>0 分)。 <sup>b</sup> 经多重性控制后, 乌帕替尼与安慰剂相比 p≤0.001 <sup>c</sup> 经多重性控制后, 乌帕替尼与安慰剂相比 p≤0.01 对于二分类终点, 结果基于非应答者插补联合多重插补。对于连续终点, 结果基于采用重复测量混合效应模型分析法获得的相较基线变化的最小二乘均值。		

根据表 23 中列出的终点进行评估, 疗效维持至第 52 周。

### 躯体功能应答和健康相关结局

乌帕替尼 15 mg 治疗组患者在第 14 周时的躯体功能 (通过 BASFI 评估) 相较于基线时的变化与安慰剂组相比有显著改善。

第 14 周时，乌帕替尼 15 mg 治疗组患者的总背痛和夜间背痛与安慰剂组相比有显著改善。

第 14 周时，乌帕替尼 15 mg 治疗组患者的健康相关生活质量和总体健康（分别通过 ASQoL 和 ASAS 健康指数测量）与安慰剂组相比有显著改善。

第 14 周时 BASFI、总背痛和 ASQoL 的改善维持至第 52 周。

### *炎症客观指标*

通过 MRI 对炎症进行评估，并表示为骶髂关节的加拿大脊柱关节炎研究联合会（SPARCC）评分相较于基线的变化。第 14 周时，乌帕替尼 15 mg 治疗组患者的骶髂关节炎症与安慰剂组相比有显著改善。

### *强直性脊柱炎（AS，放射学阳性中轴型脊柱关节炎）*

在两项随机、双盲、多中心、安慰剂对照研究中评价了乌帕替尼 15 mg 每日一次在 18 岁或以上活动性强直性脊柱炎患者（根据 Bath 强直性脊柱炎疾病活动度指数 [BASDAI]  $\geq 4$  且患者的总背痛评分  $\geq 4$ ）中的有效性和安全性（SELECT-AXIS 1 和 SELECT-AXIS 2）。这两项研究均包含长达 2 年的长期扩展期。

SELECT-AXIS 2（AS）是一项在既往接受过 bDMARD 治疗（77.4% 对肿瘤坏死因子 [TNFi] 抑制剂或白介素-17 抑制剂 [IL-17i] 无应答；30.2% 不耐受，12.9% 既往曾接受 2 种 bDMARDs 治疗但并非无效）的强直性脊柱炎患者中开展的 14 周安慰剂对照试验，共入组了 420 例受试者。基线时，患者强直性脊柱炎症状的平均病程为 12.8 年，约 31% 的患者接受合并 csDMARD 治疗。患者接受乌帕替尼 15 mg 每日一次或安慰剂。第 14 周时，所有随机接受安慰剂治疗的患者均改用乌帕替尼 15 mg 每日一次。主要终点为第 14 周时达到 ASAS40 应答的患者比例。

### 临床应答

第 14 周时乌帕替尼 15 mg 治疗组患者达到 ASAS40 应答的比例显著高于安慰剂组（表 24）。SELECT-AXIS 2（AS）在第 4 周时即观察到治疗组间 ASAS40 应答率在数值上存在差异。

与安慰剂组相比，乌帕替尼 15 mg 治疗组在第 14 周时单个 ASAS 组分（患

者对疾病活动度的总体评估、总背痛评估、炎症和躯体功能)和其他疾病活动度指标(包括hsCRP)均有改善。

对包括性别、基线BMI、AS症状持续时间和基线hsCRP和既往bDMARDs用药在内的亚组进行分析后,均显示了乌帕替尼15mg的有效性。

**表 24: SELECT-AXIS 2 (AS) 中的临床应答**

治疗组	PBO	UPA 15 mg
N	209	211
<b>ASAS40, 患者% (95% CI) <sup>a, b</sup></b>		
第 14 周	18.2 (13.0, 23.4)	44.5 (37.8, 51.3)
与安慰剂的差异 (95% CI)	26.4 (17.9, 34.9) <sup>c</sup>	
<b>ASAS20, 患者% (95% CI) <sup>a</sup></b>		
第 14 周	38.3 (31.7, 44.9)	65.4 (59.0, 71.8) <sup>c</sup>
<b>ASAS 部分缓解, 患者% (95% CI) <sup>a</sup></b>		
第 14 周	4.3 (1.6, 7.1)	17.5 (12.4, 22.7) <sup>c</sup>
<b>BASDAI 50, 患者% (95% CI)</b>		
第 14 周	16.7 (11.7, 21.8)	43.1 (36.4, 49.8) <sup>c</sup>
<b>ASDAS-CRP 相较于基线的变化 (95% CI)</b>		
第 14 周	-0.49 (-0.62, -0.37)	-1.52 (-1.64, -1.39) <sup>c</sup>
<b>ASDAS 无疾病活动, 患者% (95% CI)</b>		
第 14 周	1.9 (0.1, 3.8)	12.8 (8.3, 17.3) <sup>c</sup>
<b>ASDAS 低疾病活动度, 患者% (95% CI)</b>		
第 14 周	10.1 (6.0, 14.2)	44.1 (37.4, 50.8) <sup>c</sup>
<b>ASDAS 重大改善, 患者% (95% CI)</b>		
第 14 周	4.8 (1.9, 7.7)	30.3 (24.1, 36.5) <sup>d</sup>
缩略语: ASAS20(或ASAS40)=国际脊柱关节炎评估协会改善≥20%(或≥40%); ASDAS-CRP = 强直性脊柱炎疾病活动度评分 C 反应蛋白; BASDAI = Bath 强直性脊柱炎疾病活动度指数; PBO = 安慰剂; UPA = 乌帕替尼 <sup>a</sup> ASAS20 (ASAS40) 应答定义为 4 个领域(患者总体评估、总背痛评估、躯体功能和炎症)中有≥3 个领域改善≥20% (≥40%), 并且相较于基线的绝对改善≥1 (≥2) 分(范围 0 - 10), 剩余领域无恶化(恶化定义: ASAS20 为恶化≥20%且≥1 分, 或 ASAS40 为恶化>0 分)。 <sup>b</sup> 主要终点 <sup>c</sup> 经多重性控制后, 乌帕替尼与安慰剂相比 p ≤ 0.01 <sup>d</sup> 名义 P ≤ 0.001 对于二分类终点, 结果基于非应答者插补联合多重插补。对于连续终点, 结果基于采用重复测量混合效应模型分析法获得的相较基线变化的最小二乘均值。		

### 躯体功能应答和健康相关结局

在 SELECT-AXIS 2 (AS) 研究中, 乌帕替尼 15 mg 治疗组患者在第 14 周时的躯体功能(通过 Bath 强直性脊柱炎功能指数量表[BASFI]评估)相较于基线时的变化与安慰剂组相比有显著改善。

乌帕替尼 15 mg 治疗组患者在第 14 周总背痛和夜间背痛方面较安慰剂组显著改善。

乌帕替尼 15 mg 治疗组患者在第 14 周健康相关生活质量和总体健康(分别通过 ASQoL 和 ASAS 健康指数评估)方面较安慰剂组显著改善。

### *附着点炎*

在 SELECT-AXIS 2 (AS) 研究中, 基线时有附着点炎的患者(n=310)接受乌帕替尼 15 mg 治疗后, 第 14 周附着点炎(通过 Maastricht 强直性脊柱炎附着点炎评分[MASES]相对于基线的变化评估)较安慰剂组显著改善。

### *脊柱活动度*

在 SELECT-AXIS 2 (AS) 研究中, 乌帕替尼 15 mg 治疗组患者第 14 周的脊柱活动度(通过 Bath 强直性脊柱炎测量指数[BASMI]相对于基线的变化评估)较安慰剂组显著改善。

### *炎症客观指标*

在 SELECT-AXIS 2 (AS) 研究中, 通过 MRI 对炎症进行评估, 并表示为脊柱 SPARCC 评分相较于基线的变化。第 14 周时, 乌帕替尼 15 mg 治疗组患者的脊柱炎症与安慰剂组相比有显著改善。

在 SELECT-AXIS 2 (AS) 中, 表 24 中所示的疗效指标以及 BASFI、总背痛、夜间背痛、ASQoL、ASAS 健康指数、MASES 和 BASMI 的改善一直持续到第 52 周。

## **【药理毒理】**

### **药理作用**

乌帕替尼是一种 Janus 激酶 (JAK) 抑制剂。JAK 是细胞内酶, 可传递细胞膜上的细胞因子或生长因子受体相互作用产生的信号, 从而影响血细胞生成的细胞过程和免疫细胞功能。在此信号转导通路中, JAK 磷酸化并激活信号转导与转



录活化因子 (STAT), STAT 调节细胞内基因表达等活动。乌帕替尼在 JAK 位点调节此信号传导通路, 阻滞 STAT 的磷酸化和活化。

JAK 酶通过自身的配对 (如 JAK1/JAK2、JAK1/JAK3、JAK1/TYK2、JAK2/JAK2、JAK2/TYK2) 传递细胞因子信号。在不含细胞的分离酶活性测定中, 乌帕替尼对 JAK1 和 JAK2 的抑制作用高于对 JAK3 和 TYK2 的抑制作用。在人白细胞中开展的细胞测定中, 乌帕替尼对 JAK1 和 JAK1/JAK3 介导的细胞因子诱导的 STAT 磷酸化的抑制作用比对 JAK2/JAK2 介导的 STAT 磷酸化的抑制作用更强。但是, 目前尚不清楚这种特异性 JAK 酶抑制作用与治疗效果的相关性。

## 毒理研究

### 遗传毒性

乌帕替尼 Ames 试验、体外人外周血淋巴细胞染色体畸变试验和大鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

### 生殖毒性

在大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中, 雄性大鼠和雌性大鼠分别经口给予乌帕替尼最高达 50、75mg/kg/日 (以 AUC 计, 分别约相当于人 15 mg 剂量的 42 倍和 84 倍, 人 30 mg 剂量的 22 倍和 43 倍, 以及人最大推荐剂量 45mg 的 16 倍和 31 倍) 时, 未见对雄性和雌性生育力的影响, 但经口给药 25 和 75mg/kg/日 (以 AUC 计, 分别约相当于人 15 mg 剂量的 22 倍和 84 倍, 人 30 mg 剂量的 11 倍和 43 倍, 以及人最大推荐剂量 45mg 的 8 倍和 31 倍) 时对妊娠的维持产生了不良影响, 表现为剂量相关的着床后丢失增加 (吸收胎增加) 和窝平均活胎数降低。雌性大鼠经口给予乌帕替尼 5mg/kg/日 (以 AUC 计, 约相当于人 15 mg 剂量的 2 倍, 人 30 mg 剂量的 0.9 倍, 以及人最大推荐剂量 45mg 的 0.6 倍), 与给予相同剂量的雄性大鼠交配, 未见对活胎数的影响。

在一项大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中, 妊娠大鼠在器官发生期 (妊娠第 6 天至第 17 天) 经口给予乌帕替尼 5、25 和 75mg/kg/日, 剂量 $\geq$ 5mg/kg/日 (以 AUC 计,  $\geq$ 人 15 mg 剂量的 1.7 倍, 人 30 mg 剂量的 0.9 倍, 以及人最大推荐剂量 45mg 的 0.6 倍) 时, 乌帕替尼具有致畸作用 (骨骼畸形, 包括肱骨畸形和肩胛骨弯曲); 在 75mg/kg/日 (以 AUC 计, 约为 15 mg 剂量的 84 倍, 人 30 mg 剂量的 43 倍, 以及人最大推荐剂量 45mg 的 31 倍) 剂量下, 在未见母体毒性情况下还可见其他骨骼畸形 (前肢/后肢弯曲及肋骨/椎骨缺陷) 和胎仔体重下降。

在第二项大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中,妊娠大鼠在器官发生期(妊娠第6天至第17天)经口给予乌帕替尼1.5和4mg/kg/日,在4mg/kg/日(以AUC计,约为15mg剂量的1.6倍,人30mg剂量的0.8倍,以及人最大推荐剂量45mg的0.6倍)剂量下,乌帕替尼具有致畸作用(骨骼畸形,包括肱骨和肩胛骨弯曲)。在1.5mg/kg/日(以AUC计,约为15mg剂量的0.29倍,人30mg剂量的0.15倍,以及人最大推荐剂量45mg的0.11倍)剂量下未见胚胎-胎仔发育毒性。

兔胚胎-胎仔发育毒性试验中,妊娠兔在器官发生期(妊娠第7天至第19天)经口给予乌帕替尼2.5、10和25mg/kg/日,在25mg/kg/日(以AUC计,约为15mg剂量的15倍,人30mg剂量的7.6倍,以及人最大推荐剂量45mg的5.6倍)剂量下,在具有母体毒性情况下可见胚胎致死性、胎仔体重下降和心血管畸形,胚胎致死性表现为总吸收胎和早期吸收胎发生率增加引起的着床后丢失增加;在10mg/kg/日(以AUC计,约为15mg剂量的2.2倍,人30mg剂量的1.1倍,以及人最大推荐剂量45mg的0.82倍)剂量下未见胚胎-胎仔发育毒性。

大鼠围产期毒性试验中,大鼠于妊娠期第6天至哺乳期第20天经口给予乌帕替尼2.5、5和10mg/kg/日,在10mg/kg/日(以AUC计,约为15mg剂量的3倍,人30mg剂量的1.4倍,以及人最大推荐剂量45mg的1倍)剂量下,未见母体毒性和子代发育毒性。

哺乳期雌性SD大鼠于产后第7~8天单次经口给予口服放射性标记的乌帕替尼10mg/kg,以AUC<sub>0-t</sub>计,乳汁中的药物暴露量约为母体血浆药物暴露量的30倍,乳汁中大约97%的药物相关物质是母体药物,说明可通过大鼠乳汁分泌。

## 致癌性

在SD大鼠和rasH2转基因小鼠中评价了乌帕替尼的致癌性。雄性和雌性大鼠分别经口给予乌帕替尼最高达15和20mg/kg/日(以AUC计,分别相当于15mg剂量的4倍和10倍,人30mg剂量的2倍和5倍,以及人最大推荐剂量45mg的1.6倍和4倍)时,最长给药达101周,未见致癌性。雌雄rasH2转基因小鼠连续26周经口给予乌帕替尼最高达20mg/kg/日,未见致癌性。

## 幼龄动物毒性

幼龄大鼠于出生后第15日~第63日经口给予乌帕替尼5、20、50mg/kg/日,给药 $\geq$ 5mg/kg剂量下观察到雌雄动物脾和胸腺绝对重量呈剂量依赖性降低,伴淋巴细胞降低; $\geq$ 20mg/kg剂量组雄性和50mg/kg剂量组雌性动物观察到股骨骨

髓造血轻微抑制；50mg/kg 剂量下还观察到动物死亡、雌雄动物体重增量降低。

**【贮藏】**

密封，不超过 30℃ 保存。

**【包装】**

PVC/PE/PCTFE 铝塑泡罩包装，7 片/盒，28 片/盒。

**【有效期】**

24 个月

**【执行标准】**

15mg 和 30mg: JX20220009

45mg: JX20230007

**【批准文号】**

15 mg: 国药准字 HJ20220010

30mg: 国药准字 HJ20220011

45mg: 国药准字 HJ20233125

**【上市许可持有人】**

名称: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

注册地址: Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany.

**【生产企业】**

企业名称: AbbVie Ireland NL B.V.

生产地址: Manorhamilton Road, Sligo, Ireland.

包装厂名称: AbbVie S.r.l.

包装地址: 148 Pontina Km 52 snc, 04011 Campoverde di Aprilia (LT), Italy.

**【境内联系人】**

名称：艾伯维医药贸易（上海）有限公司

注册地址：中国（上海）自由贸易试验区富特北路 458 号 4 层 418 部位

联系地址：上海市静安区石门一路 288 号香港兴业中心二座第 30 楼

邮政编码：200041

电话号码：021-62631300

传真号码：021-53079101